

▼ 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. Ungefährer 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. Ungefähre 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, sollte 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:

Siehe Tabelle 1 und 2

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-Induktoren 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. ≤ 3 Tage) oder intermittierend (d.h. Behandlungszeiträume ≤ 3 Tage, mit einem Abstand von mindestens 2 Wochen oder 1 Woche + 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Induktors,

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 2: Hinweise für die Dosisanpassung von ORSERDU bei Nebenwirkungen

Schweregrad	Dosisanpassung
Grad 2	Bis zur Besserung der Nebenwirkung zu Grad ≤ 1 oder bis zum Ausgangswert eine Unterbrechung der ORSERDU-Behandlung in Erwägung ziehen. Dann Wiederaufnahme der Behandlung mit ORSERDU mit der gleichen Dosis.
Grad 3	Unterbrechung der Behandlung mit ORSERDU bis zur Besserung der Nebenwirkung zu Grad ≤ 1 oder bis zum Ausgangswert. Bei der Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Dosis auf 258 mg reduziert werden. Bei Wiederauftreten einer Toxizität von Grad 3 ist die Behandlung mit ORSERDU bis zur Besserung der Nebenwirkung zu Grad ≤ 1 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 Wiederauftreten einer Nebenwirkung, die Grad 3 erreicht oder nicht tolerierbar ist, muss ORSERDU dauerhaft abgesetzt werden.
Grad 4	Unterbrechung der Behandlung mit ORSERDU bis zur Besserung der Nebenwirkung zu Grad ≤ 1 oder bis zum Ausgangswert. Bei der Wiederaufnahme der Behandlung sollte die Dosis auf 258 mg reduziert werden. Bei Wiederauftreten einer Nebenwirkung, die Grad 4 erreicht oder nicht tolerierbar ist, muss ORSERDU dauerhaft abgesetzt werden.

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 ≥ 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. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) muss die ORSERDU-Dosis auf 86 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

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 und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung in einer

Dosis von 86 mg einmal täglich mit Vorsicht erfolgen (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 Begleitarzneimittel 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_{in}) 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_{in}) und die Spitzenkonzentration (C_{max}) 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_{max} 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 Efavirenz (600 mg) die Steady-State-AUC und C_{max} 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 gegen-

über Digoxin um 27 % in Bezug auf die C_{max} 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_{max} 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 ≥ 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, abdominaler 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 (RAD1901-005, 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 Häufig-

keiten 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).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

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, ≥ 65 Jahre und 40 Patienten ≥ 75 Jahre alt. Gastrointestinale Beschwerden wurden häufiger bei Patienten im Alter von ≥ 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 dem

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

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

	Elacestrant N = 301	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
	Häufig	Lymphozytenzahl erniedrigt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetit vermindert
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl, Synkope
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallung*
	Gelegentlich	Thromboembolie (venös)*
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe, Husten*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, abdominaler Schmerz*, Dyspepsie*
	Häufig	Stomatitis
Leber- und Gallen- erkrankungen	Gelegentlich	Akutes Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	Häufig	Ausschlag*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen
	Häufig	Schmerzen in den Extremitäten, Brust- schmerzen die Skelettmuskulatur betreffend*, Knochenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
	Häufig	Asthenie
Untersuchungen	Sehr häufig	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Trigly- ceride 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.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im
Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchste in klinischen Studien angewen- dete Dosis von ORSERDU betrug 1 000 mg pro Tag. Die unerwünschten Arzneimittel- wirkungen, die in Verbindung mit höheren als den empfohlenen Dosen gemeldet wur- den, entsprachen dem bekannten Sicher- heitsprofil (siehe Abschnitt 4.8). Häufigkeit und Schweregrad der gastrointestinalen Beschwerden (abdominaler Schmerz, Übel- keit, Dyspepsie und Erbrechen) schienen dosisabhängig zu sein. Es gibt kein bekann- tes Gegenmittel für eine Überdosierung von ORSERDU. Die Patienten müssen engma-

schig überwacht werden, und die Behand- lung einer Überdosierung sollte in einer unter- stützenden Behandlung bestehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endo- krine Therapie, Antiöstrogene, ATC-Code: L02BA04

Wirkmechanismus

Elacestrant, eine Tetrahydronaphthalin-Ver- bindung, ist ein potenter, selektiver und oral wirksamer Estrogenrezeptor-alpha (ERα)- Antagonist, der dessen Abbau bewirkt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Elacestrant hemmt das Estradiol-abhängige und unabhängige Wachstum von ERα-po- sitiven Brustkrebszellen, einschließlich Mo- dellern mit Mutationen im Estrogenrezeptor-1- Gen (ESR1). Elacestrant zeigte eine starke Antitumorwirkung in Xenotransplantatmo-

dellen, die von Patienten mit mehreren endo- krinen Vorbehandlungen abgeleitet waren und Wildtyp-ESR1 – oder ESR1-Genmuta- tionen in der Liganden-Bindungsdomäne aufwiesen.

Bei Patienten mit ER-positivem fortgeschrit- tenem Brustkrebs mit im Median 2,5 frühe- ren endokrinen Therapielinien, die mit 400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid (345 mg Elacestrant) täglich behandelt wurden, be- trug die mediane Reduktion der Aufnahme von 16α-[¹⁸F]-Fluor-17β-Estradiol (FES) in den Tumor 88,7 % von Baseline bis Tag 14, was eine verringerte ER-Verfügbarkeit und eine mittels FES-PET/CT gemessene anti- tumorale Wirkung bei Patienten mit voran- gegangenen endokrinen Therapien belegt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ORSERDU bei Patienten mit fortgeschritte- nem ER+/HER2-Brustkrebs nach vorange- gangenen endokrinen Therapien in Kombi- nation 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 metasta- sierten Stadium mit Aromatasehemmern vorbehandelt waren, oder Aromatasehem- mer für Patienten, die im metastasierten Stadium Fulvestrant erhalten hatten) vergli- chen wurde. Geeignete Patienten waren postmenopausale Frauen und Männer, deren Krankheit nach mindestens einer und höchs- tens zwei früheren endokrinen Therapielinien wieder aufgetreten oder fortgeschritten war. Alle Patienten mussten einen Eastern Co- operative Oncology Group (ECOG) Leis- tungsstatus 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 Kom- bination 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 ge- eignete Kandidaten für eine endokrine Mono- therapie sein. Patienten mit einer symptomati- schen metastasierenden viszeralen Erkran- kung, Patienten mit kardialen Begleiterkran- kungen sowie Patienten mit schweren Leber- funktionsstörungen waren ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 478 Patienten im Ver- hältnis 1:1 zur täglichen oralen Einnahme von 400 mg Elacestrant-Dihydrochlorid (345 mg Elacestrant) oder zur Standardbe- handlung (SOC) randomisiert (239 zu Ela- cestrant und 239 zur SOC), darunter ins- gesamt 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 Aromatase- hemmer, darunter Anastrozol, Letrozol oder Exemestan. Die Randomisierung wurde nach ESR1-Mutationsstatus (ESR1-mut vs. ESR1- mut-nd [keine ESR1-Mutationen nachgewie- sen]), 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 weißhäutig (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 Wirksamkeitseindpunkt 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.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1

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 ≥ 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.

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

	ORSERDU	Standardbehandlung
Progressionsfreies Überleben (PFS)	N = 115	N = 113
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	
Gesamtüberleben (OS)	N = 115	N = 113
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)	

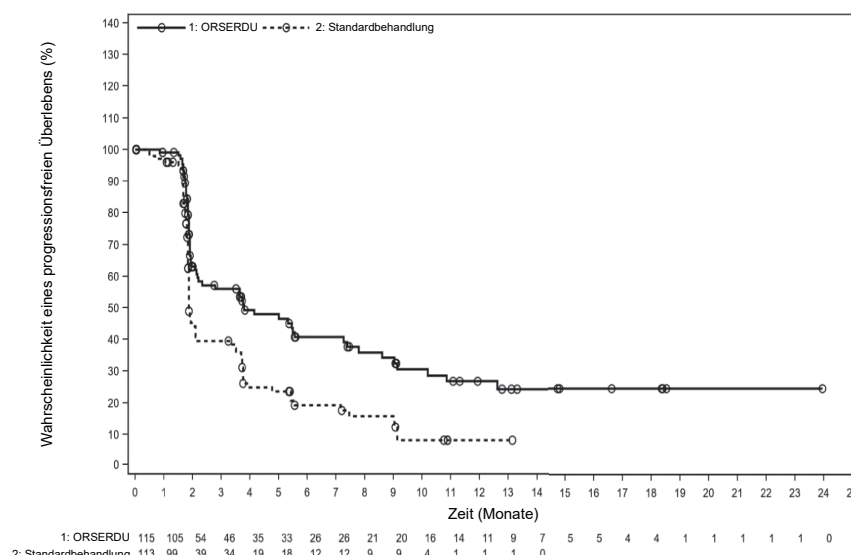
KI = Konfidenzintervall; *ESR1* = Estrogenrezeptor 1; PFS = progressionsfreies Überleben.

* 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)



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.

Einfluss des P-gp-Transporters auf Elacestrant

Elacestrant ist ein P-gp-Substrat. Der Transport ist bei Dosierungen von 258 mg und 345 mg gesättigt.

Da keine klinischen Daten für die gleichzeitige Verabreichung niedrigerer Elacestrant-Dosen von 86 mg und 172 mg mit einem P-gp-Inhibitor vorliegen, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Verabreichung mit einem P-gp-Inhibitor die Resorption bei niedrigeren Elacestrant-Dosen erhöht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Elacestrant liegt bei > 99 % und ist unabhängig von der Konzentration. Elacestrant passiert die Blut-Hirn-Schranke in dosisabhängiger Weise. Nach einmal täglicher Gabe von Elacestrant an 7 aufeinanderfolgenden Tagen betrugen 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 Plasmaraдиоaktivität) im menschlichen Plasma. 4-[2-(Ethylamino)ethyl]benzoesäure (EAEB)-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

In klinischen Studien zu Leberfunktionsstörungen waren die C_{max} - und AUC-Werte nach Verabreichung einer Einzeldosis von 172 mg Elacestrant 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 Proteinbindung wird durch eine leichte (Child-Pugh A) oder mittelschwere (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung nicht beeinflusst. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde eine Tendenz zu einer Abnahme der Proteinbindung beobachtet, wobei die mittlere freie Fraktion des Wirkstoffs im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um 64 % höher war.

In der Gruppe mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) zeigte sich eine signifikant erhöhte Exposition des ungebundenen Wirkstoffs, mit höheren AUC_{0-t} -Werten (385 %) und $AUC_{0-\infty}$ -Werten (485 %) im Vergleich zur Gruppe mit normaler Leberfunktion. Hinsichtlich der ungebundenen C_{max} -Werte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und Probanden mit normaler Leberfunktion. Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

Die geometrische mittlere Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) nahm mit zunehmender Schwere der Leberfunktionsstörung tendenziell zu.

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 vakuolierte 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 Fortpflanzungsstrakt beobachtet; diese Wirkungen traten unter der MRHD (empfohlenen 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 [E 460]
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Crospovidon [E 1202]
Magnesiumstearat [E 470b]
Kolloidales Siliciumdioxid [E 551]

Filmüberzug

Opadry II blau 85F105080 mit Poly(vinylalkohol) [E 1203], Titandioxid [E 171], Macrogol [E 1521], Talkum [E 553b] und Brillantblau FCF Aluminiumsalz [E 133]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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-Blisterverpackungen 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/1/23/1757/001
EU/1/23/1757/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

07/2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig.

12. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

13. KONTAKTADRESSE FÜR DEUTSCHLAND UND ÖSTERREICH

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Menarini Stemline Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)800 000 8974
medicalinformation@menarinistemline.com

Österreich

Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +43 (0)800 297 649
medicalinformation@menarinistemline.com

