

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ORSERDU 86 mg comprimidos recubiertos con película
ORSERDU 345 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ORSERDU 86 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene dihidrocloruro de elacestrant equivalente a 86,3 mg de elacestrant.

ORSERDU 345 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene dihidrocloruro de elacestrant equivalente a 345 mg de elacestrant.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

ORSERDU 86 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, de forma redonda y biconvexa, de color azul a azul claro, con la impresión ME en una cara y liso en la cara opuesta. Diámetro aproximado: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, de forma ovalada y biconvexa, de color azul a azul claro, con la impresión MH en una cara y liso en la cara opuesta. Diámetro aproximado: 19,2 mm (largo), 10,8 mm (ancho).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ORSERDU en monoterapia está indicado para el tratamiento de hombres y mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con receptor estrogénico (RE) positivo, HER2 negativo, con una mutación activadora de *ESR1* que hayan presentado progresión de la enfermedad después de al menos una línea de terapia endocrina incluyendo un inhibidor de CDK 4/6.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con ORSERDU debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias oncológicas.

La selección de los pacientes con cáncer de mama avanzado RE-positivo y HER2-negativo para el tratamiento con ORSERDU se debe basar en la presencia de una mutación activadora de *ESR1* en las muestras de plasma, utilizando un diagnóstico *in vitro* (DIV) con marcado CE con la finalidad prevista correspondiente. Si no se dispone de un DIV con marcado CE, se debe evaluar la presencia de una mutación activadora de *ESR1* en las muestras de plasma mediante una prueba validada alternativa.

Posología

La dosis recomendada es de 345 mg (un comprimido recubierto con película de 345 mg) una vez al día.

La dosis diaria máxima recomendada de ORSERDU es de 345 mg.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, se puede tomar inmediatamente en las 6 horas siguientes a la hora en que se toma habitualmente. Transcurridas más de 6 horas, se debe omitir la dosis de ese día. Al día siguiente, ORSERDU se debe tomar a la hora habitual.

Vómitos

Si el paciente vomita después de tomar la dosis de ORSERDU, no debe tomar una dosis adicional ese día y debe reanudar la pauta posológica habitual al día siguiente a la hora habitual.

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis de elacestrant recomendadas para pacientes con reacciones adversas (ver sección 4.8) se proporcionan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Reducción de la dosis de ORSERDU en caso de reacciones adversas

Nivel de dosis de ORSERDU	Dosis y pauta	Número y concentración de los comprimidos
Reducción de la dosis	258 mg una vez al día	Tres comprimidos de 86 mg

Si se requiere otra reducción de la dosis por debajo de 258 mg una vez al día, suspender ORSERDU.

Tabla 2. Guía para la modificación de la dosis de ORSERDU en caso de reacciones adversas

Gravedad	Modificación de la dosis
Grado 2	Considerar la interrupción de ORSERDU hasta la recuperación al grado ≤ 1 o al valor basal. A continuación, reanudar ORSERDU al mismo nivel de dosis.
Grado 3	Interrumpir ORSERDU hasta la recuperación al grado ≤ 1 o al valor basal. Se debe reducir la dosis a 258 mg al reanudar el tratamiento. Si reaparece la toxicidad de grado 3, interrumpir ORSERDU hasta la recuperación al grado ≤ 1 o al valor basal. La dosis reducida de 258 mg puede reanudarse a discreción del médico responsable si el paciente está con el tratamiento. Si reaparece una reacción adversa de grado 3 o intolerable, suspender ORSERDU de forma definitiva.
Grado 4	Interrumpir ORSERDU hasta la recuperación al grado ≤ 1 o al valor basal. Se debe reducir la dosis a 258 mg al reanudar el tratamiento. Si reaparece una reacción adversa de grado 4 o intolerable, suspender ORSERDU de forma definitiva.

Uso de ORSERDU con inhibidores del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 y se debe considerar un medicamento concomitante alternativo con un potencial nulo o mínimo de inhibir el CYP3A4.

Si se debe utilizar un inhibidor potente del CYP3A4, se debe reducir la dosis de elacestrant a 86 mg una vez al día y vigilar cuidadosamente la tolerabilidad. Si se debe utilizar un inhibidor moderado del CYP3A4, se debe reducir la dosis de elacestrant a 172 mg una vez al día y vigilar cuidadosamente la tolerabilidad. Se puede considerar una reducción posterior de la dosis a 86 mg una vez al día con inhibidores moderados del CYP3A4 en función de la tolerabilidad.

Si se interrumpe el inhibidor del CYP3A4, se debe aumentar la dosis de elacestrant a la dosis utilizada antes de iniciar el inhibidor del CYP3A4 (después de 5 semividas del inhibidor del CYP3A4) (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

No se requieren ajustes de dosis para la coadministración de ORSERDU con inhibidores leves del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Uso de ORSERDU con inductores del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A4 y se debe considerar un medicamento concomitante alternativo con un potencial nulo o mínimo de inducir el CYP3A4.

Si se debe utilizar un inductor potente o moderado del CYP3A4 durante un corto periodo de tiempo (es decir, ≤ 3 días) o de forma intermitente (es decir, periodos de tratamiento ≤ 3 días separados por al menos 2 semanas o 1 semana + 5 semividas del inductor del CYP3A4, el tiempo que sea más largo), se debe continuar con elacestrant sin aumentar la dosis.

No se requieren ajustes de dosis para la coadministración de ORSERDU con inhibidores leves del CYP3A4 (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en función de la edad del paciente. Los datos disponibles en pacientes ≥ 75 años son limitados (ver sección 5.2).

Deterioro hepático

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). En pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B), se debe reducir la dosis de ORSERDU a 258 mg. Elacestrant no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C), por lo que no se puede hacer ninguna recomendación posológica para los pacientes con deterioro hepático grave (ver sección 4.4).

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en sujetos con deterioro renal. Elacestrant no se ha estudiado en pacientes con deterioro renal grave, por lo que no se puede hacer ninguna recomendación posológica para los pacientes con deterioro renal grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ORSERDU en niños desde el nacimiento hasta los 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

ORSERDU se administra por vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros. No se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlos. Los pacientes deben tomar su dosis de ORSERDU aproximadamente a la misma hora cada día. ORSERDU se debe administrar con una comida ligera. La administración con alimentos también puede reducir las náuseas y los vómitos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deterioro hepático

ORSERDU se metaboliza en el hígado y el deterioro de la función hepática puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Por lo tanto, ORSERDU se debe utilizar con precaución en pacientes con deterioro hepático y se debe supervisar periódicamente y de cerca a estos pacientes para detectar reacciones adversas. La administración de elacestrant se debe realizar con precaución a una dosis de 258 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático moderado (ver sección 4.2). En ausencia de datos clínicos, elacestrant no está recomendado en pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C) (ver sección 4.2).

Uso concomitante con inhibidores del CYP3A4

Se debe evitar la administración concomitante de ORSERDU con inhibidores potentes del CYP3A4, incluidos, entre otros: claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol y pomelo o zumo de pomelo. Se debe considerar un medicamento concomitante alternativo con un potencial nulo o mínimo de inhibir el CYP3A4. Si no se puede evitar el inhibidor potente del CYP3A4, se debe ajustar la dosis de ORSERDU (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Se debe evitar la administración concomitante de ORSERDU con inhibidores moderados del CYP3A4, incluidos, entre otros: aprepitant, ciprofloxacino, conivaptán, crizotinib, ciclosporina, diltiazem, dronedarona, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, zumo de pomelo, imatinib, isavuconazol, tofisopam y verapamilo. Se debe considerar un medicamento concomitante alternativo con un potencial nulo o mínimo de inhibir el CYP3A4. Si no se puede evitar el inhibidor moderado del CYP3A4, se debe ajustar la dosis de ORSERDU (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Uso concomitante con inductores del CYP3A4

Se debe evitar la administración concomitante de ORSERDU con inductores potentes del CYP3A4, incluidos, entre otros: fenitoína, rifampicina, carbamazepina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe considerar un medicamento concomitante alternativo con un potencial nulo o mínimo de inducir el CYP3A4. Si no se puede evitar el inductor potente del CYP3A4, se debe ajustar la dosis de ORSERDU (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Se debe evitar la administración concomitante de ORSERDU con inductores moderados del CYP3A4, incluidos, entre otros: bosentán, cenobamato, dabrafenib, efavirenz, etravirina, lorlatinib, fenobarbital, primidona y sotorasib. Se debe considerar un medicamento concomitante alternativo con un potencial nulo o mínimo de inducir el CYP3A4. Si no se puede evitar el inductor moderado del CYP3A4, se debe ajustar la dosis de ORSERDU (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Acontecimientos tromboembólicos

Los acontecimientos tromboembólicos se observan con frecuencia en pacientes con cáncer de mama avanzado y se han observado en los estudios clínicos con ORSERDU (ver sección 4.8). Esto se debe tener en cuenta al prescribir ORSERDU a pacientes de riesgo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

ORSERDU se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos 2B1 (OATP2B1). ORSERDU es un inhibidor de los transportadores de salida glicoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Efecto de otros medicamentos en ORSERDU

Inhibidores del CYP3A4

La coadministración del inhibidor potente del CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día durante 7 días) con ORSERDU (172 mg una vez al día durante 7 días) aumentó la exposición plasmática de elacestrant (AUC_{inf}) y la concentración máxima (C_{max}) en sujetos sanos en 5,3 y 4,4 veces, respectivamente.

Simulaciones farmacocinéticas de base fisiológica (PBPK) en pacientes con cáncer sugirieron que la administración concomitante de dosis múltiples diarias de elacestrant 345 mg e itraconazol 200 mg puede aumentar el AUC y la C_{max} en estado estacionario de elacestrant en 5,5 y 3,9 veces, respectivamente, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Las simulaciones PBPK en pacientes con cáncer sugirieron que la administración concomitante de dosis múltiples diarias de elacestrant 345 mg con inhibidores moderados del CYP3A4 puede aumentar el AUC y la C_{max} en estado estacionario de elacestrant en 2,3 y 1,9 veces, respectivamente, con fluconazol (200 mg una vez al día), y en 3,9 y 3,0 veces, respectivamente, con eritromicina (500 mg cuatro veces al día), lo que puede aumentar el riesgo de una reacción adversa.

Inductores del CYP3A4

La coadministración del inductor potente del CYP3A4 rifampicina (600 mg una vez al día durante 7 días) con una dosis única de ORSERDU 345 mg disminuyó la exposición plasmática de elacestrant (AUC_{inf}) y la concentración máxima (C_{max}) en sujetos sanos en un 86 % y un 73 %, respectivamente, lo que puede reducir la actividad de elacestrant.

Las simulaciones PBPK en pacientes con cáncer sugirieron que la administración concomitante de dosis múltiples diarias de elacestrant 345 mg y rifampicina 600 mg puede disminuir el AUC y la C_{max} en estado estacionario de elacestrant en un 84 % y 77 %, respectivamente, lo que puede reducir la actividad de elacestrant.

Las simulaciones PBPK en pacientes con cáncer sugirieron que la administración concomitante de dosis múltiples diarias de elacestrant 345 mg y el inductor moderado de CYP3A4 efavirenz (600 mg) puede disminuir el AUC y la C_{max} en estado estacionario de elacestrant en un 57 % y un 52 %, respectivamente, lo que puede reducir la actividad de elacestrant.

Inhibidores del OATP2B1

Elacestrant es un sustrato del OATP2B1 *in vitro*. Dado que no se puede descartar que la coadministración de inhibidores del OATP2B1 pueda aumentar la exposición de elacestrant, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, se recomienda precaución en caso de uso concomitante de ORSERDU con inhibidores del OATP2B1.

Efecto de ORSERDU en otros medicamentos

Sustratos de la P-gp

La coadministración de ORSERDU (345 mg, dosis única) con digoxina (0,5 mg, dosis única) aumentó la exposición de digoxina en un 27 % para la C_{max} y en un 13 % para el AUC. Se debe vigilar la administración de digoxina y reducir su dosis según sea necesario.

El uso concomitante de ORSERDU con otros sustratos de la P-gp puede incrementar sus concentraciones, lo que puede aumentar las reacciones adversas asociadas a los sustratos de la P-gp.

Se debe reducir la dosis de los sustratos de la P-gp administrados conjuntamente **de acuerdo con su ficha técnica.**

Sustratos de la BCRP

La coadministración de ORSERDU (345 mg, dosis única) con rosuvastatina (20 mg, dosis única) aumentó la exposición de rosuvastatina en un 45 % para la $C_{\text{máx}}$ y en un 23 % para el AUC. Se debe vigilar la administración de rosuvastatina y reducir la dosis si es necesario.

El uso concomitante de ORSERDU con otros sustratos de la BCRP puede incrementar sus concentraciones, lo que puede aumentar las reacciones adversas asociadas a los sustratos de la BCRP. Se debe reducir la dosis de los sustratos de la BCRP administrados conjuntamente **de acuerdo con su ficha técnica.**

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticonceptivos en hombres y mujeres

No debe utilizarse ORSERDU durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de elacestrant y los resultados de los estudios de toxicidad para la reproducción en animales, ORSERDU puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ORSERDU y hasta una semana después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de elacestrant en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse ORSERDU durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Antes de iniciar el tratamiento con ORSERDU, se debe verificar si las mujeres en edad fértil están embarazadas. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con ORSERDU, se debe informar a la paciente del posible peligro para el feto y del posible riesgo de aborto.

Lactancia

Se desconoce si elacestrant/metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, se recomienda que las mujeres en periodo de lactancia no den el pecho durante el tratamiento con ORSERDU ni una semana después de la última dosis de ORSERDU.

Fertilidad

En base a los resultados de los estudios en animales (ver sección 5.3) y el mecanismo de acción, ORSERDU puede afectar a la fertilidad en mujeres y hombres con potencial reproductivo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ORSERDU sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, dado que se ha comunicado fatiga, astenia e insomnio en algunos pacientes que tomaban elacestrant (ver sección 4.8), los pacientes que presenten estas reacciones adversas deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) con ORSERDU fueron náuseas, triglicéridos elevados, colesterol elevado, vómitos, fatiga, dispepsia, diarrea, calcio disminuido, dolor de espalda, creatinina elevada, artralgia, sodio disminuido, estreñimiento, cefalea, bochornos, dolor abdominal, anemia, potasio disminuido y alanina aminotransferasa elevada. Las reacciones adversas de grado ≥ 3 ($\geq 2\%$) más frecuentes de elacestrant fueron náuseas (2,7 %), AST elevada (2,7 %), ALT elevada (2,3 %), anemia (2 %), dolor de espalda (2 %) y dolor óseo (2 %).

Las reacciones adversas graves notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron náuseas, disnea y tromboembolia (venosa).

Las reacciones adversas que llevaron a la suspensión del tratamiento en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron náuseas y apetito disminuido.

Las reacciones adversas que dieron lugar a una reducción de la dosis en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron náuseas.

Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción de la dosis en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron náuseas, dolor abdominal, alanina aminotransferasa elevada, vómitos, erupción, dolor óseo, apetito disminuido, aspartato aminotransferasa elevada y diarrea.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a elacestrant en 301 pacientes con cáncer de mama en tres estudios abiertos (RAD1901-005, RAD1901-106 y RAD1901-308) en los que los pacientes recibieron elacestrant 400 mg una vez al día en monoterapia. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos por todas las causas identificados en los pacientes expuestos a elacestrant a la dosis recomendada en la indicación prevista, mientras que las frecuencias de los cambios en los parámetros de laboratorio se basan en el empeoramiento con respecto al valor basal en al menos 1 grado y los cambios a $\geq$ grado 3. La mediana de duración del tratamiento fue de 85 días (intervalo de 5 a 1288).

Las frecuencias de las reacciones adversas de los ensayos clínicos se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos, en los que una proporción de los acontecimientos de una reacción adversa puede tener otras causas distintas del medicamento, como una enfermedad, otro medicamento o causas no relacionadas.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (RAM) y se basa en las guías del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas en pacientes tratados con elacestrant 345 mg en monoterapia en cáncer de mama metastásico

	Elacestrant N = 301	
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
	Frecuentes	Recuento de linfocitos disminuido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido

	Elacestrant N = 301	
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo, síncope
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Bochornos*
	Poco frecuentes	Tromboembolia (venosa)*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, tos*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal*, dispepsia*
	Frecuentes	Estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Fallo hepático agudo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
	Frecuentes	Dolor en una extremidad, dolor torácico musculoesquelético *, dolor óseo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
	Frecuentes	Astenia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevada, aumento de los triglicéridos, colesterol elevado, alanina aminotransferasa elevada, calcio disminuido, creatinina elevada, sodio disminuido, potasio disminuido
	Frecuentes	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada

*La incidencia representa una agrupación de términos similares.

Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas, y por frecuencia decreciente.

Descripción de reacciones las adversas seleccionadas

Náuseas

Se notificaron náuseas en el 35 % de los pacientes. Se notificaron náuseas de grado 3-4 en el 2,5 % de los pacientes. En general, las náuseas se notificaron al principio, con una mediana de tiempo hasta el primer episodio de 14 días (intervalo: 1 a 490 días). Las náuseas se produjeron con mayor frecuencia en el primer ciclo y, a partir del ciclo 2, la incidencia de las náuseas fue en general menor en los ciclos posteriores (es decir, a lo largo del tiempo). Se prescribió tratamiento profiláctico para las náuseas a 12 (5 %) pacientes del grupo de elacestrant y 28 (11,8 %) recibieron un antiemético para el tratamiento de las náuseas durante el periodo de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

En el estudio RAD1901-308, 104 pacientes que recibieron elacestrant tenían ≥ 65 años y 40 pacientes ≥ 75 años. Los trastornos gastrointestinales se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes ≥ 75 años. El seguimiento por parte del médico responsable de las reacciones adversas que surgieron durante el tratamiento debe tener en cuenta la edad del paciente y las comorbilidades al seleccionar las intervenciones personalizadas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La dosis más alta de ORSERDU administrada en los estudios clínicos fue de 1000 mg al día. Las reacciones adversas al medicamento notificadas en relación con dosis superiores a la recomendada fueron coherentes con el perfil de seguridad establecido (ver sección 4.8). La frecuencia y gravedad de los trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, dispepsia y vómitos) parecían estar relacionadas con la dosis. No se conoce ningún antídoto para una sobredosis de ORSERDU. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en un tratamiento de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia endocrina, antiestrogénico, código ATC L02BA04

Mecanismo de acción

Elacestrant, un compuesto tetrahidronaftaleno, es un antagonista y degradador potente, selectivo y activo por vía oral del receptor- α de estrógeno (RE α).

Efectos farmacodinámicos

Elacestrant inhibe el crecimiento dependiente e independiente del estradiol de las células de cáncer de mama RE α -positivo, incluidos los modelos portadores de mutaciones en el gen del receptor 1 de estrógeno (*ESR1*). Elacestrant mostró una actividad antitumoral potente en modelos de xenoinjerto derivados de pacientes portadores de *ESR1* de tipo natural o mutaciones en el gen *ESR1* previamente expuestos a múltiples terapias endocrinas en el dominio de unión al ligando.

En pacientes con cáncer de mama avanzado RE+ con una mediana de 2,5 líneas previas de terapia endocrina, administrada con 400 mg de dihidrocloruro de elacestrant (345 mg de elacestrant) al día, la mediana de reducción de la captación tumoral de 16 α -18F-fluoro-17 β -estradiol (FES) desde el valor basal hasta el día 14 fue del 88,7 %, lo que demuestra una menor disponibilidad de RE y actividad antitumoral determinada por FES-PET/CT en pacientes con terapias endocrinas previas.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de ORSERDU en pacientes con cáncer de mama avanzado RE+/HER2- tras una terapia endocrina previa en combinación con un inhibidor de CDK4/6 en el estudio RAD1901-308, un ensayo aleatorizado, abierto, con control activo y multicéntrico en el que se comparó ORSERDU con el tratamiento estándar (fulvestrant para pacientes que recibieron inhibidores de la aromatasa previos en el contexto metastásico o inhibidores de la aromatasa para pacientes que recibieron fulvestrant en el contexto metastásico). Los pacientes elegibles fueron mujeres posmenopáusicas y hombres cuya enfermedad había recidivado o progresado con al menos 1 y máximo 2 líneas previas de terapia endocrina. Todos los pacientes debían tener un estado funcional de 0 o 1 en la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) y lesiones evaluables según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1, es decir, enfermedad medible o enfermedad únicamente ósea con lesiones evaluables. La terapia endocrina previa debía haber incluido una combinación con un tratamiento con inhibidores CDK4/6 y no más de una línea previa de quimioterapia citotóxica para el cáncer de mama metastásico. Los pacientes debían ser candidatos idóneos para la monoterapia endocrina. Se excluyó a los pacientes con presencia de enfermedad visceral metastásica sintomática, a los pacientes con comorbilidad cardíaca y a los pacientes con deterioro hepático grave.

Un total de 478 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para la administración oral diaria de 400 mg de dihidrocloruro de elacestrant (345 mg de elacestrant) o el tratamiento estándar (239 con elacestrant y 239 con tratamiento estándar), incluidos un total de 228 pacientes (47,7 %) con mutaciones en *ESR1* basales (115 pacientes con elacestrant y 113 pacientes con tratamiento estándar). De los 239 pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento estándar, 166 recibieron fulvestrant y 73 recibieron un inhibidor de la aromatasa que incluía anastrozol, letrozol o exemestano. La aleatorización se estratificó según la expresión de mutaciones en *ESR1* (*ESR1*-mut frente a *ESR1*-mut-nd [mutaciones en *ESR1* no detectadas]), el tratamiento previo con fulvestrant (sí frente a no) y metástasis visceral (sí frente a no). La expresión mutacional en *ESR1* se determinó mediante la prueba del ácido desoxirribonucleico tumoral circulante en sangre («ADNct») utilizando el análisis Guardant360 CDx y se limitó a las mutaciones de aminoácidos en el gen *ESR1* en el dominio de unión al ligando (entre los codones 310 y 547).

La mediana de edad basal de los pacientes (ORSERDU frente a tratamiento estándar) era de 63,0 años (intervalo: 24 a 89) frente a 63,0 (intervalo: 32 a 83) y el 45,0 % tenía más de 65 años (43,5 frente a 46,4). La mayoría de los pacientes eran mujeres (97,5 % frente a 99,6 %) y la mayoría eran blancos (88,4 % frente a 87,2 %), seguidos de asiáticos (8,4 % frente a 8,2 %), negros o afroamericanos (2,6 % frente a 4,1 %) y otros/no conocido (0,5 % frente a 0,5 %). El estado funcional del ECOG basal fue de 0 (59,8 % frente a 56,5 %), 1 (40,2 % frente a 43,1 %) o >1 (0 % frente a 0,4 %). En general, los datos demográficos de los pacientes con tumores con la mutación en *ESR1* eran representativos de la población global del estudio. La mediana de duración de la exposición a ORSERDU fue de 2,8 meses (intervalo: 0,4 a 24,8).

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el IRC (Comité de Revisión Independiente) en todos los pacientes, es decir, incluidos los pacientes con una mutación en *ESR1*, y en los pacientes con mutaciones en *ESR1*. Se observó un beneficio estadísticamente significativo de la SLP en todos los pacientes con una mediana de SLP de 2,79 meses en el grupo con ORSERDU en comparación con 1,91 meses en el grupo con tratamiento estándar (HR = 0,70; IC del 95 %: 0,55; 0,88). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 4 y en la Figura 1 para los pacientes con mutaciones en *ESR1*.

Tabla 4. Resultados de eficacia en pacientes con mutaciones en *ESR1* (evaluados por un comité de revisión de imágenes en condiciones enmascaradas)

	ORSERDU	Tratamiento estándar
Supervivencia libre de progresión (SLP)	N = 115	N = 113
Número de casos de SLP, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Mediana de meses de SLP* (IC del 95 %)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
<i>Hazard ratio</i> ** (IC del 95 %)	0,546 (0,387; 0,768)	
Valor p (rango logarítmico estratificado)	0,0005	
Supervivencia global (SG)	N = 115	N = 113
Número de casos de SG, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Mediana de meses de SG* (IC del 95 %)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)
<i>Hazard ratio</i> ** (IC del 95 %)	0,903 (0,629; 1,298)	

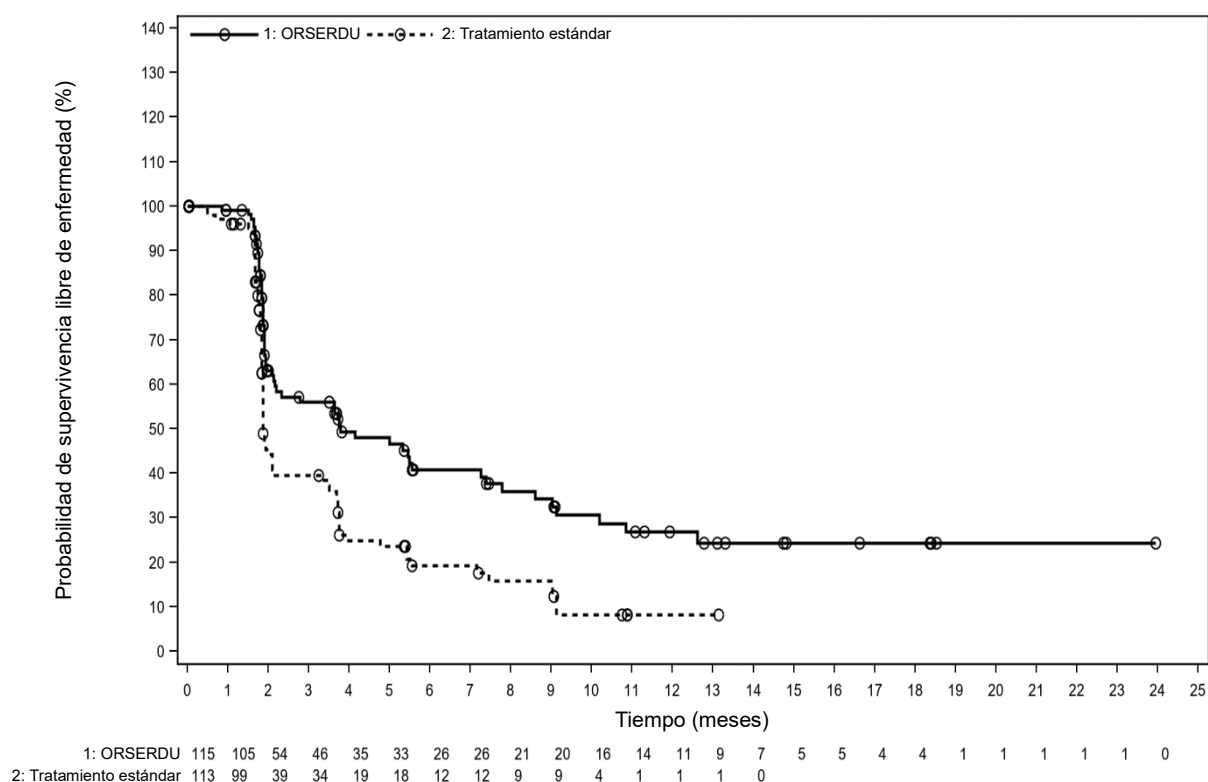
IC = intervalo de confianza; *ESR1* = receptor 1 de estrógeno; SLP = supervivencia libre de progresión.

*Estimación mediante Kaplan-Meier; IC del 95 % basado en el método de Brookmeyer-Crowley utilizando una transformación lineal.

**A partir de un modelo de riesgos proporcional de Cox estratificado por «antes del tratamiento con fulvestrant (sí frente a no)» y «metástasis visceral (sí frente a no)».

Las fechas de cierre de los datos son el 6 de septiembre de 2021 para la SLP y el 2 de septiembre de 2022 para la SG.

Figura 1. SLP en pacientes con una mutación en *ESR1* (evaluada por un comité de revisión de imágenes en condiciones enmascaradas)



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ORSERDU en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de mama (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad oral de elacestrant es de aproximadamente un 10 %. El estado estacionario se alcanza el día 6 tras la administración de una dosis diaria. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC aumentan de manera ligeramente superior a la proporcional a la dosis con dosis ≥ 50 mg (forma de sal).

Absorción

Tras la administración oral, elacestrant se absorbió rápidamente, alcanzando la $C_{\text{máx}}$ en 1-4 horas. La media geométrica de la $C_{\text{máx}}$ fue de 52,86 ng/ml (coeficiente de variación del 35,2 % [CV %]) y el AUC_{inf} fue de 1566 ng*h/ml (CV del 38,4 %) tras la administración de una dosis única de 345 mg de elacestrant con alimentos. En estado estacionario, se prevé que la mediana de concentración plasmática [mín; máx] a las 4 horas tras la dosis (C_{4h}) y el AUC sean de 108 ng/ml [27,5 – 351] y 2190 ng*h/ml [461 – 8470], respectivamente.

Efecto de los alimentos

La administración del comprimido de elacestrant 345 mg con una comida rica en grasas y calorías aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC en un 40 % y un 20 %, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. Cuando el comprimido se administró junto con una comida ligera, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC aumentaron de forma similar, es decir, un 30 y un 20 %, respectivamente. La ingesta con alimentos puede reducir los efectos adversos gastrointestinales.

Efecto del transportador P-gp sobre elacestrant

Elacestrant es un sustrato de la P-gp. El transporte se satura a las dosis de 258 mg y 345 mg. Dado que no se dispone de datos clínicos cuando se administran dosis inferiores de elacestrant de 86 mg y 172 mg junto con un inhibidor de la P-gp, no se puede excluir que la administración junto con un inhibidor de la P-gp pueda aumentar la absorción a dosis inferiores de elacestrant.

Distribución

La unión de elacestrant a las proteínas plasmáticas es >99 % e independiente de la concentración y del estado de deterioro hepático. Elacestrant penetra la barrera hematoencefálica de forma dependiente de la dosis. Tras la administración de elacestrant una vez al día durante 7 días consecutivos, las medianas de las concentraciones de elacestrant en el líquido cefalorraquídeo fueron de 0,0966 ng/ml y 0,155 ng/ml a las dosis de 200 y 500 mg, respectivamente.

Según el análisis de farmacocinética poblacional, elacestrant se distribuye ampliamente en los tejidos con un volumen de distribución periférica aparente de 5411 l. El volumen de distribución central aparente de elacestrant en estado estacionario es de 422 l.

Biotransformación

Elacestrant fue un componente menor (<10 % de la radiactividad plasmática) en el plasma humano. El glucurónido del ácido 4-[2-(etilamino)etil]benzoico (EAEBA) fue uno de los principales metabolitos presentes en el plasma humano (alrededor del 41 % de la radiactividad plasmática). Elacestrant se metaboliza principalmente por CYP3A4, con una pequeña posible contribución del CYP2A6 y CYP2C9.

Eliminación

Se prevé que la semivida de elacestrant sea de aproximadamente 30 horas. Tras una dosis única, el aclaramiento medio (CV %) de elacestrant fue de 220,3 l/h (38,4 %). En estado estacionario, se prevé que el aclaramiento medio (CV %) de elacestrant sea de 186 l/h (43,5 %).

Tras una dosis oral única de 345 mg de elacestrant radiomarcado, el 81,5 % (la mayoría sin alterar) se recuperó en las heces y el 7,53 % (trazas sin alterar) se recuperó en la orina. El aclaramiento renal de elacestrant es muy bajo ($\leq 2,3$ ml/min) y se eliminó mediante el metabolismo oxidativo y la excreción en las heces.

Poblaciones especiales

Efecto de la edad, el peso y el sexo

A partir de los análisis de los datos de farmacocinética poblacional en pacientes con cáncer, no está justificado un ajuste de la dosis en función del peso, la edad y el sexo.

Deterioro hepático

Los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC fueron similares entre los sujetos del grupo de deterioro hepático leve (Child-Pugh A) y el grupo de función hepática normal tras la administración de una dosis única de elacestrant 176 mg. Se produjeron aumentos significativos del AUC_{0-t} (76 %) y del $AUC_{0-\infty}$ (83 %) en el grupo de deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) en comparación con el grupo de función hepática normal. Los valores de $C_{\text{máx}}$ fueron similares entre los grupos con función hepática normal y deterioro hepático moderado.

La media geométrica ($t_{1/2}$) de la semivida de eliminación tendió a aumentar con el incremento de la gravedad del deterioro hepático. Elacestrant no se ha estudiado en sujetos con deterioro hepático grave (Child-Pugh C).

En la simulación del modelo PBPK de elacestrant a 345 mg, se predijo que el AUC y la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario aumentaban 2,14 y 1,92 veces, respectivamente, en los sujetos con deterioro hepático moderado en comparación con los pacientes con función hepática normal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Elacestrant mostró baja toxicidad aguda. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y monos, la actividad antiestrogénica de elacestrant fue responsable de los efectos observados, sobre todo en el aparato reproductor de las hembras, pero también en otros órganos sensibles a las hormonas como la glándula mamaria, la hipófisis y los testículos. En los monos se registraron emesis y diarreas esporádicas. Además, en los estudios a largo plazo (26 semanas en ratas y 39 semanas en monos cynomolgus), se observó un aumento de la vacuolización del epitelio de la mucosa gástrica no glandular en ratas y se registraron infiltrados de macrófagos vacuolados en el intestino delgado tanto en ratas como en monos. En los monos, este efecto se produjo a un nivel de exposición sistémica de aproximadamente el 70 % de la exposición humana.

Elacestrant no mostró potencial genotóxico en la prueba de Ames, aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos ni en el ensayo de micronúcleos en ratas.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas se observaron efectos relacionados con la fertilidad en el aparato reproductor de las ratas y monos hembra; estos efectos se produjeron por debajo de las exposiciones humanas a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). También se observó una disminución de la celularidad de las células de Leydig en los testículos de las ratas a niveles de exposición 2,7 veces superiores a los humanos.

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas, la administración oral de elacestrant produjo toxicidad materna (pérdida de peso corporal, bajo consumo de alimentos, secreción vulvar roja) y un aumento de las reabsorciones, un aumento de las pérdidas tras la implantación y una reducción del número de fetos vivos y variaciones y malformaciones fetales por debajo de las exposiciones humanas a la DMRH.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos

Celulosa microcristalina [E460]
Celulosa microcristalina silicificada
Crospovidona [E1202]
Estearato de magnesio [E470b]
Dióxido de silicio coloidal [E551]

Recubrimiento de los comprimidos

Opadry II 85F105080 Azul con alcohol polivinílico [E1203], dióxido de titanio [E171], macrogol [E1521], talco [E553b] y azul brillante FCF laca de aluminio [E133]

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

ORSERDU se presenta en blísteres de aluminio envasados en una caja.

ORSERDU 86 mg comprimidos recubiertos con película

Envases que contienen 28 comprimidos recubiertos con película: 4 blísteres con 7 comprimidos cada uno

ORSERDU 345 mg comprimidos recubiertos con película

Envases que contienen 28 comprimidos recubiertos con película: 4 blísteres con 7 comprimidos cada uno

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/septiembre/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlín
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ORSERDU 86 mg comprimidos recubiertos con película
elacestrant

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 86,3 mg de elacestrant (como dihidrocloruro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película
28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/23/1757/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ORSERDU 86 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ORSERDU 86 mg comprimidos recubiertos con película
elacestrant

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Stemline Therapeutics B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ORSERDU 345 mg comprimidos recubiertos con película
elacestrant

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 345 mg de elacestrant (como dihidrocloruro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película
28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/23/1757/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ORSERDU 345 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ORSERDU 345 mg comprimidos recubiertos con película
elacestrant

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Stemline Therapeutics B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

ORSERDU 86 mg comprimidos recubiertos con película ORSERDU 345 mg comprimidos recubiertos con película elacestrant

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ORSERDU y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ORSERDU
3. Cómo tomar ORSERDU
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ORSERDU
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ORSERDU y para qué se utiliza

Qué es ORSERDU

ORSERDU contiene el principio activo elacestrant, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados degradadores selectivos de los receptores de estrógeno.

Para qué se utiliza ORSERDU

Este medicamento se utiliza para tratar a mujeres posmenopáusicas y hombres adultos que presentan un tipo específico de cáncer de mama avanzado o que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico). Se puede utilizar para tratar el cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno (RE), lo que significa que las células cancerosas tienen receptores para la hormona estrógeno en su superficie, y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), lo que significa que las células cancerosas no tienen o solo tienen una pequeña cantidad de este receptor en su superficie. ORSERDU se utiliza en monoterapia (por sí solo) en pacientes cuyo cáncer no ha respondido o ha progresado tras al menos una línea de tratamiento hormonal que incluya un inhibidor de CDK 4/6 y que presenten ciertos cambios (mutaciones) en un gen llamado *ESR1*.

Su médico le extraerá una muestra de sangre, que se analizará para detectar estas mutaciones en *ESR1*. Se requiere un resultado positivo para iniciar el tratamiento con ORSERDU.

Cómo funciona ORSERDU

Los receptores de estrógeno son un grupo de proteínas que se encuentran en el interior de las células. Se activan cuando la hormona estrogénica se une a ellos. Al unirse a estos receptores, el estrógeno puede, en algunos casos, estimular el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas. ORSERDU contiene el principio activo elacestrant, que se une a los receptores de estrógeno de las células cancerosas y detiene su actividad. Al bloquear y destruir los receptores de estrógeno, ORSERDU puede reducir el crecimiento y la diseminación del cáncer de mama y ayudar a destruir las células cancerosas.

Si tiene alguna duda sobre cómo actúa ORSERDU o por qué le han recetado este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ORSERDU

No tome ORSERDU

- si es alérgico a elacestrant o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar ORSERDU.

- si tiene alguna enfermedad del hígado (algunos ejemplos de enfermedad del hígado son la cirrosis [cicatrización del hígado], el deterioro del hígado o la ictericia colestásica [coloración amarillenta de la piel y los ojos debido a una disminución del flujo de bilis del hígado]). Su médico le vigilará periódicamente y de cerca para detectar reacciones adversas.

Al padecer cáncer de mama avanzado puede tener un mayor riesgo de desarrollar coágulos de sangre en las venas (un tipo de vaso sanguíneo). Se desconoce si ORSERDU también aumenta este riesgo.

Niños y adolescentes

ORSERDU no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y ORSERDU

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que ORSERDU puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos. Además, otros medicamentos pueden afectar a la forma en que actúa ORSERDU.

Informe a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos:

- antibióticos para tratar las infecciones bacterianas (como ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, rifampicina, telitromicina);
- medicamentos para los niveles bajos de sodio en sangre (como conivaptán);
- medicamentos para tratar la depresión (como nefazodona o la fluvoxamina);
- medicamentos para tratar la ansiedad y la abstinencia del alcohol (como tofisopam);
- medicamentos para el tratamiento de otros tipos de cáncer (como crizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib o sotorasib);
- medicamentos para la tensión arterial alta o el dolor de pecho (como bosentán, diltiazem o verapamilo);
- medicamentos para las infecciones fúngicas (como fluconazol, isavuconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol);
- medicamentos para la infección por VIH (como efavirenz, etravirina, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir o telaprevir);
- medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón (como digoxina, dronedarona o quinidina);

- medicamentos utilizados en los trasplantes de órganos para prevenir el rechazo (como ciclosporina);
- medicamentos para prevenir las enfermedades cardiovasculares y para tratar los niveles altos de colesterol (como rosuvastatina);
- medicamentos utilizados para prevenir las convulsiones (como carbamazepina, cenobamato, fenobarbital, fenitoína o primidona);
- medicamentos para tratar los vómitos (como aprepitant);
- medicamentos a base de plantas para tratar la depresión que contienen hierba de San Juan.

ORSERDU con alimentos y bebidas

No tome zumo de pomelo ni coma pomelo durante el tratamiento con ORSERDU, ya que puede modificar la cantidad de ORSERDU en su organismo y aumentar los efectos adversos de ORSERDU (ver sección 3 «Cómo tomar ORSERDU»).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Este medicamento se debe utilizar únicamente en hombres y mujeres posmenopáusicas.

Embarazo

ORSERDU puede dañar al feto. No debe tomar ORSERDU si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si es una mujer que podría quedarse embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ORSERDU y hasta una semana tras finalizar el tratamiento con ORSERDU. Pregunte a su médico por los métodos anticonceptivos adecuados. Si usted es una mujer que podría quedarse embarazada, su médico descartará un posible embarazo antes de iniciar el tratamiento con ORSERDU. Esto puede incluir una prueba de embarazo.

Lactancia

No debe dar el pecho durante el tratamiento con ORSERDU y hasta una semana tras la última dosis de ORSERDU. Durante el tratamiento, su médico le comentará los posibles riesgos de tomar ORSERDU durante el embarazo o la lactancia.

Fertilidad

ORSERDU puede afectar a la fertilidad de mujeres y hombres.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de ORSERDU sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, dado que se ha comunicado fatiga, debilidad y dificultad para dormir en algunos pacientes que tomaban elacestrant, los pacientes que presenten estas reacciones adversas deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

3. Cómo tomar ORSERDU

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

ORSERDU se debe tomar con alimentos, solo evite el pomelo y el zumo de pomelo durante el tratamiento con ORSERDU (ver sección 2 «ORSERDU con alimentos y bebidas»). La toma de ORSERDU con alimentos puede reducir las náuseas y los vómitos.

Tome la dosis de este medicamento aproximadamente a la misma hora cada día. Esto le ayudará a recordar que debe tomar su medicamento.

Los comprimidos de ORSERDU se deben tragar enteros. No se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlos. No tome los comprimidos que estén rotos, agrietados o dañados.

La dosis recomendada es de ORSERDU es de 345 mg (un comprimido recubierto con película de 345 mg) una vez al día. Su médico le indicará exactamente cuántos comprimidos debe tomar. En determinadas situaciones (p. ej., en caso de problemas de hígado, efectos adversos o si también está tomando otros medicamentos), su médico le puede indicar que tome una dosis menor de ORSERDU, p. ej., 258 mg (3 comprimidos de 86 mg) una vez al día, 172 mg (2 comprimidos de 86 mg) una vez al día, u 86 mg (1 comprimido de 86 mg) una vez al día.

Si toma más ORSERDU del que debe

Informe a su médico o farmacéutico si cree que ha tomado accidentalmente más ORSERDU del que debe. Ellos decidirán qué hacer.

Si olvidó tomar ORSERDU

Si olvida tomar una dosis de ORSERDU, tómela en cuanto se acuerde. Se puede tomar la dosis olvidada hasta 6 horas después de la hora a la que debería habérsela tomado. Si han pasado más de 6 horas o si vomita después de tomar la dosis, sátese la dosis de ese día y tome la siguiente dosis a la hora habitual del día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ORSERDU

No deje de tomar este medicamento sin consultar antes a su médico o farmacéutico. Si deja el tratamiento con ORSERDU, su enfermedad puede empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico o enfermero si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Disminución del apetito
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Aumento de los niveles de triglicéridos y colesterol en la sangre
- Vómitos
- Cansancio (fatiga)
- Indigestión (dispepsia)
- Diarrea
- Disminución de los niveles de calcio en la sangre
- Dolor de espalda
- Aumento de los niveles de creatinina en la sangre
- Dolor de articulaciones (artralgia)
- Disminución de los niveles de sodio en la sangre
- Estreñimiento
- Dolor de cabeza
- Sofocos
- Dolor abdominal
- Niveles bajos de glóbulos rojos, determinado en análisis de sangre (anemia)
- Disminución de los niveles de potasio en la sangre
- Función hepática elevada, determinada en análisis de sangre (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Dolor de manos y pies (dolor en una extremidad)
- Debilidad (astenia)
- Infección de las partes del cuerpo que recogen y expulsan la orina (infección del tracto urinario)
- Tos
- Falta de aliento (disnea)
- Dificultad para conciliar y mantener el sueño (insomnio)
- Función hepática elevada, determinada en análisis de sangre (fosfatasa alcalina en sangre aumentada)
- Erupción
- Niveles bajos de linfocitos (un tipo de glóbulo blanco), determinado en análisis de sangre (recuento de linfocitos disminuido)
- Dolor de huesos
- Mareo
- Dolor de pecho relacionado con los músculos y huesos del tórax (dolor torácico musculoesquelético)
- Inflamación de la boca y los labios (estomatitis)
- Desfallecimiento (síncope)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Aumento del riesgo de coágulos de sangre (tromboembolia)
- Deterioro hepático (fallo hepático agudo)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ORSERDU

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el envase blíster después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o si hay algún signo de manipulación del cierre.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ORSERDU

- El principio activo es elacestrant.
 - * Cada comprimido recubierto con película de 86 mg de ORSERDU contiene 86,3 mg de elacestrant.
 - * Cada comprimido recubierto con película de 345 mg de ORSERDU contiene 345 mg de elacestrant.

- * Los demás componentes son:

Núcleo de los comprimidos

Celulosa microcristalina [E460]
Celulosa microcristalina silicificada
Crospovidona [E1202]
Estearato de magnesio [E470b]
Dióxido de silicio coloidal [E551]

Recubrimiento de los comprimidos

Opadry II 85F105080 Azul con alcohol polivinílico [E1203], dióxido de titanio [E171], macrogol [E1521], talco [E553b] y azul brillante FCF laca de aluminio [E133]

Aspecto del producto y contenido del envase

ORSERDU se suministra como comprimidos recubiertos con película en blísteres de aluminio.

ORSERDU 86 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, de forma redonda y biconvexa, de color azul a azul claro, con la impresión «ME» en una cara y liso en la cara opuesta. Diámetro aproximado: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película, de forma ovalada y biconvexa, de color azul a azul claro, con la impresión «MH» en una cara y liso en la cara opuesta. Tamaño aproximado: 19,2 mm (largo), 10,8 mm (ancho).

Cada envase contiene 28 comprimidos recubiertos con película (4 blísteres con 7 comprimidos cada uno).

Titular de la autorización de comercialización

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Ámsterdam
Países Bajos

o

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlín
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Italia
Menarini Stemline Italia Srl
Tel: +39 800776814
EUmedinfo@menarinistemline.com

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

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

España
Menarini Stemline España, S.L.U.
Tel: +34919490327
EUmedinfo@menarinistemline.com

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.