

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ORSERDU 345 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablet 345.12 mg elacestranta eşdeğer 400 mg elacestrant dihidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde MH baskısı bulunan ve diğer yüzü düz olan, mavi ile açık mavi renkli, bikonveks oval şekilli film kaplı tablet. Yaklaşık boyut: 19.2mm (uzunluk), 10.8mm (genişlik).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ORSERDU monoterapisi, östrojen reseptörü (ER) pozitif, HER2 negatif, nüks/metastatik meme kanseri için CDK4/6 inhibitörü içeren endokrin tedavi kullanımı sonrası progresyon görülen ve aktive edici ESR1 mutasyonu bulunan postmenopozal kadınların, erkeklerin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ORSERDU ile tedavi, antikanser tedavilerinin kullanımında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

ORSERDU ile tedavi uygulanacak ER pozitif, HER2 negatif ileri evre meme kanseri olan hastalar, ilgili amaca yönelik CE işaretli bir in vitro tanı (IVD) yöntemiyle plazma örneklerinde gösterilen aktive edici ESR1 mutasyonunun varlığına dayalı olarak seçilmelidir. CE işaretli bir IVD yönteminin mevcut olmadığı durumlarda, plazma örneklerinde aktive edici ESR1 mutasyonunun varlığı valide edilmiş alternatif bir testle değerlendirilmelidir.

Pozoloji

Önerilen doz günde bir kez 345 mg'dır (bir adet 345 mg'lık film kaplı tablet).

ORSERDU'nun önerilen maksimum günlük dozu 345 mg'dır.

Tedavi, klinik yarar görüldüğü sürece veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar devam etmelidir.



Atlanan doz

Bir doz atlandığı takdirde, genellikle alındığı zamandan sonraki 6 saat içinde olmak kaydıyla, hemen alınabilir. Ancak, 6 saatten uzun bir süre geçmişse, o günkü doz atlanmalıdır. Ertesi günkü ORSERDU dozu normal saatinde alınmalıdır.

Kusma

Hasta ORSERDU dozunu aldıktan sonra kustuğu takdirde, o gün ek bir doz almamalı ve ertesi gün normal saatte normal dozlamaya programına devam etmelidir.

Doz modifikasyonları

Advers reaksiyon (bkz. Bölüm 4.8) gelişen hastalar için önerilen elacestrant doz modifikasyonları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir:

Tablo 1: Advers reaksiyonlar için ORSERDU doz azaltımı

ORSERDU doz düzeyi	Doz ve program	Tablet sayısı ve dozu
Doz azaltımı	Günde bir kez 258 mg	Üç adet 86 mg'lık tablet

Dozun günde bir kez 258 mg'ın altına inecek kadar azaltılması gerekiyorsa ORSERDU tedavisi kesilmelidir.

Tablo 2: Advers reaksiyonlar için ORSERDU doz modifikasyonu kılavuzu

Şiddet	Doz modifikasyonu
2. Derece	Olay $\leq$ 1. derece veya başlangıç düzeyine iyileşene kadar ORSERDU'ya ara verilmesi düşünülmelidir. Daha sonra ORSERDU'ya aynı doz düzeyinde devam edilmelidir.
3. Derece	Olay $\leq$ 1. derece veya başlangıç düzeyine iyileşene kadar ORSERDU'ya ara verilmelidir. Tedaviye devam edileceği zaman doz 258 mg'a düşürülmelidir. 3. Derece toksisitenin tekrarlaması durumunda, olay $\leq$ 1. derece veya başlangıç düzeyine iyileşene kadar ORSERDU'ya ara verilmelidir. Hasta tedaviden yarar görüyorsa, tedaviyi yürüten hekimin takdirine bağlı olarak 258 mg'lık azaltılmış dozla devam edilebilir. 3. Derece veya tolere edilemeyen bir advers reaksiyonun tekrarlaması durumunda ORSERDU tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
4. Derece	Olay $\leq$ 1. derece veya başlangıç düzeyine iyileşene kadar ORSERDU'ya ara verilmelidir. Tedaviye devam edileceği zaman doz 258 mg'a düşürülmelidir. 4. Derece veya tolere edilemeyen bir advers reaksiyonun tekrarlaması durumunda ORSERDU tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.



ORSERDU'nun CYP3A4 inhibitörleriyle kullanımı

Güçlü veya orta dereceli CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalı ve CYP3A4'ü inhibe etme potansiyeli olmayan veya minimal olan alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürün düşünülmelidir.

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü kullanılması gerekiyorsa, tolerabilite dikkatli bir şekilde izlenerek elacestrant dozu günde bir kez 86 mg'a düşürülmelidir. Orta dereceli bir CYP3A4 inhibitörü kullanılması gerekiyorsa, tolerabilite dikkatli bir şekilde izlenerek elacestrant dozu günde bir kez 172 mg'a düşürülmelidir. Tolerabiliteye bağlı olarak, orta dereceli CYP3A4 inhibitörlerinin bir sonraki doz azaltımında dozun günde bir kez 86 mg'a düşürülmesi düşünülebilir.

CYP3A4 inhibitörü kesildiği takdirde, elacestrant dozu CYP3A4 inhibitörünün başlanmasından önce kullanılan doza yükseltilmelidir (CYP3A4 inhibitörünün 5 yarılanma ömründen sonra) (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2).

ORSERDU'nun hafif CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulanması için doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 4.5).

ORSERDU'nun CYP3A4 indükleyicileriyle kullanımı

Güçlü veya orta dereceli CYP3A4 indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalı ve CYP3A4'ü indükleme potansiyeli olmayan veya minimal olan alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürün düşünülmelidir.

Güçlü veya orta dereceli bir CYP3A4 indükleyicisinin kısa süreli (≤ 3 gün) veya aralıklı olarak (hangisi daha uzunsa; en az 2 hafta arayla veya 1 hafta + CYP3A4 indükleyicisinin 5 yarılanma ömrü arayla ≤ 3 gün) kullanılması gerekiyorsa, doz artırılmadan elacestranta devam edilmelidir.

ORSERDU'nun hafif CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte uygulanması için doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

Hasta yaşına bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir. ≥ 75 yaş grubu hastalara ilişkin veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği (*Child-Pugh A*) olan hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir. Orta derece karaciğer yetmezliği (*Child-Pugh B*) olan hastalarda ORSERDU dozu 258 mg'a düşürülmelidir. Elacestrant şiddetli karaciğer yetmezliği (*Child-Pugh C*) olan hastalarda araştırılmadığından, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz önerisi yapılamamaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan kişilerde doz ayarlaması gerekli değildir. Elacestrant şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmadığından, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için doz önerisi yapılamamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

ORSERDU'nun 0 ile 18 yaş arası çocuklarda güvenlik ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.



Uygulama şekli

ORSERDU oral yoldan kullanılır.

Tabletler bütün olarak yutulmalıdır. Tabletler çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir. Hastalar ORSERDU dozlarını her gün yaklaşık olarak aynı saatte almalıdır. ORSERDU hafif bir yemekle birlikte alınmalıdır. Yemekle birlikte uygulanması bulantı ve kusmayı da azaltabilir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği

ORSERDU karaciğer tarafından metabolize edilir ve karaciğer fonksiyon bozukluğu advers reaksiyon riskini artırabilir. Bu nedenle, ORSERDU karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı; hastalar advers reaksiyonlar açısından düzenli olarak ve yakından izlenmelidir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda günde bir kez 258 mg dozunda elacestrant uygulaması dikkatli bir şekilde yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Klinik veri bulunmadığından, şiddetli karaciğer yetmezliği (*Child-Pugh C*) olan hastalarda elacestrant kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

CYP3A4 inhibitörleriyle eşzamanlı kullanım

ORSERDU'nun klaritromisin, indinavir, itakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakinavir, telaprevir, telitromisin, vorikonazol ve greyfurt veya greyfurt suyu dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır. CYP3A4'ü inhibe etme potansiyeli olmayan veya minimal olan alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürün düşünülmelidir. Güçlü CYP3A4 inhibitörü kullanımından kaçınılamıyorsa, ORSERDU için doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

ORSERDU'nun aprepitant, siprofloksasin, konivaptan, krizotinib, siklosporin, diltiazem, dronedaron, eritromisin, flukonazol, fluvoksamin, greyfurt suyu, imatinib, izavukonazol, tofisopam ve verapamil dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır. CYP3A4'ü inhibe etme potansiyeli olmayan veya minimal olan alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürün düşünülmelidir. Orta dereceli CYP3A4 inhibitörü kullanımından kaçınılamıyorsa, ORSERDU için doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

CYP3A4 indükleyicileriyle eşzamanlı kullanım

ORSERDU'nun fenitoin, rifampisin, karbamazepin ve sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır. CYP3A4'ü indükleme potansiyeli olmayan veya minimal olan alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürün düşünülmelidir. Güçlü CYP3A4 indükleyicisi kullanımından kaçınılamıyorsa, ORSERDU için doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

ORSERDU'nun bosentan, cenobamat, dabrafenib, efavirenz, etravirin, lorlatinib, fenobarbital, primidon ve sotorasib dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere orta dereceli CYP3A4



indükleyicileri ile eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır. CYP3A4'ü indükleme potansiyeli olmayan veya minimal olan alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürün düşünülmelidir. Orta dereceli CYP3A4 indükleyicisi kullanımından kaçınılamıyorsa, ORSERDU için doz ayarlaması yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Tromboembolik olaylar

Tromboembolik olaylar ileri evre meme kanseri olan hastalarda yaygın olarak gözlenir ve ORSERDU ile yapılan klinik çalışmalarda da gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Risk altındaki hastalara ORSERDU reçete edilirken bu durum dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ORSERDU primer olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve Organik Anyon Taşıyıcı Polipeptid 2B1'in (OATP2B1) bir substratıdır. ORSERDU, P-glikoprotein (P-gp) ve Meme Kanseri Direnç Proteini (BCRP) dışı akış taşıyıcılarının bir inhibitörüdür.

Diğer tıbbi ürünlerin ORSERDU üzerindeki etkisi

CYP3A4 İnhibitörleri

Güçlü CYP3A4 inhibitörü itrakonazolün (7 gün boyunca günde bir kez 200 mg) ORSERDU (7 gün boyunca günde bir kez 172 mg) ile birlikte uygulanması sağlıklı bireylerde elacestrantın plazma maruziyetini (EAA_{inf}) ve pik konsantrasyonunu (C_{maks}) sırasıyla 5.3 ve 4.4 kat artırmıştır.

Kanser hastalarında yapılan fizyolojik bazlı farmakokinetik (PBPK) simülasyonları, günde birden fazla elacestrant 345 mg ve itrakonazol 200 mg dozunun eşzamanlı uygulanmasının elacestrant kararlı durum EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla 5.5 ve 3.9 kat yükseltebileceğini ve bunun da advers reaksiyon riskini artırabileceğini göstermiştir.

Kanser hastalarında yapılan PBPK simülasyonları, elacestrant 345 mg'ın günlük çoklu dozlarının orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanmasının elacestrant kararlı durum EAA ve C_{maks} değerlerini artırabileceğini göstermiş, artış oranının flukonazol (günde bir kez 200 mg) ile sırasıyla 2.3 ve 1.9 kat ve eritromisin (günde dört kez 500 mg) ile sırasıyla 3.9 ve 3.0 kat olabileceği, bunun da advers reaksiyon riskini artırabileceği kaydedilmiştir.

CYP3A4 İndükleyicileri

Güçlü CYP3A4 indükleyicisi rifampisin (7 gün boyunca günde bir kez 600 mg) tek doz ORSERDU 345 mg ile birlikte uygulanması sağlıklı bireylerde elacestrantın plazma maruziyetini (EAA_{inf}) ve pik konsantrasyonunu (C_{maks}) sırasıyla %86 ve %73 oranında azaltmış, bunun elacestrant aktivitesini azaltabileceği kaydedilmiştir.

Kanser hastalarında yapılan PBPK simülasyonları, günde birden fazla elacestrant 345 mg ve rifampisin 600 mg dozunun eşzamanlı uygulanmasının elacestrant kararlı durum EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %84 ve %77 oranında düşürebileceğini ve bunun da elacestrant aktivitesini azaltabileceğini göstermiştir.

Kanser hastalarında yapılan PBPK simülasyonları, günde birden fazla elacestrant 345 mg ve orta dereceli CYP3A4 indükleyicisi efavirenz (600 mg) dozunun eşzamanlı uygulanmasının elacestrant kararlı durum EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %57 ve %52 oranında düşürebileceğini ve bunun da elacestrant aktivitesini azaltabileceğini göstermiştir.



OATP2B1 İnhibitörleri

Elacestrant in vitro olarak OATP2B1'in bir substratıdır. OATP2B1 inhibitörlerinin birlikte uygulanmasının elacestrant maruziyetini artırabileceği ve bunun da advers reaksiyon riskini yükseltebileceği göz ardı edilemeyeceğinden, ORSERDU'nun OATP2B1 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı durumunda dikkatli olunması önerilir.

ORSERDU'nun diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

P-gp substratları

ORSERDU'nun (345 mg, tek doz) digoksin (0.5 mg, tek doz) ile birlikte uygulanması digoksin maruziyetini C_{maks} için %27 ve EAA için %13 oranında artırmıştır. Digoksin uygulaması izlenmeli ve gerektiğinde dozu azaltılmalıdır.

ORSERDU'nun diğer P-gp substratları ile eşzamanlı kullanımı, bu ilaçların konsantrasyonunu yükseltebilir ve bu da P-gp substratları ile ilişkili advers reaksiyonları artırabilir. Bu durumda, birlikte uygulanan P-gp substratının dozu Kısa Ürün Bilgisine göre azaltılmalıdır.

BCRP substratları

ORSERDU'nun (345 mg, tek doz) rosuvastatin (20 mg, tek doz) ile birlikte uygulanması rosuvastatin maruziyetini C_{maks} için %45 ve EAA için %23 oranında artırmıştır. Rosuvastatin uygulaması izlenmeli ve gerektiğinde dozu azaltılmalıdır.

ORSERDU'nun diğer BCRP substratları ile eşzamanlı kullanımı, bu ilaçların konsantrasyonunu yükseltebilir ve bu da BCRP substratları ile ilişkili advers reaksiyonları artırabilir. Bu durumda, birlikte uygulanan BCRP substratının dozu Kısa Ürün Bilgisine göre azaltılmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

ORSERDU gebelik sırasında ve kontrasepsiyon kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda kullanılmamalıdır. Elacestrantın etki mekanizmasına ve hayvanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanarak, ORSERDU gebe kadınlara uygulandığında fetal hasara neden olabilir. Üreme potansiyeli olan kadınlara ORSERDU tedavisi sırasında ve son dozdan sonra bir hafta boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda elacestrant kullanımıyla ilgili veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). ORSERDU gebelik sırasında ve kontrasepsiyon kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda kullanılmamalıdır. Üreme potansiyeli olan kadınların gebelik durumu ORSERDU ile tedaviye başlamadan önce doğrulanmalıdır. ORSERDU kullanırken gebe kalınması durumunda, hasta fetus açısından potansiyel tehlike ve potansiyel düşük riski konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi:

Elacestrantın veya metabolitlerinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütü ile beslenen yeni doğanlar ve bebekler için ciddi advers reaksiyon potansiyeli sebebiyle, emziren kadınların ORSERDU ile tedavi sırasında ve ORSERDU'nun son dozundan sonra bir hafta boyunca emzirmemeleri önerilir.



Üreme yeteneği/Fertilite:

Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgulara (bkz. Bölüm 5.3) ve etki mekanizmasına dayanarak, ORSERDU üreme potansiyeli olan kadınlarda ve erkeklerde fertiliteyi bozabilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ORSERDU araç ve makine kullanma becerisini etkilemez veya ihmal edilebilir düzeyde etkiler. Bununla birlikte, elacestrant alan bazı hastalarda yorgunluk, asteni ve insomnia bildirildiği için (bkz. Bölüm 4.8), bu advers reaksiyonları yaşayan hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

ORSERDU ile en yaygın görülen ($\geq 10\%$) advers reaksiyonlar bulantı, trigliserid artışı, kolesterol artışı, kusma, yorgunluk, dispepsi, diyare, kalsiyum düşüklüğü, sırt ağrısı, kreatinin artışı, artralji, sodyum düşüklüğü, kabızlık, baş ağrısı, sıcak basması, karın ağrısı, anemi, potasyum düşüklüğü ve alanin aminotransferaz (ALT) artışıdır. Elacestrant ile en yaygın görülen ($\geq 2\%$) ≥ 3 . derece advers reaksiyonlar bulantı (2.7%), aspartat aminotransferaz (AST) artışı (2.7%), ALT artışı (2.3%), anemi (2%), sırt ağrısı (2%) ve kemik ağrısı (2%) olmuştur.

Hastaların $\geq 1\%$ 'inde bildirilen ciddi advers reaksiyonlar arasında bulantı, dispne ve tromboembolizm (venöz) yer almaktadır.

Hastaların $\geq 1\%$ 'inde tedavinin bırakılmasına yol açan advers reaksiyonlar arasında bulantı ve iştah kaybı yer almıştır.

Hastaların $\geq 1\%$ 'inde doz azaltımına yol açan advers reaksiyonlar arasında bulantı yer almıştır.

Hastaların $\geq 1\%$ 'inde doza ara verilmesine yol açan advers reaksiyonlar bulantı, karın ağrısı, ALT artışı, kusma, döküntü, kemik ağrısı, iştah kaybı, AST artışı ve diyare olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıdaki listede açıklanan advers reaksiyonlar, hastaların tek bir ajan olarak günde bir kez 400 mg elacestrant aldığı üç açık etiketli çalışmada (RAD1901-105, RAD1901-106 ve RAD1901-308) yer alan 301 meme kanseri hastasındaki elacestrant maruziyetini yansıtmaktadır. Advers reaksiyonların sıklıkları, hedef endikasyon için önerilen dozda elacestrant maruziyeti kaydedilen hastalarda tanımlanan tüm nedenlere bağlı advers olay sıklıklarına dayanırken; laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerin sıklıkları, başlangıçtan itibaren en az 1 derece kötüleşmeye ve ≥ 3 . dereceye kaymalara dayanmaktadır. Medyan tedavi süresi 85 gündür (aralık 5 ila 1288).

Klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyon sıklıkları tüm nedenlere bağlı advers olay sıklıklarına dayanmaktadır; burada bir advers reaksiyonla ilgili olayların bir kısmının hastalık, diğer ilaçlar veya ilgisiz nedenler gibi ilaçtan başka sebepleri olabilir.

Bir advers ilaç reaksiyonunun (AİR) sıklığının sınıflandırılması aşağıdaki şekilde yapılmıştır ve Uluslararası Tıp Bilimleri Organizasyonları Konseyi (CIOMS) kılavuzuna dayalıdır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $<1/1000$); çok seyrek ($<1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).



Tablo 3. Metastatik meme kanserinde elacestrant monoterapisi 345 mg ile tedavi edilen hastalarda advers reaksiyonlar

	Elacestrant N=301	
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar	Yaygın	İdrar Yolu Enfeksiyonu
Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları	Çok Yaygın	Anemi
	Yaygın	Lenfosit Sayısında Azalma
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları	Çok Yaygın	İştah Kaybı
Psikiyatrik Hastalıklar	Yaygın	İnsomnia
Sinir Sistemi Hastalıkları	Çok Yaygın	Baş Ağrısı
	Yaygın	Baş Dönmesi, senkop
Vasküler Hastalıklar	Çok Yaygın	Sıcak Basması*
	Yaygın Olmayan	Tromboembolizm (Venöz)*
Solunum, Göğüs ve Mediastinal Hastalıklar	Yaygın	Dispne, Öksürük*
Gastrointestinal Hastalıklar	Çok Yaygın	Bulantı, Kusma, Diyare, Kabızlık, Karın Ağrısı*, Dispepsi*
	Yaygın	Stomatit
Hepato-Biliyer Hastalıkları	Yaygın Olmayan	Akut Karaciğer Yetmezliği
Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları	Yaygın	Döküntü*
Kas-İskelet Bozuklukları, Bağ Doku ve Kemik Hastalıkları	Çok Yaygın	Artralji, Sırt Ağrısı
	Yaygın	Ekstremitelerde Ağrı, Kas-İskelet Göğüs Ağrısı*, Kemik Ağrısı
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar	Çok Yaygın	Yorgunluk
	Yaygın	Asteni
Araştırmalar	Çok Yaygın	AST Artışı, Trigliserid Artışı, Kolesterol Artışı, ALT Artışı, Kalsiyum Düşüklüğü, Kreatinin Artışı, Sodyum Düşüklüğü, Potasyum Düşüklüğü
	Yaygın	Kan Alkalen Fosfataz Artışı

*İnsidans, benzer terimlerin gruplamasını temsil eder.

AİR'ler sistem organ sınıfına göre ve azalan sıklığa göre listelenmiştir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Bulantı

Hastaların %35'inde bulantı bildirilmiştir. Hastaların %2.5'inde 3-4. derece bulantı bildirilmiştir. Bulantı genellikle erken dönemde bildirilmiş, bulantının başlangıcına kadar geçen medyan süre 14 gün olmuştur (aralık: 1 ila 490 gün). Bulantı ilk siklusta daha sık görülmüş ve 2. siklustan itibaren bulantı insidansı sonraki sikluslarda (yani zaman içinde) genellikle daha düşük olmuştur. Elacestrant kolundaki 12 (%5) gönüllüye bulantı için profilaktik tedavi reçete edilmiş ve 28 (%11.8) gönüllü tedavi süresince bulantı tedavisi için antiemetik almıştır.

Yaşlılar

RAD1901-308 çalışmasında, elacestrant alan 104 hastanın ≥ 65 yaş ve 40 hastanın ≥ 75 yaş olduğu kaydedilmiştir. Gastrointestinal bozukluklar ≥ 75 yaş grubu hastalarda daha sık bildirilmiştir. Tedaviyi yürüten hekimin tedavide ortaya çıkan advers reaksiyonları izlemesi sırasında, kişiye özel müdahaleler seçilirken hastanın yaşı ve komorbiditeleri göz önünde bulundurulmalıdır.



Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda uygulanan en yüksek ORSERDU dozu günde 1000 mg'dır. Önerilen dozdan daha yüksek dozlarla ilişkili olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları, bilinen güvenlik profili ile tutarlıdır (bkz. Bölüm 4.8). Gastrointestinal bozuklukların (karın ağrısı, bulantı, dispepsi ve kusma) sıklığı ve şiddeti dozla ilişkili görünmektedir. ORSERDU ile doz aşımında kullanılacak bilinen spesifik bir antidot yoktur. Hastalar yakından izlenmeli ve doz aşımı için destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Endokrin tedavi, anti-östrojen

ATC kodu: L02BA04

Etki mekanizması

Bir tetrahidronaftalen bileşiği olan elacestrant, potent, seçici ve oral yoldan aktif bir östrojen reseptörü- α (ER α) antagonisti ve parçalayıcı ajandır.

Farmakodinamik etkiler

Elacestrant, östrojen reseptörü 1 (ESR1) gen mutasyonları bulunan modeller de dahil olmak üzere, ER α -pozitif meme kanseri hücrelerinin östradiole bağımlı ve bağımsız büyümesini inhibe eder. Elacestrant, ligand bağlanma bölgesinde normal tip ESR1 veya ESR1 gen mutasyonları bulunan, daha önce çoklu endokrin tedavilere maruz kalmış hasta kaynaklı ksenograft modellerinde potent antitümör aktivite göstermiştir.

Günde 400 mg elacestrant dihidroklorür (345 mg elacestrant) dozu uygulanan, daha önce medyan 2.5 basamak endokrin tedavi almış ER+ ileri evre meme kanseri hastalarında, başlangıçtan 14. güne kadar tümör 16 α -18F-floro-17 β -östradiol (FES) alımında medyan %88.7 oranında azalma olmuş ve bu da daha önce endokrin tedavi almış hastalarda FES-PET/BT ile ölçülen ER bulunabilirliğinin ve antitümör aktivitenin azaldığını göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik

ER+/HER2- ileri evre meme kanseri hastalarında bir CDK4/6 inhibitörü ile kombinasyon halinde önceki endokrin tedaviyi takiben ORSERDU'nun etkililiği ve güvenliliği ORSERDU'nun standart tedavi (ST) (metastatik koşullarda, daha önce aromataz inhibitörü kullanmış hastalar için fulvestrant veya fulvestrant kullanmış hastalar için aromataz inhibitörü) ile karşılaştırıldığı randomize, açık etiketli, aktif kontrollü, çok merkezli bir çalışma olan RAD1901-308'de değerlendirilmiştir. En az 1 en çok 2 basamak endokrin tedavi ile relaps ya da hastalık progresyonu görülen postmenapozal kadınlar ve erkek hastalar dahil edilmiştir. Tü



hastaların Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumunun 0 veya 1 olması ve Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) versiyon 1.1'e göre değerlendirilebilir lezyon, yani ölçülebilir hastalık veya değerlendirilebilir lezyonlarla birlikte yalnızca kemik hastalığı bulunması şartı aranmıştır. Önceki endokrin tedavinin CDK4/6 inhibitörü tedavisiyle kombinasyonu içermesi ve metastatik meme kanseri için en fazla 1 basamak sitotoksik kemoterapi uygulanmış olması gerekli görülmüştür. Hastaların endokrin monoterapi için uygun adaylar olması gerekmiştir. Semptomatik metastatik visseral hastalığı olan hastalar, kardiyak komorbiditesi olan hastalar ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar hariç tutulmuştur.

Toplam 478 hasta 1:1 oranında günlük 400 mg elacestrant dihidroklorür (345 mg elacestrant) veya standart tedavi (ST) uygulamasına randomize edilmiştir (239'u elacestrant ve 239'u ST); bu hastalar arasında başlangıçta *ESR1* mutasyonu olan toplam 228 hasta (%47.7) bulunmaktadır (115 hasta elacestrant ve 113 hasta ST). ST koluna randomize edilen 239 hastanın 166'sı fulvestrant, 73'ü ise anastrozol, letrozol veya eksemestan içeren bir aromataz inhibitörü almıştır. Randomizasyon *ESR1* mutasyonlarının durumuna (*ESR1*-mut ve *ESR1*-mut-nd [*ESR1* mutasyonu saptanmamış]), daha önce fulvestrant ile tedaviye (evet ve hayır) ve visseral metastaza (evet ve hayır) göre katmanlandırılmıştır. *ESR1* mutasyon durumu, Guardant360 CDx testi kullanılarak kan dolaşımındaki tümör deoksiribonükleik asidi (ctDNA) ile belirlenmiş ve ligand bağlama bölgesindeki (310 ila 547. kodonlar arasında) *ESR1* yanlış anlamlı (missense) mutasyonları ile sınırlandırılmıştır.

Hastaların (ORSERDU ve standart tedavi) başlangıçtaki medyan yaşı 63.0 (aralık: 24-89) ve 63.0 (aralık: 32-83) olarak saptanmış, %45.0'nın 65 yaşın üzerinde olduğu (43.5 ve 46.4) kaydedilmiştir. Hastaların çoğunun kadın (%97.5 ve %99.6) ve Beyaz (%88.4 ve %87.2) olduğu; bunu Asyalı (%8.4 ve %8.2), Siyah veya Afrika kökenli Amerikalı (%2.6 ve %4.1) ve Diğer/Bilinmeyen (%0.5 ve %0.5) kategorilerinin takip ettiği belirlenmiştir. Başlangıçtaki ECOG performans durumunun 0 (%59.8 ve %56.5), 1 (%40.2 ve %43.1) veya >1 (%0 ve %0.4) olduğu görülmüştür. *ESR1* mutasyonlu tümörleri olan hastaların demografik özellikleri genel olarak daha geniş çalışma popülasyonunu temsil etmektedir. ORSERDU'ya medyan maruziyet süresi 2.8 ay olmuştur (aralık: 0.4 ila 24.8).

Primer etkililik sonlanım noktası, *ESR1* mutasyonu olan hastalar da dahil olmak üzere tüm hastalarda ve *ESR1* mutasyonu olan hastalarda BİK (Bağımsız İnceleme Komitesi) tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) olarak belirlenmiştir. Standart tedavi kolundaki 1.91 ay ile karşılaştırıldığında ORSERDU kolunda medyan PFS 2.79 ay olup tüm hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir PFS yararı gözlenmiştir (HR=0.70, %95 GA: 0.55, 0.88). *ESR1* mutasyonu olan hastalar için etkililik bulguları Tablo 4 ve Şekil 1'de sunulmuştur.



Tablo 4: *ESR1* mutasyonu olan hastalarda etkililik bulguları (körlenmiş bir görüntüleme incelemesi komitesi tarafından değerlendirilmiştir)

	ORSERDU	Standart tedavi
Progresyonsuz sağkalım (PFS)	N=115	N=113
PFS olaylarının sayısı, n (%)	62 (53.9)	78 (69.0)
Medyan PFS, ay* (%95 GA)	3.78 (2.17, 7.26)	1.87 (1.87, 2.14)
Tehlike oranı** (%95 GA)	0.546 (0.387, 0.768)	
p-değeri (gruplanmış log-sıra)	0.0005	
Genel sağkalım (OS)	N=115	N=113
OS olaylarının sayısı, n (%)	61 (53)	60 (53.1)
Medyan OS, ay* (%95 GA)	24.18 (20.53, 28.71)	23.49 (15.64, 29.90)
Tehlike oranı** (%95 GA)	0.903 (0.629, 1.298)	

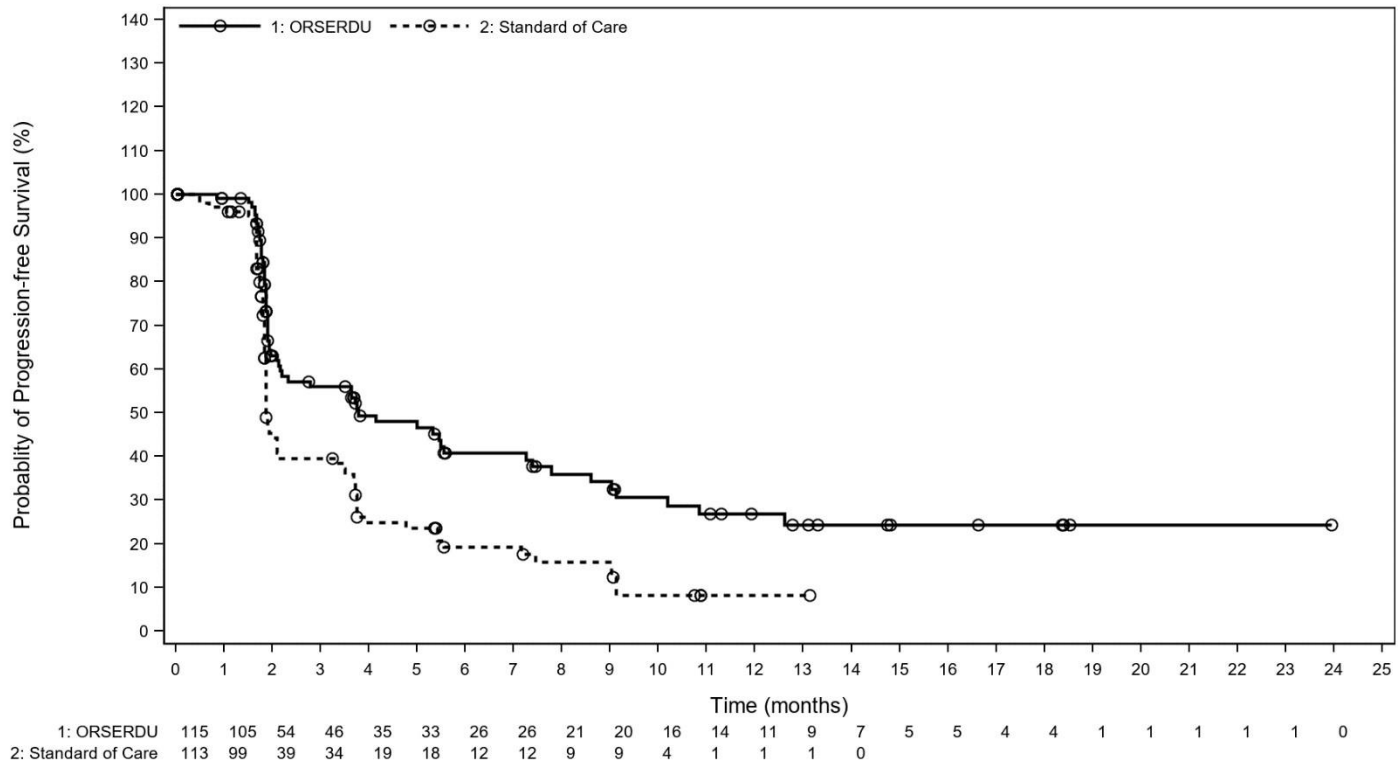
GA=güven aralığı; *ESR1*=östrojen reseptörü 1; PFS=progresyonsuz sağkalım.

*Kaplan-Meier tahmini; doğrusal bir dönüşüm kullanılan Brookmeyer-Crowley yöntemine dayalı %95 GA.

**Daha önce fulvestrant ile tedaviye (evet ve hayır) ve visseral metastaza (evet ve hayır) göre gruplanmış Cox orantılı tehlikeler modeline dayalıdır.

Veri kesme tarihleri PFS için 06 Eylül 2021 ve OS için 02 Eylül 2022'dir.

Şekil 1: *ESR1* mutasyonu olan hastalarda PFS (körlenmiş bir görüntüleme incelemesi komitesi tarafından değerlendirilmiştir)



Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu meme kanserinde pediyatrik popülasyonun tüm alt kümeleri için ORSERDU çalışmalarına ilişkin bulguların sunulmasıyla ilgili zorunluluğu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Elacestrantın oral biyoyararlanımı yaklaşık %10'dur. Günde bir kez dozlamayı takiben 6. günde kararlı duruma ulaşılır. C_{maks} ve EAA, ≥ 50 mg (tuz formu) dozlarda dozla orantılı olarak biraz daha fazla artar.

Emilim:

Oral uygulamayı takiben, elacestrant hızla emilime uğramış ve 1-4 saat içinde C_{maks} değerine ulaşmıştır. Tok karnına alınan 345 mg elacestrantın tek doz olarak uygulanmasından sonra geometrik ortalama C_{maks} 52.86 ng/mL (%35.2 varyasyon katsayısı [CV%]) ve EAA_{inf} 1566 ng*sa/mL (%38.4 CV) olmuştur. Kararlı durumda, doz sonrası 4. saatte medyan [min, maks] plazma konsantrasyonunun (C_{4sa}) ve EAA değerinin sırasıyla 108 ng/mL [27.5 – 351] ve 2190 ng*sa/mL [461 – 8470] olduğu saptanmıştır.

Yiyeceklerin etkisi

Elacestrant 345 mg tabletin yüksek yağlı ve yüksek kalorili bir öğünle birlikte uygulanması, aç karnına uygulamasına kıyasla C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %40 ve %20 artırmıştır. Tablet hafif bir öğünle birlikte uygulandığında, C_{maks} ve EAA benzer şekilde, yani sırasıyla %30 ve %20 oranında artmıştır. Yiyeceklerle birlikte alınması gastrointestinal advers etkileri azaltabilir.

Dağılım:

Elacestrantın plazma proteinlerine bağlanma oranı >99 olup konsantrasyondan ve karaciğer yetmezliği durumundan bağımsızdır. Elacestrant doza bağlı bir şekilde kan beyin bariyerine penetre olur. Ardışık 7 gün boyunca günde bir kez elacestrant uygulamasını takiben, beyin omurilik sıvısındaki medyan elacestrant konsantrasyonları 200 ve 500 mg dozlarıyla sırasıyla 0.0966 ng/mL ve 0.155 ng/mL olmuştur.

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayanarak, elacestrant 5411 L'lik görünür periferik dağılım hacmi ile dokularda yaygın dağılım sergilemektedir. Elacestrantın kararlı durumdaki görünür merkezi dağılım hacmi 422 L'dir.

Biyotransformasyon:

Elacestrant insan plazmasında minör (plazma radyoaktivitesinin <10 'u) bir bileşendir. 4-[2-(Etilamino)etil]benzoik asit (EAEBA) glukuronid insanlarda majör bir plazma metabolitidir (plazma radyoaktivitesinin yaklaşık %41'i). Elacestrant, CYP2A6 ve CYP2C9'un potansiyel küçük bir katkısı ile primer olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir.

Eliminasyon:

Elacestrantın yarılanma ömrünün yaklaşık 30 saat olduğu tahmin edilmektedir. Tek bir dozdan sonra, elacestrantın ortalama (% CV) klirensi 220.3L/saat (%38.4) olmuştur. Kararlı durumda, elacestrantın ortalama (% CV) klirensinin 186 L/saat (%43.5) olacağı öngörülmektedir.

Radyoaktif işaretli 345 mg'lık tek bir oral elacestrant dozunu takiben, dışkıda %81.5 (çoğunluğu değişmemiş olarak) ve idrarda %7.53 (eser miktarda değişmemiş olarak) geri



kazanım saptanmıştır. Elacestrant çok düşük düzeyde renal klirens (≤ 2.3 mL/dak) sergilemiş, oksidatif metabolizma ve fekal atılım ile elimine edilmiştir.

Özel popülasyonlar

Yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyetin etkisi

Kanser hastalarında kaydedilen popülasyon farmakokinetiği verilerinin analizlerine göre, vücut ağırlığı, yaş ve cinsiyete bağlı olarak doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

C_{maks} ve EAA değerleri, elacestrant 176 mg'ın tek doz olarak uygulamasının ardından hafif karaciğer yetmezliği grubundaki (*Child-Pugh A*) ve normal karaciğer fonksiyonu grubundaki gönüllüler arasında benzerlik sergilemiştir. Normal karaciğer fonksiyonu grubuna kıyasla orta derecede karaciğer yetmezliği grubundaki (*Child-Pugh B*) EAA_{0-t} (%76) ve $EAA_{0-\infty}$ (%83) değerlerinde anlamlı artış olmuştur. C_{maks} değerlerinin normal fonksiyon ve orta derecede yetmezlik grupları arasında benzer olduğu görülmüştür.

Geometrik ortalama eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) karaciğer yetmezliğinin şiddeti arttıkça artma eğilimi göstermiştir. Elacestrant şiddetli karaciğer yetmezliği (*Child-Pugh C*) olan hastalarda araştırılmamıştır.

Elacestrantın 345 mg'lık PBPK modelleme simülasyonunda, kararlı durum EAA ve C_{maks} değerlerinin karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla orta derecede karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde sırasıyla 2.14 ve 1.92 kat artacağı tahmin edilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Elacestrant düşük düzeyde akut toksisite göstermiştir. Sıçanlarda ve maymunlarda yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında elacestrantın antiöstrojenik aktivitesi, özellikle kadın üreme sisteminde ve ayrıca meme bezi, hipofiz bezi ve testisler gibi hormonlara duyarlı diğer organlarda görülen etkilerden sorumlu olmuştur. Maymunlarda sporadik kusma ve diyare kaydedilmiştir. Ayrıca, uzun süreli çalışmalarda (sıçanlarda 26 hafta ve *Sinomolgus* maymunlarında 39 hafta), sıçanlarda nonglandüler midenin mukoza epitelinde vakuolasyon artışı gözlenmiş ve hem sıçanlarda hem de maymunlarda ince bağırsakta vakuollü makrofaj infiltratları olduğu kaydedilmiştir. Maymunlarda bu etki, insanlardaki maruziyetin yaklaşık %70'i kadar bir sistemik maruziyet düzeyinde meydana gelmiştir.

Elacestrant, Ames testinde, insan lenfositlerinde yapılan kromozomal aberasyon testlerinde ve sıçanlarda yapılan mikronükleus testinde genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Hayvanlarda fertilité çalışması yapılmamıştır. Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, sıçan ve maymun dişi üreme sisteminde fertilitéyle ilgili etkiler gözlenmiştir; bu etkiler insanlarda MRHD (önerilen maksimum doz) ile elde edilen maruziyetlerin altında meydana gelmiştir. İnsanlardan 2.7 kat daha yüksek maruziyet düzeylerinde, sıçan testislerindeki Leydig hücrelerinin hücresellikte azalma da gözlenmiştir.

Sıçanlarda yapılan embriyofetal gelişim çalışmalarında elacestrantın oral yoldan uygulanması, maternal toksisite (vücut ağırlığında azalma, düşük gıda tüketimi, kırmızı vulvar akıntı) ve daha fazla rezorpsiyon, implantasyon sonrası kayıplarda artış ve insanlarda MRHD ile elde edilen maruziyetlerin altında canlı fetus sayısında azalmanın yanı sıra fetal varyasyonlar ve malformasyonlar ile sonuçlanmıştır.



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mikrokristalin selüloz [E460]
Silisleşmiş mikrokristalin selüloz
Krospovidon [E1202]
Magnezyum stearat [E470b]
Kolloidal silikon dioksit [E551]

Film kaplama:

Polivinil alkol [E1203], titanyum dioksit [E171], makrogol [E1521], talk [E553b] içeren Opadry II 85F105080 mavi ve parlak mavi FCF alüminyum lake [E133]

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ORSERDU alüminyum-alüminyum blisterlerde karton kutu içinde ambalajlanmıştır.

28 film kaplı tablet içeren ambalaj: Her biri 7 tablet içeren 4 blister

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini Stemline İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4 Maslak Office Building 34485 Maslak
Sarıyer / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2025/355



9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.08.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

