

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORSERDU 86 mg Filmtabletten  
ORSERDU 345 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### ORSERDU 86 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Elacestrant-Dihydrochlorid entsprechend 86,3 mg Elacestrant.

### ORSERDU 345 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Elacestrant-Dihydrochlorid entsprechend 345 mg Elacestrant.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

### ORSERDU 86 mg Filmtabletten

Blaue bis hellblaue bikonvexe runde Filmtabletten mit der Prägung „ME“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Ungefäher Durchmesser: 8,8 mm.

### ORSERDU 345 mg Filmtabletten

Blaue bis hellblaue bikonvexe ovale Filmtabletten mit der Prägung „MH“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Ungefähe Größe: 19,2 mm (Länge), 10,8 mm (Breite).

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

ORSERDU wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit ORSERDU darf nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs sollten für eine Behandlung mit ORSERDU ausgewählt werden, wenn in den Plasmaproben eine aktivierende *ESR1*-

Mutation vorliegt, die mithilfe eines CE-gekennzeichneten *In-vitro*-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck nachgewiesen wurde. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss das Vorliegen einer aktivierenden *ESR1*-Mutation in den Plasmaproben durch einen alternativen validierten Test nachgewiesen werden.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 345 mg (eine 345 mg-Filmtablette) einmal täglich.

Die empfohlene Höchstdosis ORSERDU pro Tag beträgt 345 mg.

Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen festzustellen ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

### *Versäumte Dosis*

Wenn die Einnahme einer Dosis versäumt wurde, kann sie innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt sofort nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, sollte die Dosis an diesem Tag ausgelassen werden. Am Folgetag ist ORSERDU zur üblichen Zeit einzunehmen.

### *Erbrechen*

Falls es nach der Einnahme von ORSERDU zu Erbrechen kommt, darf der Patient an diesem Tag keine weitere Dosis einnehmen, sondern sollte die nächste Dosis am Folgetag zur üblichen Zeit einnehmen.

### Dosisanpassungen

Die empfohlenen Dosisanpassungen von Elacestrant bei Patienten mit Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) sind in Tabelle 1 und 2 aufgeführt:

**Tabelle 1: Dosisreduktionen von ORSERDU bei Nebenwirkungen**

ORSERDU Dosisstärke	Dosis und Einnahmeplan	Tablettenanzahl und -stärke
Dosisreduktion	258 mg einmal täglich	drei 86 mg-Tabletten

Wenn eine weitere Dosisreduktion unter 258 mg einmal täglich erforderlich ist, muss ORSERDU abgesetzt werden.

**Tabelle 1: Hinweise für die Dosisanpassung von ORSERDU bei Nebenwirkungen**

Schweregrad	Dosisanpassung
Grad 2	Bis zur Besserung der Nebenwirkung zu Grad $\leq 1$ oder bis zum Ausgangswert eine Unterbrechung der ORSERDU-Behandlung in Erwägung ziehen. Dann Wiederaufnahme der Behandlung mit ORSERDU mit der gleichen Dosis.

<b>Schweregrad</b>	<b>Dosisanpassung</b>
Grad 3	<p>Unterbrechung der Behandlung mit ORSERDU bis zur Besserung der Nebenwirkung zu Grad <math>\leq 1</math> oder bis zum Ausgangswert. Bei der Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Dosis auf 258 mg reduziert werden.</p> <p>Bei Auftreten einer Toxizität von Grad 3 ist die Behandlung mit ORSERDU bis zur Besserung der Nebenwirkung zu Grad <math>\leq 1</math> oder bis zum Ausgangswert zu unterbrechen. Die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 258 mg kann wieder aufgenommen werden, wenn der Patient nach Einschätzung des behandelnden Arztes von der Behandlung profitiert. Bei Auftreten einer Nebenwirkung, die Grad 3 erreicht oder nicht tolerierbar ist, muss ORSERDU dauerhaft abgesetzt werden.</p>
Grad 4	<p>Unterbrechung der Behandlung mit ORSERDU bis zur Besserung der Nebenwirkung zu Grad <math>\leq 1</math> oder bis zum Ausgangswert. Bei der Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Dosis auf 258 mg reduziert werden.</p> <p>Wenn eine Nebenwirkung von Grad 4 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung auftritt, ist ORSERDU dauerhaft abzusetzen.</p>

#### *Anwendung von ORSERDU zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden und es ist ein alternatives Begleitmedikament in Betracht zu ziehen, das kein oder nur ein minimales Potenzial zur Hemmung von CYP3A4 hat.

Wenn ein starker CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, ist die Dosis von Elacestrant unter sorgfältiger Überwachung der Verträglichkeit auf 86 mg einmal täglich zu reduzieren. Wenn ein moderater CYP3A4-Inhibitor angewendet werden muss, ist die Dosis von Elacestrant unter sorgfältiger Überwachung der Verträglichkeit auf 172 mg einmal täglich zu reduzieren. Bei moderaten CYP3A4-Inhibitoren kann je nach Verträglichkeit eine anschließende Dosisreduktion auf 86 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden.

Wenn der CYP3A4-Hemmer abgesetzt wird, ist die Elacestrant-Dosis auf die Dosis zu erhöhen, die vor Beginn der CYP3A4-Inhibitor-Behandlung (nach 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors) verwendet wurde (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 5.2).

Bei gleichzeitiger Anwendung von ORSERDU mit schwachen CYP3A4-Inhibitoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Anwendung von ORSERDU mit CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden und es ist ein alternatives Begleitmedikament in Betracht zu ziehen, das kein oder nur ein minimales Potenzial zur Induktion von CYP3A4 hat.

Wenn ein starker oder moderater CYP3A4-Induktor für einen kurzen Zeitraum (d. h.  $\leq 3$  Tage) oder intermittierend (d. h. Behandlungszeiträume  $\leq 3$  Tage, mit einem Abstand von mindestens 2 Wochen oder 1 Woche + 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Induktors, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) angewendet werden muss, ist die Elacestrant-Behandlung ohne Dosissteigerung fortzusetzen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von ORSERDU mit schwachen CYP3A4-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung auf Grund des Alters des Patienten ist nicht notwendig. Für Patienten  $\geq 75$  Jahre liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) muss die ORSERDU-Dosis auf 258 mg reduziert werden. Elacestrant wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) untersucht, daher kann für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Elacestrant wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht, daher kann für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ORSERDU bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

ORSERDU ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen vor dem Schlucken nicht gekaut, zerdrückt oder geteilt werden. Die Dosis von ORSERDU ist jeden Tag zu ungefähr der gleichen Tageszeit einzunehmen. ORSERDU ist zusammen mit einer leichten Mahlzeit einzunehmen. Die Einnahme zusammen mit Nahrung kann auch Übelkeit und Erbrechen verringern (siehe Abschnitt 5.2).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### *Leberfunktionsstörung*

ORSERDU wird in der Leber verstoffwechselt und eine Leberfunktionsstörung kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen. Daher muss ORSERDU bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden und die Patienten sind regelmäßig und engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung muss die Anwendung von Elacestrant in einer Dosis von 258 mg einmal täglich mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Da keine klinischen Daten vorliegen, wird die Anwendung von Elacestrant bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

### *Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie u.a. Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol und Grapefruit oder Grapefruitsaft ist zu vermeiden. Ein alternatives Begleitarmittel ist in Betracht zu ziehen, das kein oder nur ein minimales Potenzial zur CYP3A4-Hemmung hat. Wenn die Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von ORSERDU anzupassen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren wie u.a. Aprepitant, Ciprofloxacin, Conivaptan, Crizotinib, Cyclosporin, Diltiazem, Dronedaron, Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin, Grapefruitsaft, Imatinib, Isavuconazol, Tofisopam und Verapamil ist zu vermeiden. Ein alternatives Begleitarzneimittel ist in Betracht zu ziehen, das kein oder nur ein minimales Potenzial zur CYP3A4-Hemmung hat. Wenn die Anwendung eines moderaten CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von ORSERDU anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

#### *Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit starken CYP3A4-Induktoren wie u.a. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist zu vermeiden. Ein alternatives Begleitarzneimittel ist in Betracht zu ziehen, das kein oder nur ein minimales Potenzial zur CYP3A4-Induktion hat. Wenn die Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von ORSERDU anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit moderaten CYP3A4-Induktoren wie u.a. Bosentan, Cenobamat, Dabrafenib, Efavirenz, Etravirin, Lorlatinib, Phenobarbital, Primidon und Sotorasib ist zu vermeiden. Ein alternatives Begleitarzneimittel ist in Betracht zu ziehen, das kein oder nur ein minimales Potenzial zur CYP3A4-Induktion hat. Wenn der moderate CYP3A4-Induktor nicht vermieden werden kann, muss eine Dosisanpassung von ORSERDU vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)

#### *Thromboembolische Ereignisse*

Thromboembolische Ereignisse werden häufig bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs beobachtet und wurden auch in klinischen Studien mit ORSERDU festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Dies ist bei der Verschreibung von ORSERDU bei Risikopatienten zu berücksichtigen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

ORSERDU wird hauptsächlich durch CYP3A4 verstoffwechselt und ist ein Substrat des organischen Anionen-Transport-Polypeptids 2B1 (OATP2B1). ORSERDU ist ein Inhibitor der Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

### Wirkung anderer Arzneimittel auf ORSERDU

#### *CYP3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Itraconazol (200 mg einmal täglich über 7 Tage) mit ORSERDU (172 mg über 7 Tage) erhöhte die Elacestrant-Plasmaexposition ( $AUC_{inf}$ ) und die Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) bei gesunden Probanden um das 5,3- bzw. 4,4-Fache.

Physiologisch basierte pharmakokinetische (PBPK) Simulationen bei Krebspatienten deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mehrerer Tagesdosen von 345 mg Elacestrant und 200 mg Itraconazol die Steady-State-AUC und  $C_{max}$  von Elacestrant um das 5,5- bzw. 3,9-Fache erhöhen kann, wodurch das Nebenwirkungsrisiko steigen kann.

PBPK-Simulationen bei Krebspatienten ergaben, dass die gleichzeitige Gabe mehrerer Tagesdosen von 345 mg Elacestrant mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren die Steady-State-AUC und  $C_{max}$  von Elacestrant erhöhen kann, und zwar bei Fluconazol (200 mg einmal täglich) um das 2,3- bzw. 1,9-Fache und bei Erythromycin (500 mg viermal täglich) um das 3,9- bzw. 3,0-Fache, wodurch das Nebenwirkungsrisiko steigen kann.

#### *CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg einmal täglich über 7 Tage) mit einer Einzeldosis ORSERDU 345 mg verringerte die Elacestrant-Plasmaexposition

(AUC<sub>inf</sub>) und die Spitzenkonzentration (C<sub>max</sub>) bei gesunden Probanden um 86 % bzw. 73 %, wodurch die Wirkung von Elacestrant verringert werden kann.

PBPK-Simulationen bei Krebspatienten deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe mehrerer Tagesdosen von Elacestrant 345 mg und Rifampicin 600 mg die Steady-State-AUC und C<sub>max</sub> von Elacestrant um 84 % bzw. 77 % senken kann, wodurch die Wirkung von Elacestrant verringert werden kann.

PBPK-Simulationen bei Krebspatienten deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe mehrerer Tagesdosen von Elacestrant 345 mg und des moderaten CYP3A4-Induktors Efavienz (600 mg) die Steady-State-AUC und C<sub>max</sub> von Elacestrant um 57 % bzw. 52 % senken kann, wodurch die Wirkung von Elacestrant verringert werden kann.

#### *OATP2B1-Inhibitoren*

Elacestrant ist ein *In-vitro*-Substrat von OATP2B1. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die gleichzeitige Anwendung von OATP2B1-Hemmern möglicherweise die Exposition gegenüber Elacestrant erhöht, wodurch das Nebenwirkungsrisiko steigen kann, wird bei der gleichzeitigen Anwendung von ORSERDU mit OATP2B1-Hemmern zur Vorsicht geraten.

#### Wirkung von ORSERDU auf andere Arzneimittel

##### *P-gp-Substrate*

Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU (345 mg, Einzeldosis) mit Digoxin (0,5 mg, Einzeldosis) erhöhte die Exposition gegenüber Digoxin um 27 % in Bezug auf die C<sub>max</sub> und um 13 % in Bezug auf die AUC. Die Anwendung von Digoxin ist zu überwachen und die Dosis gegebenenfalls zu reduzieren.

Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit anderen P-gp-Substraten kann deren Konzentrationen erhöhen, wodurch die mit den P-gp-Substraten verbundenen Nebenwirkungen verstärkt werden können. Die Dosis der gleichzeitig angewendeten P-gp-Substrate ist entsprechend der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu reduzieren.

##### *BCRP-Substrate*

Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU (345 mg, Einzeldosis) mit Rosuvastatin (20 mg, Einzeldosis) erhöhte die Exposition gegenüber Rosuvastatin um 45 % in Bezug auf die C<sub>max</sub> und um 23 % in Bezug auf die AUC. Die Anwendung von Rosuvastatin ist zu überwachen und die Dosis gegebenenfalls zu reduzieren.

Die gleichzeitige Anwendung von ORSERDU mit anderen BCRP-Substraten kann deren Konzentrationen erhöhen, wodurch die mit BCRP-Substraten verbundenen Nebenwirkungen verstärkt werden können. Die Dosis der gleichzeitig angewendeten BCRP-Substrate ist entsprechend der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu reduzieren.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

ORSERDU darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Aufgrund des Wirkmechanismus von Elacestrant und der Ergebnisse von Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren kann ORSERDU den Fetus schädigen, wenn es Schwangeren gegeben wird. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit ORSERDU und für eine Woche nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden müssen.

## Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Elacestrant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). ORSERDU darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit ORSERDU geprüft werden. Tritt während der Einnahme von ORSERDU eine Schwangerschaft ein, muss die Patientin über die mögliche Gefährdung des Fetus und das mögliche Risiko einer Fehlgeburt aufgeklärt werden.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Elacestrant/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern dürfen Frauen während der Behandlung mit ORSERDU und für eine Woche nach der letzten Dosis ORSERDU nicht stillen.

## Fertilität

Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Studien (siehe Abschnitt 5.3) und aufgrund seines Wirkmechanismus könnte ORSERDU die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ORSERDU hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da jedoch bei einigen Patienten, die Elacestrant einnahmen, über Fatigue, Asthenie und Schlaflosigkeit berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8), sollten Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten ( $\geq 10\%$ ) Nebenwirkungen von ORSERDU waren Übelkeit, erhöhte Triglyceride, erhöhtes Cholesterin, Erbrechen, Fatigue, Dyspepsie, Diarrhö, erniedrigtes Kalzium, Rückenschmerzen, erhöhtes Kreatinin, Arthralgie, erniedrigtes Natrium, Obstipation, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Abdominalschmerz, Anämie, erniedrigtes Kalium und erhöhte Alanin-Aminotransferase. Die häufigsten Nebenwirkungen von Elacestrant von Grad  $\geq 3$  ( $\geq 2\%$ ) waren Übelkeit (2,7%), erhöhte AST (2,7%), erhöhte ALT (2,3%), Anämie (2%), Rückenschmerzen (2%) und Knochenschmerzen (2%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei  $\geq 1\%$  der Patienten gemeldet wurden, waren Übelkeit, Dyspnoe und Thromboembolie (venös).

Nebenwirkungen, die bei  $\geq 1\%$  der Patienten zum Abbruch der Behandlung führten, waren Übelkeit und verminderter Appetit.

Zu den Nebenwirkungen, die bei  $\geq 1\%$  der Patienten zu einer Dosisreduktion führten, zählte Übelkeit.

Nebenwirkungen, die bei  $\geq 1\%$  der Patienten mit einer Unterbrechung der Behandlung verbunden waren, waren Übelkeit, abdomineller Schmerz, erhöhte Alanin-Aminotransferase, Erbrechen, Ausschlag, Knochenschmerzen, verminderter Appetit, erhöhte Aspartat-Aminotransferase und Diarrhö.



## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der nachstehenden Auflistung genannten Nebenwirkungen spiegeln die Exposition gegenüber Elacestrant bei 301 Patienten mit Brustkrebs in drei offenen Studien (RAD1901-105, RAD1901-106 und RAD1901-308) wider, in denen die Patienten 400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid (345 mg Elacestrant) einmal täglich als Einzelwirkstoff erhielten. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen ergeben sich aus den Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen aller Art, die bei Patienten festgestellt wurden, welche Elacestrant in der empfohlenen Dosis für die Zielindikation erhielten, während die Häufigkeiten von Veränderungen der Laborparameter auf einer Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 1 Grad und Verschiebungen bis  $\geq$  Grad 3 beruhen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 85 Tage (Spanne 5 bis 1288 Tage).

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen aus den klinischen Studien ergeben sich aus den Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen aller Art, wobei die Ereignisse für eine Nebenwirkung teilweise andere Ursachen als das Arzneimittel haben können, wie z. B. die Erkrankung, andere Arzneimittel oder nicht damit zusammenhängende Ursachen.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) wird folgende Konvention verwendet, die auf den Leitlinien des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) basiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 3. Nebenwirkungen bei Patienten, die eine Monotherapie mit Elacestrant 345 mg zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs erhielten**

	<b>Elacestrant N = 301</b>	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Häufig	Harnwegsinfektion
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Sehr häufig	Anämie
	Häufig	Lymphozytenzahl erniedrigt
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Sehr häufig	Appetit vermindert
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Häufig	Schlaflosigkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl, Synkope
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Sehr häufig	Hitzewallung*
	Gelegentlich	Thromboembolie (venös)*
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Häufig	Dyspnoe, Husten*
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, abdomineller Schmerz*, Dyspepsie*
	Häufig	Stomatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Gelegentlich	Akutes Leberversagen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Häufig	Ausschlag*
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen
	Häufig	Schmerzen in den Extremitäten, Brustschmerzen die

	<b>Elacestrant</b> <b>N = 301</b>	
		Skelettmuskulatur betreffend*, Knochenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig	Fatigue
	Häufig	Asthenie
<b>Untersuchungen</b>	Sehr häufig	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Triglyceride erhöht, Cholesterin erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Kalzium erniedrigt, Kreatinin erhöht, Natrium erniedrigt, Kalium erniedrigt
	Häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht

\*Die Inzidenz stellt eine Gruppierung von ähnlichen Begriffen dar.  
UAW aufgelistet nach Systemorganklasse und abnehmender Häufigkeit.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Übelkeit*

Übelkeit wurde von 35 % der Patienten berichtet. Bei 2,5 % der Patienten wurde über Übelkeit von Grad 3–4 berichtet. Übelkeit trat im Allgemeinen früh auf; die mediane Zeitspanne bis zum ersten Auftreten betrug 14 Tage (Spanne: 1 bis 490 Tage). Übelkeit trat im ersten Zyklus häufiger auf, und ab Zyklus 2 war die Inzidenz von Übelkeit in den nachfolgenden Zyklen (d. h. im Laufe der Zeit) generell niedriger. Eine prophylaktische Behandlung gegen Übelkeit wurde 12 (5 %) der Patienten in der Elacestrant-Gruppe verschrieben, und 28 (11,8 %) erhielten während des Behandlungszeitraums ein Antiemetikum zur Behandlung von Übelkeit.

##### *Ältere Patienten*

In der Studie RAD1901-308 waren 104 Patienten, die Elacestrant erhielten,  $\geq 65$  Jahre und 40 Patienten  $\geq 75$  Jahre alt. Gastrointestinale Beschwerden wurden häufiger bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren gemeldet. Bei der Überwachung behandlungsbedingter Nebenwirkungen durch den behandelnden Arzt sind das Alter des Patienten sowie Begleiterkrankungen zu berücksichtigen, wenn individuell abgestimmte Maßnahmen ergriffen werden.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die höchste in klinischen Studien angewendete Dosis von ORSERDU betrug 1 000 mg pro Tag. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in Verbindung mit höheren als den empfohlenen Dosen gemeldet wurden, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8). Häufigkeit und Schweregrad der gastrointestinalen Beschwerden (abdomineller Schmerz, Übelkeit, Dyspepsie und Erbrechen) schienen dosisabhängig zu sein. Es gibt kein bekanntes Gegenmittel für eine Überdosierung von ORSERDU. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden, und die Behandlung einer Überdosierung sollte in einer unterstützenden Behandlung bestehen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Antiestrogene, ATC-Code: L02BA04

#### Wirkmechanismus

Elacestrant, eine Tetrahydronaphthalin-Verbindung, ist ein potenter, selektiver und oral wirksamer Estrogenrezeptor-alpha (ER $\alpha$ )-Antagonist, der dessen Abbau bewirkt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Elacestrant hemmt das Estradiol-abhängige und unabhängige Wachstum von ER $\alpha$ -positiven Brustkrebszellen, einschließlich Modellen mit Mutationen im Estrogenrezeptor-1-Gen (*ESR1*). Elacestrant zeigte eine starke Antitumorwirkung in Xenotransplantatmodellen, die von Patienten mit mehreren endokrinen Vorbehandlungen abgeleitet waren und Wildtyp-*ESR1* - oder *ESR1*-Genmutationen in der Liganden-Bindungsdomäne aufwiesen.

Bei Patienten mit ER-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs mit im Median 2,5 früheren endokrinen Therapielinien, die mit 400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid (345 mg Elacestrant) täglich behandelt wurden, betrug die mediane Reduktion der Aufnahme von 16 $\alpha$ -[<sup>18</sup>F]-Fluor-17 $\beta$ -Estradiol (FES) in den Tumor 88,7 % von Baseline bis Tag 14, was eine verringerte ER-Verfügbarkeit und eine mittels FES-PET/CT gemessene antitumorale Wirkung bei Patienten mit vorangegangenen endokrinen Therapien belegt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ORSERDU bei Patienten mit fortgeschrittenem ER+/HER2-Brustkrebs nach vorangegangenen endokrinen Therapien in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor wurde in Studie RAD1901-308 untersucht, einer randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten, multizentrischen klinischen Prüfung, in der ORSERDU mit der Standardbehandlung (Fulvestrant für Patienten, die im metastasierten Stadium mit Aromatasehemmern vorbehandelt waren, oder Aromatasehemmer für Patienten, die im metastasierten Stadium Fulvestrant erhalten hatten) verglichen wurde. Geeignete Patienten waren postmenopausale Frauen und Männer, deren Krankheit nach mindestens einer und höchstens zwei früheren endokrinen Therapielinien wieder aufgetreten oder fortgeschritten war. Alle Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus von 0 oder 1 und auswertbare Läsionen gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 aufweisen, d. h. eine messbare Erkrankung oder eine Erkrankung, die nur die Knochen betrifft, mit auswertbaren Läsionen. Die endokrine Vorbehandlung musste eine Kombination mit einer CDK4/6-Inhibitor-Therapie und nicht mehr als eine frühere Therapielinie mit einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs umfasst haben. Die Patienten mussten geeignete Kandidaten für eine endokrine Monotherapie sein. Patienten mit einer symptomatischen metastasierenden viszeralen Erkrankung, Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen sowie Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen waren ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 478 Patienten im Verhältnis 1:1 zur täglichen oralen Einnahme von 400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid (345 mg Elacestrant) oder zur Standardbehandlung (SOC) randomisiert (239 zu Elacestrant und 239 zur SOC), darunter insgesamt 228 Patienten (47,7 %) mit *ESR1*-Mutationen bei Studienbeginn (115 Patienten wurden zu Elacestrant und 113 Patienten zur SOC randomisiert). Von den 239 zum SOC-Arm randomisierten Patienten erhielten 166 Fulvestrant und 73 einen Aromatasehemmer, darunter Anastrozol, Letrozol oder Exemestan. Die Randomisierung wurde nach *ESR1*-Mutationsstatus (*ESR1*-mut vs. *ESR1*-mut-nd [keine *ESR1*-Mutationen nachgewiesen]), Vorbehandlung mit Fulvestrant (ja vs. nein) und viszeraler Metastasierung (ja vs. nein) stratifiziert. Der *ESR1*-Mutationsstatus wurde anhand von zirkulierender Tumor-Desoxyribonukleinsäure (ctDNA)

im Blut mithilfe des Guardant360 CDx-Assays bestimmt und war auf *ESR1*-Missense-Mutationen in der Ligandenbindungsdomäne (zwischen den Kodonen 310 bis 547) beschränkt.

Das mediane Alter der Patienten (ORSERDU vs. Standardbehandlung) zu Studienbeginn betrug 63,0 Jahre (Spanne: 24–89 Jahre) vs. 63,0 Jahre (Spanne: 32–83 Jahre) und 45,0 % waren über 65 Jahre alt (43,5 vs. 46,4). Die meisten Patienten waren Frauen (97,5 % vs. 99,6 %) und weißhütig (88,4 % vs. 87,2 %), gefolgt von Patienten asiatischer Abstammung (8,4 % vs. 8,2 %), dunkelhäutigen oder Afroamerikanern (2,6 % vs. 4,1 %) und Patienten anderer/unbekannter Abstammung (0,5 % vs. 0,5 %). Der ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn war 0 (59,8 % vs. 56,5 %), 1 (40,2 % vs. 43,1 %) oder > 1 (0 % vs. 0,4 %). Die demografischen Daten der Patienten mit Tumoren und *ESR1*-Mutation waren im Allgemeinen repräsentativ für die breitere Studienpopulation. Die mediane Dauer der Exposition gegenüber ORSERDU betrug 2,8 Monate (Spanne: 0,4 bis 24,8 Monate).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), das vom unabhängigen Prüfungsausschuss (IRC, Independent Review Committee) bei allen Patienten, einschließlich Patienten mit einer *ESR1*-Mutation, und bei Patienten mit *ESR1*-Mutationen bewertet wurde. Bei allen Patienten wurde ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf das PFS beobachtet, mit einem medianen PFS von 2,79 Monaten in der Orserdu-Gruppe im Vergleich zu 1,91 Monaten in der Standardbehandlungsgruppe (HR= 0,70; 95%-KI: 0,55; 0,88). Die Wirksamkeitsergebnisse von Patienten mit *ESR1*-Mutationen sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 dargestellt.

**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse von Patienten mit *ESR1*-Mutationen (ausgewertet von einem verblindeten Prüfungsausschuss für Bildgebungsverfahren)**

	<b>ORSERDU</b>	<b>Standardbehandlung</b>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>	<b>N = 115</b>	<b>N = 113</b>
Anzahl der PFS-Ereignisse, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Medianes PFS Monate* (95% KI)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Hazard Ratio** (95% KI)	0,546 (0,387; 0,768)	
p-Wert (stratifiziertes Log-Rank-Verfahren)	0,0005	
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	<b>N = 115</b>	<b>N = 113</b>
Anzahl OS-Ereignisse, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Medianes OS Monate* (95%-KI)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)
Hazard Ratio** (95% KI)	0,903 (0,629; 1,298)	

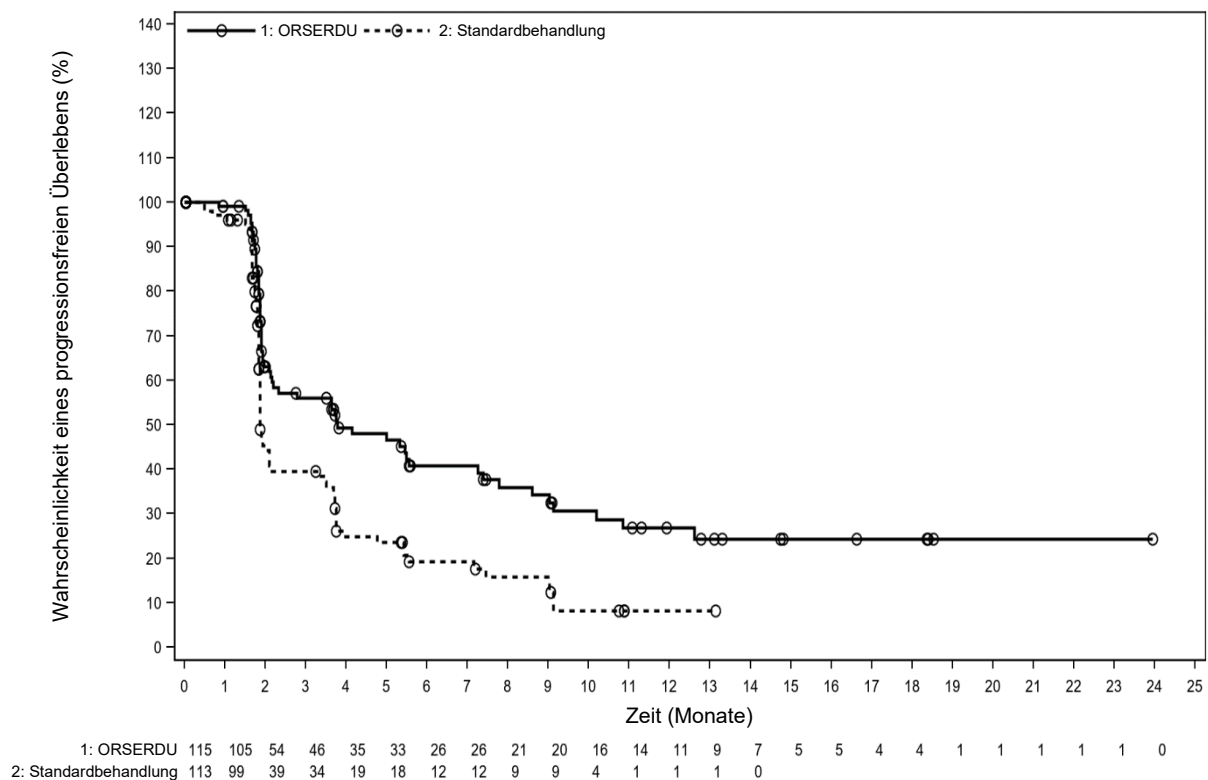
KI = Konfidenzintervall; ESR1 = Estrogenrezeptor 1; PFS = progressionsfreies Überleben.

\*Kaplan-Meier-Schätzung; 95%-KI berechnet nach der Brookmeyer-Crowley-Methode unter Verwendung einer linearen Transformation.

\*\*Von einem proportionalen Hazards-Modell nach Cox, das nach Vorbehandlung mit Fulvestrant (ja vs. nein) und viszeraler Metastasierung (ja vs. nein) stratifiziert war.

Datenstichtage sind der 06. September 2021 für das PFS und der 02. September 2022 für das OS.

**Abbildung 1: PFS bei Patienten mit *ESR1*-Mutation (ausgewertet von einem verblindeten Prüfungsausschuss für Bildgebungsverfahren)**



## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ORSERDU eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Bioverfügbarkeit von Elacestrant nach oraler Anwendung beträgt ungefähr 10 %. Der Steady-State wird bei einmal täglicher Einnahme an Tag 6 erreicht. Die  $C_{max}$  und AUC steigen bei Dosen  $\geq 50$  mg (Salzform) etwas mehr als proportional zur Dosis an.

### Resorption

Nach oraler Anwendung wurde Elacestrant rasch resorbiert und erreichte die  $C_{max}$  innerhalb von 1-4 Stunden. Der geometrische Mittelwert der  $C_{max}$  nach Gabe einer Einzeldosis von 345 mg Elacestrant nach Nahrungsaufnahme betrug 52,86 ng/ml (35,2 % Variationskoeffizient [% CV]) und die  $AUC_{inf}$  war 1566 ng\*h/ml (38,4 % CV). Im Steady-State werden eine mediane [Min., Max.] Plasmakonzentration 4 Stunden nach Gabe ( $C_{4h}$ ) von 108 ng/ml [27,5 – 351] und eine AUC von 2190 ng\*h/ml [461 – 8470] erwartet.

### *Einfluss von Nahrung*

Die Gabe einer 345 mg-Tablette Elacestrant zusammen mit einer fettreichen, kalorienreichen Mahlzeit erhöhte die  $C_{max}$  und die AUC um 40 % bzw. 20 % im Vergleich zur Anwendung unter Nüchternbedingungen. Bei Einnahme der Tablette zusammen mit einer leichten Mahlzeit stiegen die

$C_{\max}$  und AUC in vergleichbarer Weise an, d. h. um 30 % bzw. 20 %. Die Einnahme in Verbindung mit einer Mahlzeit kann die gastrointestinalen Nebenwirkungen verringern.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Elacestrant liegt bei > 99 % und ist unabhängig von der Konzentration und dem Leberstatus. Elacestrant passiert die Blut-Hirn-Schranke in dosisabhängiger Weise. Nach einmal täglicher Gabe von Elacestrant an 7 aufeinanderfolgenden Tagen betragen die medianen Konzentrationen von Elacestrant im Liquor 0,0966 ng/ml und 0,155 ng/ml bei Dosen von 200 mg bzw. 500 mg.

Ausgehend von einer populationspharmakokinetischen Analyse kommt es zu einer umfassenden Verteilung von Elacestrant in den Geweben, mit einem scheinbaren peripheren Verteilungsvolumen von 5411 l. Das scheinbare zentrale Verteilungsvolumen von Elacestrant im Steady-State beträgt 422 l.

### Biotransformation

Elacestrant war ein geringer Bestandteil (< 10 % der Plasmaradioaktivität) im menschlichen Plasma. 4-[2-(Ethylamino)ethyl]benzoesäure (EAEBA)-Glucuronid war ein Hauptmetabolit im menschlichen Plasma (etwa 41 % der Plasma-Radioaktivität). Elacestrant wird in erster Linie durch CYP3A4 metabolisiert, wobei CYP2A6 und CYP2C9 möglicherweise einen kleinen Beitrag leisten.

### Elimination

Die Halbwertszeit von Elacestrant wird auf etwa 30 Stunden geschätzt. Nach einer Einzeldosis betrug die mittlere (% CV) Clearance von Elacestrant 220,3 l/h (38,4 %). Im Steady-State wird die mittlere (% CV) Clearance von Elacestrant auf 186 l/h (43,5 %) geschätzt.

Nach einer oralen Einzeldosis von 345 mg radioaktiv markiertem Elacestrant wurden 81,5 % (überwiegend in unveränderter Form) in den Fäzes und 7,53 % (Spuren in unveränderter Form) im Urin wiedergefunden. Die renale Clearance von Elacestrant ist sehr gering ( $\leq 2,3$  ml/min) und die Elimination erfolgte durch oxidativen Stoffwechsel und fäkale Ausscheidung.

### Besondere Patientengruppen

#### *Einfluss von Alter, Körpergewicht und Geschlecht*

Analysen populationspharmakokinetischer Daten von Krebspatienten haben ergeben, dass keine Dosisanpassung aufgrund von Körpergewicht, Alter und Geschlecht erforderlich ist.

#### *Leberfunktionsstörung*

Die  $C_{\max}$ - und AUC-Werte nach Verabreichung einer Einzeldosis von 176 mg Elacestrant waren zwischen den Patienten in der Gruppe mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) und der Gruppe mit normaler Leberfunktion vergleichbar. Die  $AUC_{0-t}$  und die  $AUC_{0-\infty}$  waren in der Gruppe mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) im Vergleich zur Gruppe mit normaler Leberfunktion mit 76 % bzw. 83 % deutlich erhöht. Die  $C_{\max}$ -Werte waren in der Gruppe mit normaler Leberfunktion und in der Gruppe mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung ähnlich.

Die geometrische mittlere Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) nahm mit zunehmender Schwere der Leberfunktionsstörung tendenziell zu. Elacestrant wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht untersucht.

Im PBPK-Simulationsmodell von Elacestrant mit einer Dosis von 345 mg wurde bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion ein Anstieg der Steady-State-AUC und der  $C_{\max}$  um das 2,14- bzw. 1,92-Fache vorhergesagt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Elacestrant zeigte nur eine geringe akute Toxizität. In Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe an Ratten und Affen war die antiestrogene Aktivität von Elacestrant für die beobachteten Wirkungen verantwortlich, insbesondere im weiblichen Fortpflanzungssystem, aber auch in anderen hormonsensitiven Organen wie Brustdrüse, Hypophyse und Hoden. Bei Affen wurden sporadisch Erbrechen und Durchfall festgestellt. Darüber hinaus wurden in Langzeitstudien (26 Wochen bei Ratten und 39 Wochen bei Cynomolgus-Affen) eine verstärkte Vakuolisierung des Schleimhautepithels des Vormagens bei Ratten und vakuolisierte Makrophageninfiltrate im Dünndarm sowohl bei Ratten als auch bei Affen festgestellt. Bei Affen trat diese Wirkung bei einer systemischen Exposition von etwa 70 % der menschlichen Exposition auf.

Elacestrant zeigte kein genotoxisches Potenzial im Ames-Test und keine Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten oder im Mikronukleustest bei Ratten.

Es wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt. In Studien zur Toxizität nach Mehrfachgabe wurden bei weiblichen Ratten und Affen mit der Fruchtbarkeit zusammenhängende Wirkungen im Fortpflanzungstrakt beobachtet; diese Wirkungen traten unter der MRHD (empfohlene Höchstdosis) und unterhalb der Expositionen des Menschen auf. Bei Expositionen, die 2,7 Mal höher waren als beim Menschen, wurde auch eine verringerte Zellularität der Leydig-Zellen in den Hoden von Ratten beobachtet.

In Studien zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten führte die orale Gabe von Elacestrant zu maternaler Toxizität (Gewichtsverlust, geringe Futteraufnahme, roter Ausfluss aus der Vulva) und zu vermehrten Resorptionen, höheren Postimplantationsverlusten und einer verringerten Anzahl lebender Feten sowie zu fetalen Anomalien und Missbildungen, die unter der MRHD und unterhalb der menschlichen Expositionen auftraten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose [E460]  
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet  
Crospovidon [E1202]  
Magnesiumstearat [E470b]  
Kolloidales Siliciumdioxid [E551]

#### Filmüberzug

Opadry II blau 85F105080 mit Poly(vinylalkohol) [E1203], Titandioxid [E171], Macrogol [E1521], Talkum [E553b] und Brillantblau FCF Aluminiumsalz [E133]

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

ORSERDU ist in Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen in einem Umkarton verpackt.

##### ORSERDU 86 mg Filmtabletten

Packung zu 28 Filmtabletten: 4 Blisterpackungen mit jeweils 7 Tabletten

##### ORSERDU 345 mg Filmtabletten

Packung zu 28 Filmtabletten: 4 Blisterpackungen mit jeweils 7 Tabletten

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Niederlande

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/23/1756/001

EU/1/23/1756/002

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

### Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Berlin Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ORSERDU 86 mg Filmtabletten  
Elacestrant

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 86,3 mg Elacestrant (als Dihydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette  
28 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/23/1756/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ORSERDU 86 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ORSERDU 86 mg Filmtabletten  
Elacestrant

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ORSERDU 345 mg Filmtabletten  
Elacestrant

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 345 mg Elacestrant (als Dihydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette  
28 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**



**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/23/1756/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ORSERDU 345 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ORSERDU 345 mg Filmtabletten  
Elacestrant

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### ORSERDU 86 mg Filmtabletten ORSERDU 345 mg Filmtabletten Elacestrant

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ORSERDU und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ORSERDU beachten?
3. Wie ist ORSERDU einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ORSERDU aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist ORSERDU und wofür wird es angewendet?

##### Was ist ORSERDU?

ORSERDU enthält den Wirkstoff Elacestrant, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Selektive Estrogenrezeptor Degrader (Estrogenrezeptoren abbauende Substanzen) bezeichnet werden.

##### Wofür wird ORSERDU angewendet?

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und erwachsenen Männern angewendet, die an einer bestimmten Art von Brustkrebs leiden, der bereits fortgeschritten ist oder sich auf andere Teile des Körpers ausgebreitet (metastasiert) hat. Es kann zur Behandlung von Brustkrebs angewendet werden, der Estrogenrezeptor (ER)-positiv ist, d. h. die Krebszellen haben Rezeptoren für das Hormon Estrogen auf ihrer Oberfläche, und negativ für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2-negativ), d. h. die Krebszellen haben gar keine oder nur sehr wenige solche Rezeptoren auf ihrer Oberfläche. ORSERDU wird als Monotherapie (als alleiniger Wirkstoff) bei Patienten eingesetzt, deren Krebserkrankung auf mindestens eine Hormonbehandlung einschließlich eines CDK 4/6-Hemmers nicht angesprochen hat oder danach weiter fortgeschritten ist und die bestimmte Veränderungen (Mutationen) in einem Gen namens *ESR1* aufweisen.

Ihr Arzt wird Ihnen eine Blutprobe entnehmen und sie auf diese *ESR1*-Mutationen untersuchen lassen. Damit die Behandlung mit ORSERDU begonnen werden kann, ist ein positives Untersuchungsergebnis erforderlich.

## Wie wirkt ORSERDU?

Die Östrogenrezeptoren sind eine Gruppe von Eiweißen, die sich im Inneren der Zellen befinden. Sie werden aktiviert, wenn sich das Hormon Estrogen an sie bindet. Durch die Bindung an diese Rezeptoren kann Estrogen in manchen Fällen Krebszellen zum Wachstum und zur Vermehrung anregen. ORSERDU enthält den Wirkstoff Elacestrant, der sich an die Östrogenrezeptoren in den Krebszellen bindet und sie in ihrer Funktion behindert. Durch die Blockierung und Zerstörung von Östrogenrezeptoren kann ORSERDU das Wachstum und die Ausbreitung von Brustkrebs verringern und dazu beitragen, Krebszellen abzutöten.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von ORSERDU haben oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verordnet wurde, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ORSERDU beachten?

### **ORSERDU darf nicht eingenommen werden,**

- wenn sie allergisch gegen Elacestrant oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ORSERDU einnehmen,

- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden (Beispiele für Lebererkrankungen sind Leberzirrhose [Lebervernarbungen], Leberfunktionsstörungen oder cholestatische Gelbsucht [Gelbfärbung der Haut und der Augen aufgrund eines verminderten Abflusses von Galle aus der Leber]). Ihr Arzt wird Sie in regelmäßigen Abständen gründlich auf Nebenwirkungen untersuchen.

Wenn Sie an fortgeschrittenem Brustkrebs leiden, besteht bei Ihnen möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutgerinnseln in den Venen (eine Art von Blutgefäß). Es ist nicht bekannt, ob ORSERDU dieses Risiko ebenfalls erhöht.

### **Kinder und Jugendliche**

ORSERDU darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden.

### **Einnahme von ORSERDU zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Das ist deshalb notwendig, weil ORSERDU die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Auch einige andere Arzneimittel können die Wirkung von ORSERDU beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt über die Einnahme folgender Arzneimittel:

- Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (wie z. B. Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Rifampicin, Telithromycin)
- Arzneimittel zur Behandlung eines niedrigen Natriumspiegels im Blut (wie z. B. Conivaptan)
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (wie z. B. Nefazodon oder Fluvoxamin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Angstzuständen und Alkoholverzug (wie z. B. Tofisopam)
- Arzneimittel zur Behandlung anderer Krebserkrankungen (wie z. B. Crizotinib, Dabrafenib, Imatinib, Loratinib oder Sotarasib)
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Brustschmerzen (wie z. B. Bosentan, Diltiazem oder Verapamil)
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (wie z. B. Fluconazol, Isavuconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol oder Voriconazol)
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen (wie z. B. Efavirenz, Etravirin, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir oder Telaprevir)

- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (wie z. B. Digoxin, Dronedaron oder Chinidin)
- Arzneimittel zur Vorbeugung einer Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation (wie z. B. Cyclosporin)
- Arzneimittel zur Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen und zur Behandlung hoher Cholesterinwerte (wie z. B. Rosuvastatin)
- Arzneimittel zur Vorbeugung von Krampfanfällen (wie z. B. Carbamazepin, Cenobamat, Phenobarbital, Phenytoin oder Primidon)
- Arzneimittel zur Behandlung von Erbrechen (wie z. B. Aprepitant)
- Pflanzliche Präparate zur Behandlung von Depressionen, die Johanniskraut enthalten

### **Einnahme von ORSERDU zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Während der Behandlung mit ORSERDU dürfen Sie keinen Grapefruitsaft trinken bzw. keine Grapefruits essen, da dies die Menge von ORSERDU in Ihrem Körper verändern und die Nebenwirkungen von ORSERDU verstärken kann (siehe Abschnitt 3 „Wie ist ORSERDU einzunehmen?“).

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Dieses Arzneimittel darf nur bei postmenopausalen Frauen und bei Männern angewendet werden.

#### Schwangerschaft

ORSERDU kann einem ungeborenen Kind schaden. Sie dürfen ORSERDU nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie glauben, schwanger zu sein oder wenn Sie planen, ein Kind zu bekommen. Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der Behandlung mit ORSERDU und für eine Woche nach Beendigung der Behandlung mit ORSERDU eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Fragen Sie Ihren Arzt nach geeigneten Verhütungsmethoden. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, wird Ihr Arzt eine bestehende Schwangerschaft ausschließen, bevor er die Behandlung mit ORSERDU bei Ihnen beginnt. Dazu kann auch ein Schwangerschaftstest gehören.

#### Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung mit ORSERDU und für eine Woche nach der letzten Dosis ORSERDU nicht stillen. Während der Behandlung wird Ihr Arzt mit Ihnen über die möglichen Risiken der Einnahme von ORSERDU während der Schwangerschaft oder Stillzeit sprechen.

#### Fortpflanzungsfähigkeit

ORSERDU kann die Fruchtbarkeit bei Frauen und Männern beeinträchtigen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ORSERDU hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da jedoch bei einigen Patienten, die Elacestrant einnahmen, über Ermüdung, Schwäche und Schlafstörungen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8), sollten Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

## **3. Wie ist ORSERDU einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

ORSERDU sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Während der Behandlung mit ORSERDU müssen Sie lediglich auf den Genuss von Grapefruits und Grapefruitsaft verzichten (siehe Abschnitt 2 „Einnahme von ORSERDU zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken“).

Die Einnahme von ORSERDU zusammen mit Nahrung kann Übelkeit und Erbrechen verringern.

Nehmen Sie die Dosis dieses Arzneimittels jeden Tag zu ungefähr der gleichen Zeit ein. Dies wird Ihnen helfen, sich an die Einnahme Ihres Medikaments zu erinnern.

Die ORSERDU-Tabletten sollen im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen vor dem Schlucken nicht gekaut, zerdrückt oder geteilt werden. Nehmen Sie keine Tabletten ein, die zerbrochen, rissig oder anderweitig beschädigt sind.

Die empfohlene Dosis ORSERDU beträgt 345 mg (eine 345 mg-Filmtablette) einmal täglich. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen genau sagen, wie viele Tabletten Sie einnehmen sollen. In bestimmten Situationen (z. B. bei Leberproblemen, Nebenwirkungen oder auch wenn Sie bestimmte andere Arzneimittel anwenden) kann Ihr Arzt Sie anweisen, eine niedrigere Dosis von ORSERDU einzunehmen, z. B. 258 mg (3 Tabletten zu 86 mg) einmal täglich, 172 mg (2 Tabletten zu 86 mg) einmal täglich oder 86 mg (1 Tablette zu 86 mg) einmal täglich.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von ORSERDU eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie denken, dass Sie versehentlich eine größere Menge von ORSERDU eingenommen haben, als Sie sollten. Er wird entscheiden, was zu tun ist.

#### **Wenn Sie die Einnahme von ORSERDU vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis von ORSERDU vergessen haben, nehmen Sie die Dosis ein, sobald Sie sich daran erinnern. Sie können eine vergessene Dosis noch bis zu 6 Stunden nach dem Zeitpunkt einnehmen, an dem Sie diese hätten einnehmen sollen. Wenn mehr als 6 Stunden vergangen sind oder wenn Sie sich nach der Einnahme der Dosis erbrechen, lassen Sie die Dosis für diesen Tag aus und nehmen Sie die nächste Dosis am Folgetag zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von ORSERDU abbrechen**

Brechen Sie die Anwendung von ORSERDU nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Wenn die Behandlung mit ORSERDU abgebrochen wird, kann sich Ihr Zustand verschlechtern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verminderter Appetit
- Übelkeit
- erhöhte Triglyzerid- und Cholesterin-Werte im Blut
- Erbrechen
- Ermüdung (Fatigue)
- Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Durchfall
- erniedrigte Kalziumwerte im Blut
- Rückenschmerzen

- erhöhte Kreatininwerte im Blut
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- erniedrigte Natriumspiegel im Blut
- Verstopfung
- Kopfschmerzen
- Hitzewallungen
- Bauchschmerzen
- erniedrigte Werte von roten Blutzellen bei Blutuntersuchungen (Anämie)
- erniedrigte Kaliumspiegel im Blut
- erhöhte Leberfunktionswerte bei Blutuntersuchungen (Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht)

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schmerzen in den Händen oder Beinen (Extremitätenschmerzen)
- Schwäche (Asthenie)
- Harnwegsinfektion (Infektion der Bereiche des Körpers, die für die Aufnahme und Ausscheidung von Urin zuständig sind)
- Husten
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Einschlaf- und Durchschlafstörungen (Insomnie)
- erhöhte Leberfunktionswerte bei Blutuntersuchungen (alkalische Phosphatase im Blut erhöht)
- Ausschlag
- erniedrigte Lymphozytenwerte (eine Art weißer Blutzellen) bei Blutuntersuchungen (Lymphozytenzahl erniedrigt)
- Knochenschmerzen
- Schwindelgefühl
- Brustschmerzen, die von den Muskeln und Knochen im Brustkorb ausgehen (die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen)
- Entzündung von Mund und Lippen (Stomatitis)
- Ohnmacht (Synkope)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel (Thromboembolie)
- Leberversagen (akutes Leberversagen)

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist ORSERDU aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: die Verpackung ist beschädigt ist oder weist Anzeichen einer Manipulation auf.



Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was ORSERDU enthält

- Der Wirkstoff ist Elacestrant.
  - \* Jede ORSERDU 86 mg Filmtablette enthält 86,3 mg Elacestrant.
  - \* Jede ORSERDU 345 mg Filmtablette enthält 345 mg Elacestrant.
  
- \* Die sonstigen Bestandteile sind:

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose [E460]  
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet  
Crospovidon [E1202]  
Magnesiumstearat [E470b]  
Kolloidales Siliciumdioxid [E551]

#### Filmüberzug

Opadry II blau 85F105080 mit Poly(vinylalkohol) [E1203], Titandioxid [E171], Macrogol [E1521], Talkum [E553b] und Brillantblau FCF Aluminiumsalz [E133]

### Wie ORSERDU aussieht und Inhalt der Packung

ORSERDU wird als Filmtabletten in Aluminium-Blisterpackungen geliefert.

#### ORSERDU 86 mg Filmtabletten

Blaue bis hellblaue bikonvexe runde Filmtabletten mit der Prägung „ME“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Durchmesser ca.: 8,8 mm.

#### ORSERDU 345 mg Filmtabletten

Blaue bis hellblaue bikonvexe ovale Filmtabletten mit der Prägung „MH“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite. Größe ca.: 19,2 mm (Länge), 10,8 mm (Breite).

Jede Packung enthält 28 Filmtabletten (4 Blisterpackung mit jeweils 7 Tabletten).

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

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

oder

Berlin Chemie AG  
Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien; България;**  
**Česká republika; Danmark; Eesti;**  
**Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;**  
**Κύπρος; Latvija; Lietuva;**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
**Magyarország; Malta; Nederland;**  
**Norge; Polska; Portugal; România;**  
**Slovenija; Slovenská republika;**  
**Suomi/Finland; Sverige**  
Stemline Therapeutics B.V.  
Tel: +44 (0)800 047 8675  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

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

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

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

**España**  
Laboratorios Menarini, S.A.  
Tel: +34919490327  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

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

**France**  
Stemline Therapeutics B.V.  
Tél: +33 (0)800 991014  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.