

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ORSERDU 86 mg comprimés pelliculés
ORSERDU 345 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ORSERDU 86 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate d'élacéstrant, équivalent à 86,3 mg d'élacéstrant.

ORSERDU 345 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate d'élacéstrant, équivalent à 345 mg d'élacéstrant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

ORSERDU 86 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond biconvexe, bleu à bleu clair, portant la mention ME gravée en creux sur une face et uni sur l'autre face. Diamètre : environ 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale biconvexe, bleu à bleu clair, portant la mention MH gravée en creux sur une face et uni sur l'autre face. Dimensions : environ 19,2 mm (longueur) sur 10,8 mm (largeur).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ORSERDU en monothérapie est indiqué pour le traitement des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2-négatif, avec mutation activatrice du gène *ESR1*, en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ORSERDU doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des thérapies anticancéreuses.

L'éligibilité des patients atteints d'un cancer du sein RE+ HER2- de stade avancé au traitement par ORSERDU doit être fondée sur la présence d'une mutation activatrice d'*ESR1* dans des échantillons

de plasma, détectée à l'aide d'un test de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE pour l'utilisation prévue correspondante. Dans le cas où un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé pour détecter la présence d'une mutation activatrice d'*ESR1* dans les échantillons de plasma.

Posologie

La dose recommandée est de 345 mg (un comprimé pelliculé de 345 mg), une fois par jour.

La dose maximale recommandée d'ORSERDU est de 345 mg par jour.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle peut être prise dès que le patient s'en rend compte, dans les six heures suivant l'heure de prise habituelle. Passé ce délai, la dose doit être omise ce jour-là. Le jour suivant, ORSERDU doit être pris à l'heure habituelle.

Vomissements

Si le patient vomit après avoir pris la dose d'ORSERDU, aucune dose supplémentaire ne doit être prise ce jour-là et le traitement doit être repris le lendemain à la posologie et à l'heure habituelles.

Modifications de la dose

Les modifications de la dose d'élaçestrant recommandées chez les patients présentant des effets indésirables (voir rubrique 4.8) sont présentées dans les tableaux 1 et 2 :

Tableau 1 : Réduction de la dose d'ORSERDU en cas d'effets indésirables

Palier de dose d'ORSERDU	Dose et schéma posologique	Nombre de comprimés et dosage
Réduction de dose	258 mg une fois par jour	Trois comprimés de 86 mg

Si une autre réduction de la dose à moins de 258 mg une fois par jour est requise, arrêter le traitement par ORSERDU.

Tableau 2 : Recommandations pour les modifications de la posologie d'ORSERDU en cas d'effets indésirables

Sévérité	Modification de la posologie
Grade 2	Envisager l'interruption du traitement par ORSERDU jusqu'à la récupération à un grade ≤ 1 ou au grade initial. Puis reprendre le traitement par ORSERDU à la même dose.
Grade 3	Interrompre le traitement par ORSERDU jusqu'à la récupération à un grade ≤ 1 ou au grade initial. La dose doit être réduite à 258 mg à la reprise du traitement. En cas de réapparition de l'effet indésirable de grade 3, interrompre le traitement par ORSERDU jusqu'à la récupération à un grade ≤ 1 ou au grade initial. Le traitement à la dose réduite de 258 mg peut être repris à l'appréciation du médecin traitant, si le traitement apporte un bénéfice au patient. En cas de réapparition de l'effet indésirable de grade 3 ou d'un effet indésirable intolérable, arrêter définitivement le traitement par ORSERDU.

Sévérité	Modification de la posologie
Grade 4	<p>Interrompre le traitement par ORSERDU jusqu'à la récupération à un grade ≤ 1 ou au grade initial. La dose doit être réduite à 258 mg à la reprise du traitement.</p> <p>En cas de réapparition de l'effet indésirable de grade 4 ou d'un effet indésirable intolérable, arrêter définitivement le traitement par ORSERDU.</p>

Utilisation d'ORSERDU avec des inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée et un autre traitement concomitant par un médicament ayant un potentiel d'inhibition du CYP3A4 faible ou nul doit être envisagé.

Si un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être utilisé, il convient de réduire la dose d'élacestrant à 86 mg une fois par jour et de surveiller attentivement la tolérance. Si un inhibiteur modéré du CYP3A4 doit être utilisé, il convient de réduire la dose d'élacestrant à 172 mg une fois par jour et de surveiller étroitement la tolérance. Avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4, une autre réduction de la dose à 86 mg une fois par jour peut être envisagée en fonction de la tolérance.

Si le traitement par l'inhibiteur de CYP3A4 est arrêté, la dose d'élacestrant doit être augmentée à la dose qui était utilisée avant l'instauration de ce traitement (après cinq demi-vies de l'inhibiteur de CYP3A4) (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lors de l'administration concomitante d'ORSERDU et d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Utilisation d'ORSERDU avec des inducteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée et un autre traitement concomitant par un médicament ayant un potentiel d'induction du CYP3A4 faible ou nul doit être envisagé.

Si un inducteur puissant ou modéré du CYP3A4 doit être utilisé pendant une courte durée (≤ 3 jours) ou de façon intermittente (périodes de traitement ≤ 3 jours espacées d'au moins deux semaines ou d'une semaine plus cinq demi-vies de l'inducteur du CYP3A4, selon la durée la plus longue), le traitement par l'élacestrant doit être poursuivi sans augmentation de la dose.

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'ORSERDU et d'inducteurs faibles du CYP3A4 (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en fonction de l'âge du patient. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (*classe A de Child-Pugh*). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (*classe B de Child-Pugh*), la dose d'ORSERDU doit être réduite à 258 mg. L'élacestrant n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (*classe C de Child-Pugh*), par conséquent aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'élacestrant n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, par

conséquent aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ORSERDU chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être croqués, écrasés ou fractionnés avant d'être avalés. Les patients doivent prendre leur dose d'ORSERDU à peu près à la même heure chaque jour. ORSERDU doit être pris au cours d'un repas léger. La prise avec des aliments peut également permettre de réduire les nausées et vomissements (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

ORSERDU est métabolisé par le foie et toute altération de la fonction hépatique est susceptible d'augmenter le risque d'effets indésirables. Par conséquent, ORSERDU doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Une surveillance étroite et régulière de ces patients est nécessaire pour déceler la survenue d'effets indésirables. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'élacestrant doit être administré avec précaution à la dose de 258 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2). En l'absence de données cliniques, l'utilisation d'élacestrant n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.2).

Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'ORSERDU et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée. Ceux-ci incluent, mais sans s'y limiter : clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, télaprévir, téli-thromycine, voriconazole et le pamplemousse ou le jus de pamplemousse. Un autre traitement concomitant par un médicament ayant un potentiel d'inhibition du CYP3A4 faible ou nul doit être envisagé. Si l'utilisation de l'inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose d'ORSERDU doit être adaptée en conséquence (voir rubriques 4.2 et 4.5).

L'administration concomitante d'ORSERDU et d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 doit être évitée. Ceux-ci incluent, mais sans s'y limiter : aprépitant, ciprofloxacine, conivaptan, crizotinib, ciclosporine, diltiazem, dronédarone, érythromycine, fluconazole, fluvoxamine, jus de pamplemousse, imatinib, isavuconazole, tofisopam et vérapamil. Un autre traitement concomitant par un médicament ayant un potentiel d'inhibition du CYP3A4 faible ou nul doit être envisagé. Si l'utilisation de l'inhibiteur modéré du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose d'ORSERDU doit être adaptée en conséquence (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'ORSERDU et d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée. Ceux-ci incluent, mais sans s'y limiter : phénytoïne, rifampicine, carbamazépine et millepertuis (*Hypericum perforatum*). Un autre traitement concomitant par un médicament ayant un potentiel d'induction du CYP3A4 faible ou nul doit être envisagé. Si l'utilisation de l'inducteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose d'ORSERDU doit être adaptée en conséquence (voir rubriques 4.2 et 4.5).

L'administration concomitante d'ORSERDU et d'inducteurs modérés du CYP3A4 doit être évitée. Ceux-ci incluent, sans s'y limiter : bosentan, cénobamate, dabrafénib, éfavirenz, étravirine, lorlatinib, phénobarbital, primidone et sotorasib. Un autre traitement concomitant par un médicament ayant un potentiel d'induction du CYP3A4 faible ou nul doit être envisagé. Si l'utilisation de l'inducteur modéré du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose d'ORSERDU doit être adaptée en conséquence (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques sont fréquemment observés chez les patients atteints d'un cancer du sein à un stade avancé et ont été rapportés lors des études cliniques d'ORSERDU (voir rubrique 4.8). Cela doit être pris en compte lors de la prescription d'ORSERDU à des patients à risque.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

ORSERDU est principalement métabolisé par le CYP3A4 et est un substrat du polypeptide de transport des anions organiques 2B1 (OATP2B1). ORSERDU est un inhibiteur des protéines d'efflux P-gp (glycoprotéine P) et BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein* - protéine de résistance du cancer du sein).

Effet d'autres médicaments sur ORSERDU

Inhibiteurs du CYP3A4

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'itraconazole (200 mg une fois par jour pendant sept jours), un inhibiteur puissant du CYP3A4, et d'ORSERDU (172 mg une fois par jour pendant sept jours) a entraîné une augmentation de l'exposition plasmatique à l'élacestrant (ASC_{inf}) et de la concentration maximale (C_{max}) de respectivement 5,3 et 4,4 fois.

Des simulations utilisant un modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK) chez des patients atteints d'un cancer semblent indiquer que l'administration concomitante de doses quotidiennes répétées de 345 mg d'élacestrant et de 200 mg d'itraconazole peut augmenter l'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre de l'élacestrant de respectivement 5,5 et de 3,9 fois, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables.

Des simulations utilisant un modèle PBPK chez des patients atteints d'un cancer semblent indiquer que l'administration concomitante de doses quotidiennes répétées de 345 mg d'élacestrant et d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 peut augmenter l'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre de l'élacestrant de respectivement 2,3 et 1,9 fois avec le fluconazole (200 mg une fois par jour) et 3,9 et 3,0 fois avec l'érythromycine (500 mg quatre fois par jour), ce qui peut augmenter le risque d'effet indésirable.

Inducteurs du CYP3A4

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de rifampicine (600 mg une fois par jour pendant sept jours), un inducteur puissant du CYP3A4 et d'une dose unique de 345 mg d'ORSERDU a entraîné une diminution de l'exposition plasmatique à l'élacestrant (ASC_{inf}) et de la concentration maximale (C_{max}) de respectivement 86 % et 73 %, ce qui peut diminuer l'effet de l'élacestrant.

Des simulations utilisant un modèle PBPK chez des patients atteints d'un cancer semblent indiquer que l'administration concomitante de doses quotidiennes répétées de 345 mg d'élacestrant et de 600 mg de rifampicine peut diminuer l'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre de l'élacestrant de respectivement 84 % et 77 %, ce qui peut diminuer l'effet de l'élacestrant.

Des simulations utilisant un modèle PBPK chez des patients atteints d'un cancer semblent indiquer que l'administration concomitante de doses quotidiennes répétées de 345 mg d'élacestrant et d'éfavirenz, un inhibiteur modéré du CYP3A4, (600 mg) peut diminuer l'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre de l'élacestrant de respectivement 57 % et 52 %, ce qui peut diminuer l'effet de l'élacestrant.

Inhibiteurs d'OATP2B1

In vitro, l'élacestrant est un substrat d'OATP2B1. Une augmentation de l'exposition à l'élacestrant susceptible d'augmenter le risque d'effets indésirables ne pouvant être exclue lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs d'OATP2B1, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante d'ORSERDU et d'inhibiteurs d'OATP2B1.

Effet d'ORSERDU sur d'autres médicaments

Substrats de la P-gp

L'administration concomitante d'ORSERDU (345 mg, dose unique) et de digoxine (0,5 mg, dose unique) a entraîné une augmentation de l'exposition à la digoxine de 27 % pour la C_{max} et de 13 % pour l'ASC. Un suivi thérapeutique pharmacologique de la digoxine doit être effectué et la dose doit être réduite si nécessaire.

L'utilisation concomitante d'ORSERDU et d'autres substrats de la P-gp peut augmenter les concentrations de ces substrats, ce qui peut augmenter les effets indésirables associés aux substrats de la P-gp. La dose des substrats de la P-gp co-administrés doit être réduite conformément à leur Résumé des Caractéristiques du Produit.

Substrats de la BCRP

L'administration concomitante d'ORSERDU (345 mg, dose unique) et de rosuvastatine (20 mg, dose unique) a entraîné une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine de 45 % pour la C_{max} et de 23 % pour l'ASC. Le traitement par la rosuvastatine doit être surveillé et la dose doit être réduite si nécessaire.

L'utilisation concomitante d'ORSERDU et d'autres substrats de la BCRP peut entraîner une augmentation des concentrations de ces substrats, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables associés aux substrats de la BCRP. La dose des substrats de la BCRP co-administrés doit être réduite conformément à leur Résumé des Caractéristiques du Produit.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

ORSERDU ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Compte tenu du mécanisme d'action de l'élacestrant et des données issues des études de toxicité sur la reproduction effectuées chez l'animal, ORSERDU peut avoir des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par ORSERDU et pendant une semaine après la fin du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'élacestrant chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). ORSERDU ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Chez les femmes en âge de procréer, l'absence de grossesse doit être vérifiée avant le début du traitement par ORSERDU. En cas de grossesse survenant pendant le traitement par ORSERDU, la patiente doit être informée des dangers potentiels pour le fœtus et du risque d'avortement spontané.

Allaitement

On ne sait pas si l'élacestrant ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par ORSERDU et pendant une semaine après la fin du traitement.

Fertilité

Sur la base des données issues des études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3) et du fait de son mécanisme d'action, ORSERDU peut altérer la fertilité des femmes et des hommes aptes à concevoir.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ORSERDU n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, dans la mesure où une fatigue, une asthénie et une insomnie ont été rapportées chez certains patients prenant l'élacestrant (voir rubrique 4.8), les patients présentant ces effets indésirables doivent se montrer prudents lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) observés avec ORSERDU étaient : nausées, triglycérides augmentés, cholestérol augmenté, vomissements, fatigue, dyspepsie, diarrhée, calcium diminué, dorsalgie, créatinine augmentée, arthralgie, sodium diminué, constipation, céphalées, bouffées de chaleur, douleur abdominale, anémie, potassium diminué et ALAT augmentée. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 2\%$) de l'élacestrant étaient : nausées (2,7 %), ASAT augmentée (2,7 %), ALAT augmentée (2,3 %), anémie (2 %), dorsalgie (2 %) et douleurs osseuses (2 %).

Les effets indésirables graves rapportés chez $\geq 1\%$ des patients étaient : nausées, dyspnée et thromboembolie (veineuse).

Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement chez $\geq 1\%$ des patients étaient : nausées et diminution de l'appétit.

L'effet indésirable ayant conduit à une diminution de la dose chez $\geq 1\%$ des patients était les nausées.

Les effets indésirables ayant conduit à une interruption du traitement chez $\geq 1\%$ des patients étaient : nausées, douleur abdominale, ALAT augmentée, vomissements, éruption cutanée, douleurs osseuses, diminution de l'appétit, ASAT augmentée et diarrhée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans la liste ci-après reflètent l'exposition à l'élacestrant de 301 patients atteints d'un cancer du sein qui ont reçu 400 mg d'élacestrant une fois par jour en monothérapie dans le cadre de trois études cliniques conduites en ouvert (RAD1901-105, RAD1901-106 et RAD1901-308). Les fréquences des effets indésirables reposent sur les fréquences des événements indésirables de toutes causes confondues identifiés chez les patients exposés à l'élacestrant à la dose recommandée dans l'indication cible, tandis que les fréquences des anomalies des paramètres biologiques reposent sur l'augmentation d'au moins 1 grade de sévérité par rapport à la valeur initiale et sur un grade de sévérité ≥ 3 . La durée médiane du traitement était de 85 jours (de 5 à 1 288).

Les fréquences des effets indésirables observés dans les études cliniques reposent sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues, une partie de ces événements indésirables pouvant donc avoir d'autres causes que le médicament, telles que la maladie, un autre médicament ou une cause non liée au traitement.

La convention suivante a été utilisée pour définir la catégorie de fréquence d'un effet indésirable et repose sur les lignes directrices du CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare

(≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3. Effets indésirables chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique traités par l'élacestrant à la dose de 345 mg en monothérapie

	Élacestrant N = 301	
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie
	Fréquent	Numération de lymphocytes diminuée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Appétit diminué
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses, syncope
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur*
	Peu fréquent	Thromboembolie (veineuse)*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée, toux*
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleur abdominale*, dyspepsie*
	Fréquent	Stomatite
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Insuffisance hépatique aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée*
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Arthralgie, dorsalgie
	Fréquent	Extrémités douloureuses, douleur musculosquelettique du thorax*, douleurs osseuses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
	Fréquent	Asthénie
Investigations	Très fréquent	ASAT augmentée, triglycérides augmentés, cholestérol augmenté, ALAT augmentée, calcium diminué, créatinine augmentée, sodium diminué, potassium diminué
	Fréquent	Phosphatase alcaline sanguine augmentée

* L'incidence est donnée pour une entité regroupant plusieurs termes similaires.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et ordre décroissant de fréquence.

Description de certains effets indésirables

Nausées

Des nausées ont été rapportées chez 35 % des patients. Des nausées de grades 3 et 4 ont été rapportés chez 2,5 % des patients. Les nausées étaient généralement rapportées en début de traitement, avec un délai médian d'apparition de 14 jours (intervalle de 1 à 490 jours). Les nausées survenaient plus fréquemment au cours du premier cycle et, à partir du cycle 2, l'incidence des nausées diminuait généralement au cours des cycles suivants (c'est-à-dire au fil du temps). Un traitement prophylactique des nausées a été prescrit à 12 patients (5 %) du bras élacestrant et 28 patients (11,8 %) ont reçu un antiémétique pour le traitement des nausées pendant la période de traitement.

Sujets âgés

Dans l'étude RAD1901-308, 104 patients du bras élacestrant étaient âgés de 65 ans et plus et 40 patients de 75 ans et plus. Les affections gastro-intestinales étaient plus fréquentes chez les patients âgés de 75 ans et plus. Le médecin traitant doit tenir compte de l'âge et des comorbidités du patient, pour assurer une prise en charge individualisée des effets indésirables apparaissant en cours de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La dose la plus élevée d'ORSERDU administrée dans les études cliniques était de 1 000 mg par jour. Les effets indésirables rapportés en lien avec des doses supérieures à la dose recommandée concordaient avec le profil de sécurité établi (voir rubrique 4.8). La fréquence et la sévérité des affections gastro-intestinales (douleurs abdominales, nausées, dyspepsie et vomissements) semblaient dose-dépendantes. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage d'ORSERDU. Une surveillance étroite des patients est nécessaire ; le traitement du surdosage doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique endocrine, anti-estrogènes, Code ATC : L02BA04

Mécanisme d'action

L'élacestrant, un dérivé du tétrahydronaphtalène, est un antagoniste puissant et sélectif du récepteur α aux estrogènes (ER α) qui provoque une dégradation du récepteur, actif par voie orale.

Effets pharmacodynamiques

L'élacestrant inhibe la croissance dépendante et non dépendante de l'estradiol des cellules du cancer du sein exprimant les récepteurs ER α , y compris dans des modèles porteurs de mutations du gène du récepteur 1 aux estrogènes (*ESR1*). L'élacestrant a montré une activité antitumorale puissante dans des modèles de xénogreffe de tumeurs humaines ayant été exposés préalablement à plusieurs hormonothérapies et porteurs du gène *ESR1* sauvage ou muté dans le domaine de liaison au ligand.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein RE+ de stade avancé ayant reçu un nombre médian de 2,5 lignes d'hormonothérapies antérieures, traités par le dichlorhydrate d'élacestrant à la dose quotidienne de 400 mg (soit 345 mg d'élacestrant), la diminution médiane de la captation tumorale du 16 α -18F-fluoro-17 β -estradiol (FES) entre l'inclusion et le jour 14 était de 88,7 %, ce qui indique une diminution de la disponibilité des récepteurs aux estrogènes et de l'activité antitumorale mesurée par imagerie TEP-TDM au FES chez les patients ayant reçu une hormonothérapie antérieure.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'ORSERDU chez des patients atteints d'un cancer du sein RE+/HER2- de stade avancé après une hormonothérapie antérieure en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 ont été évaluées dans l'étude RAD1901-308, une étude multicentrique randomisée, en ouvert, contrôlée contre comparateur actif, qui visait à comparer ORSERDU au traitement standard (TS) (fulvestrant chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par un inhibiteur de l'aromatase en situation métastatique ou inhibiteur de l'aromatase chez les patients ayant reçu le fulvestrant en situation métastatique). Les patients éligibles étaient des femmes ménopausées et des hommes dont la maladie

avait rechuté ou progressé après au moins une et pas plus de deux lignes de thérapie antérieure. Tous les patients devaient avoir un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1, présenter des lésions évaluables selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), version 1.1, c'est-à-dire une tumeur mesurable ou uniquement des métastases osseuses avec lésions évaluables. Les patients devaient avoir reçu préalablement une hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 et pas plus d'une ligne antérieure de chimiothérapie cytotoxique pour le cancer du sein métastatique. Les patients devaient être éligibles à une mono-hormonothérapie. Les patients présentant des métastases viscérales symptomatiques, une comorbidité cardiaque ou une insuffisance hépatique sévère étaient exclus.

Au total, 478 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir une dose quotidienne de 400 mg de dichlorhydrate d'élaçestrant (345 mg d'élaçestrant) par voie orale ou le traitement standard (TS) (239 patients traités par élaçestrant et 239 recevant le TS). Parmi ces patients, 228 au total (47,7 %) étaient porteurs de mutations d'*ESR1* à l'inclusion (115 patients traités par élaçestrant et 113 patients recevant le TS). Parmi les 239 patients randomisés dans le bras de TS, 166 ont reçu le fulvestrant et 73 un inhibiteur de l'aromatase consistant en anastrozole, létrozole ou exémestane. La randomisation était stratifiée en fonction du statut mutationnel d'*ESR1* (*ESR1*-mut ou *ESR1*-mut-nd [pas de mutations d'*ESR1* détectées]), d'un traitement antérieur par le fulvestrant (oui ou non) et de la présence de métastases viscérales (oui ou non). Le statut mutationnel d'*ESR1* était déterminé par analyse de l'acide désoxyribonucléique tumoral circulant (ADNtc) à l'aide du test Guardant360 CDx et était limité aux mutations faux-sens d'*ESR1* au niveau du domaine de liaison du ligand (entre les codons 310 et 547).

L'âge médian des patients (ORSERDU contre traitement standard) à l'inclusion était de 63,0 ans (de 24 à 89 ans) contre 63,0 ans (de 32 à 83 ans) et 45,0 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans (43,5 contre 46,4 %). La majorité des patients étaient des femmes (97,5 % contre 99,6 %) et la majorité des patients étaient blancs (88,4 % contre 87,2 %) ; les autres patients étaient asiatiques (8,4 % contre 8,2 %), noirs ou afro-américains (2,6 % contre 4,1 %) et d'origine ethnique autre ou inconnue (0,5 % contre 0,5 %). L'indice de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (59,8 % contre 56,5 %) ou 1 (40,2 % contre 43,1 %) ou était > 1 (0 % contre 0,4 %). Les caractéristiques démographiques des patients présentant une tumeur avec mutation d'*ESR1* étaient généralement représentatives de celles observées dans la population d'étude plus large. La durée médiane d'exposition à ORSERDU était de 2,8 mois (de 0,4 à 24,8 mois).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP), déterminée par un comité de revue indépendant (CRI) chez l'ensemble des patients (incluant les patients porteurs de mutations d'*ESR1*), et chez les patients porteurs de mutations d'*ESR1*. Un bénéfice statistiquement significatif en termes de SSP a été observé chez l'ensemble des patients, avec une SSP médiane de 2,79 mois dans le bras ORSERDU *versus* 1,91 mois dans le bras de traitement standard (hazard ratio [HR] = 0,70, IC à 95 % : 0,55 ; 0,88). Les résultats d'efficacité chez les patients porteurs de mutations d'*ESR1* sont présentés dans le tableau 4 et la figure 1.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité chez les patients porteurs de mutations d'*ESR1* (évaluée par un comité de revue indépendant)

	ORSERDU	Traitement Standard
Survie sans progression (SSP)	N = 115	N = 113
Nombre d'événements de SSP, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
SSP médiane, mois* (IC à 95 %)	3,78 (2,17, 7,26)	1,87 (1,87, 2,14)
Hazard ratio** (IC à 95 %)	0,546 (0,387, 0,768)	
Valeur p (test du log-rank stratifié)	0,0005	

	ORSERDU	Traitement Standard
Survie globale (SG)	N = 115	N = 113
Nombre d'événements de SG, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
SG médiane, mois* (IC à 95 %)	24,18 (20,53, 28,71)	23,49 (15,64, 29,90)
Hazard ratio** (IC à 95 %)	0,903 (0,629, 1,298)	

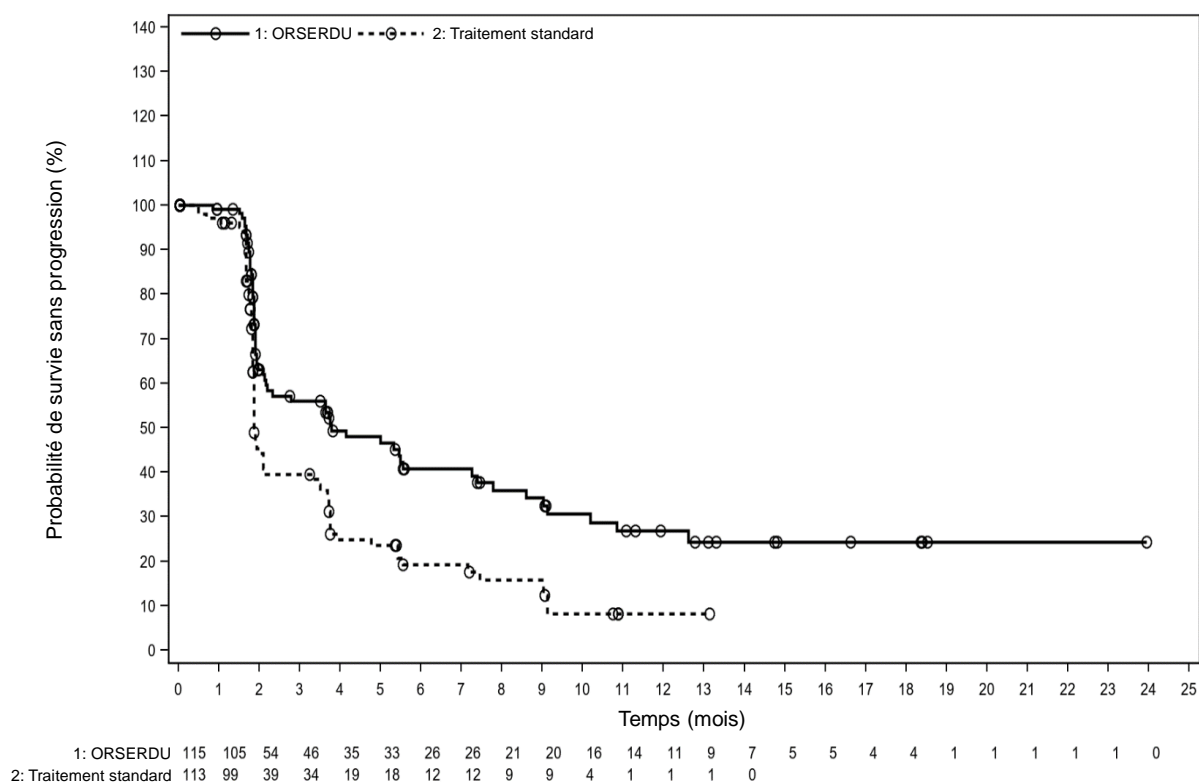
ESR1 = gène du récepteur 1 aux estrogènes ; IC = intervalle de confiance ; SSP = survie sans progression.

* Estimation de Kaplan Meier ; IC à 95 % selon la méthode de Brookmeyer et Crowley utilisant une transformation linéaire.

** À partir d'un modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié en fonction d'un traitement antérieur par le fulvestrant (oui ou non) et de la présence de métastases viscérales (oui ou non).

Dates de gel des données : 6 septembre 2021 pour l'analyse de la SSP et 2 septembre 2022 pour l'analyse de la SG.

Figure 1 : SSP chez les patients porteurs d'une mutation d'*ESR1* (évaluée par un comité de revue des clichés d'imagerie soumis à l'insu)



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ORSERDU dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du sein (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité de l'élaçestrant administré par voie orale est d'environ 10 %. Après administration une fois par jour, l'état d'équilibre est atteint le jour 6. Aux doses ≥ 50 mg (élaçestrant sous forme de sel), la C_{max} et l'ASC augmentent de façon un peu plus que proportionnelle à la dose.

Absorption

Après administration par voie orale, l'élacéstrant est rapidement absorbé, la C_{max} étant atteinte en 1 à 4 heures. La moyenne géométrique des C_{max} était de 52,86 ng/mL (coefficient de variation [CV] de 35,2 %) et celle des ASC_{inf} de 1 566 ng*h/mL (CV de 38,4 %) après administration d'une dose unique de 345 mg d'élacéstrant au cours d'un repas. À l'état d'équilibre, la concentration plasmatique médiane [min, max] 4 heures post-dose (C_{4h}) et l'ASC prédites sont respectivement de 108 ng/mL [27,5 – 351] et 2 190 ng*h/mL [461– 8 470].

Effet des aliments

L'administration d'un comprimé de 345 mg d'élacéstrant au cours d'un repas à haute teneur en lipides et hypercalorique a entraîné une augmentation de respectivement 40 % et 20 % de la C_{max} et de l'ASC par rapport à l'administration à jeun. Lorsque le comprimé était pris au cours d'un repas léger, la C_{max} et l'ASC augmentaient de façon similaire, respectivement de 30 et 20 %. La prise avec des aliments peut réduire les effets indésirables gastro-intestinaux.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques de l'élacéstrant est > 99 % et est indépendante de la concentration et du statut d'insuffisance hépatique. L'élacéstrant traverse la barrière hémato-encéphalique de manière dose-dépendante. Après administration d'élacéstrant une fois par jour pendant sept jours consécutifs, les concentrations médianes de l'élacéstrant dans le liquide céphalo-rachidien étaient de respectivement 0,0966 ng/mL et 0,155 ng/mL aux doses de 200 et 500 mg.

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'élacéstrant est fortement distribué dans les tissus, avec un volume de distribution apparent dans le compartiment périphérique de 5 411 L. Le volume de distribution central apparent de l'élacéstrant à l'état d'équilibre est de 422 L.

Biotransformation

L'élacéstrant était un composant mineur dans le plasma humain (moins de 10 % de la radioactivité plasmatique). Le glucuroconjugué acide 4-[2-(éthylamino)éthyl]benzoïque (EAEBBA) était un métabolite majeur dans le plasma humain (environ 41 % de la radioactivité plasmatique). L'élacéstrant est principalement métabolisé par le CYP3A4, avec une possible contribution minime du CYP2A6 et du CYP2C9.

Élimination

La demi-vie prédite de l'élacéstrant est d'environ 30 heures. Après administration d'une dose unique, la clairance moyenne (CV) de l'élacéstrant est de 220,3 L/h (38,4 %). À l'état d'équilibre, la clairance moyenne (CV) prédite de l'élacéstrant est de 186 L/h (43,5 %).

Après administration par voie orale d'une dose unique de 345 mg d'élacéstrant radioactif, 81,5 % de la dose (en majorité sous forme inchangée) ont été retrouvés dans les fèces et 7,53 % (traces sous forme inchangée) ont été retrouvés dans les urines. La clairance rénale de l'élacéstrant est très lente ($\leq 2,3$ mL/min). L'élacéstrant est éliminé par métabolisme oxydatif et excrétion fécale.

Populations particulières

Effet de l'âge, du poids et du sexe

Les analyses des données pharmacocinétiques de population chez les patients atteints d'un cancer indiquent qu'une adaptation de la posologie en fonction du poids, de l'âge ou du sexe n'est pas justifiée.

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 176 mg d'élacestrant, les valeurs de la C_{max} et de l'ASC étaient comparables entre les patients du groupe présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et ceux du groupe ayant une fonction hépatique normale. Des augmentations significatives de l'ASC_{0-t} (76 %) et de l'ASC_{0-∞} (83 %) ont été observées dans le groupe présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport au groupe ayant une fonction hépatique normale. Les valeurs de la C_{max} étaient comparables entre les groupes de fonction hépatique normale et d'insuffisance modérée.

La moyenne géométrique des demi-vies d'élimination ($t_{1/2}$) avait tendance à augmenter avec l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique. L'élacestrant n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Dans une simulation utilisant un modèle PBPK effectuée avec l'élacestrant à la dose de 345 mg, les augmentations prédites de l'ASC et de la C_{max} à l'état d'équilibre étaient de respectivement 2,14 fois et 1,92 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë de l'élacestrant était faible. Dans les études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat et le singe, l'activité anti-estrogénique de l'élacestrant était à l'origine des effets observés, en particulier dans l'appareil reproducteur femelle, mais également dans d'autres organes hormonosensibles tels que les glandes mammaires, l'hypophyse et les testicules. Des épisodes sporadiques de vomissements et de diarrhée ont été notés chez le singe. En outre, dans les études à long terme (26 semaines chez le rat et 39 semaines chez le singe cynomolgus), une vacuolisation accrue des cellules épithéliales de la muqueuse de l'estomac non glandulaire a été observée chez le rat et des infiltrats de macrophages vacuolisés ont été constatés dans l'intestin grêle chez le rat et chez le singe. Chez le singe, cet effet s'est produit à un niveau d'exposition systémique correspondant à environ 70 % l'exposition clinique.

L'élacestrant n'a pas présenté de potentiel génotoxique dans le test d'Ames, le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains et le test des micronoyaux chez le rat.

Aucune étude de la fertilité n'a été effectuée chez l'animal. Dans les études de toxicologie en administration répétée effectuées chez le rat et le singe, des effets liés à la fertilité ont été observés dans l'appareil reproducteur chez les femelles ; ces effets sont survenus à des expositions inférieures à l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH). Chez le rat, une diminution de la densité des cellules de Leydig dans les testicules a également été observée à des niveaux d'exposition représentant 2,7 fois l'exposition clinique.

Dans les études du développement embryonnaire et fœtal effectuées chez le rat, l'administration orale d'élacestrant a entraîné une toxicité maternelle (perte de poids, faible consommation d'aliments, pertes vulvaires rouges) et une augmentation des résorptions fœtales, une augmentation des pertes post-implantatoires, une diminution du nombre de fœtus vivants et des anomalies et malformations fœtales à des expositions inférieures à l'exposition clinique à la DMRH.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline [E 460]
Cellulose microcristalline silicifiée
Crospovidone [E 1202]

Stéarate de magnésium [E 470b]
Dioxyde de silice colloïdale [E 551]

Pelliculage

Opadry II bleu 85F105080 contenant : alcool polyvinylique [E 1203], dioxyde de titane [E 171], macrogol [E 1521], talc [E 553b] et laque aluminique bleu brillant FCF [E 133]

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ORSERDU est présenté en plaquettes en aluminium-aluminium conditionnées dans une boîte en carton.

ORSERDU 86 mg comprimés pelliculés

Boîtes contenant 28 comprimés pelliculés : 4 plaquettes de 7 comprimés.

ORSERDU 345 mg comprimés pelliculés

Boîtes contenant 28 comprimés pelliculés : 4 plaquettes de 7 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 septembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ORSERDU 86 mg comprimés pelliculés
élacestrant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 86,3 mg d'élacestrant (sous forme de dichlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1757/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ORSERDU 86 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ORSERDU 86 mg comprimés pelliculés
élacestrant

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Stemline Therapeutics B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ORSERDU 345 mg comprimés pelliculés
élacestrant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 345 mg d'élacestrant (sous forme de dichlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1757/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ORSERDU 345 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ORSERDU 345 mg comprimés pelliculés
élacestrant

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Stemline Therapeutics B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

ORSERDU 86 mg comprimés pelliculés ORSERDU 345 mg comprimés pelliculés élacestrant

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ORSERDU et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ORSERDU
3. Comment prendre ORSERDU
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ORSERDU
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ORSERDU et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'ORSERDU

ORSERDU contient la substance active élacestrant qui appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes.

Dans quels cas ORSERDU est-il utilisé

Ce médicament est utilisé pour traiter les femmes ménopausées et les hommes adultes atteints d'un type de cancer du sein spécifique qui est à un stade avancé ou qui s'est étendu à d'autres parties du corps (métastatique). Il peut être utilisé dans le traitement du cancer du sein positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE+), ce qui signifie que les cellules cancéreuses présentent à leur surface des récepteurs pour les estrogènes (des hormones), et négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique (HER2-), ce qui signifie que ce récepteur n'est pas présent à la surface des cellules cancéreuses ou n'est présent qu'en faible quantité. ORSERDU est utilisé en monothérapie (seul) chez les patients dont le cancer n'a pas répondu à au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 ou qui a progressé pendant ce traitement et qui sont porteurs de certaines modifications (mutations) dans un gène appelé *ESR1*.

Sur prescription de votre médecin, une analyse de sang sera effectuée dans le but de détecter la présence de ces mutations d'*ESR1*. Le résultat doit être positif pour que le traitement par ORSERDU soit débuté.

Comment agit ORSERDU

Les récepteurs aux estrogènes sont un groupe de protéines présentes sur les cellules. Ils sont activés lorsque les hormones estrogéniques se lient à eux. En se liant à ces récepteurs, les estrogènes peuvent, dans certains cas, stimuler la croissance et la multiplication des cellules cancéreuses. ORSERDU contient la substance active élacéstrant qui se lie aux récepteurs aux estrogènes présents sur les cellules cancéreuses et les empêche de fonctionner. En bloquant et en détruisant les récepteurs aux estrogènes, ORSERDU peut réduire la croissance et l'extension du cancer du sein et contribuer à tuer les cellules cancéreuses.

Pour toutes questions sur la façon dont ORSERDU agit ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ORSERDU

Ne prenez jamais ORSERDU

- si vous êtes allergique à l'élacéstrant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ORSERDU :

- si vous avez une maladie du foie (les maladies du foie sont par exemple la cirrhose [formation de tissu fibreux dans le foie], l'insuffisance hépatique ou l'ictère cholestatique [coloration jaune de la peau et du blanc des yeux dû à une obstruction du flux de bile à partir du foie]). Votre médecin exercera une surveillance étroite et régulière afin de déceler tout effet indésirable.

En raison du cancer du sein à un stade avancé, vous pouvez présenter un risque accru de formation de caillots sanguins dans les veines (un type de vaisseaux sanguins). On ne sait pas si ORSERDU augmente également ce risque.

Enfants et adolescents

ORSERDU ne doit pas être administré chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et ORSERDU

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, ORSERDU peut modifier la façon dont certains médicaments agissent. De même, certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont ORSERDU agit.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- antibiotiques utilisés dans le traitement des infections bactériennes (par exemple : ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, rifampicine, télithromycine) ;
- médicament utilisé en cas de taux faible de sodium dans le sang (par exemple : conivaptan) ;
- médicaments utilisés dans le traitement de la dépression (par exemple : néfazodone ou fluvoxamine) ;
- médicament utilisé dans le traitement de l'anxiété et des symptômes du sevrage alcoolique (par exemple : tofisopam) ;
- médicaments utilisés dans le traitement d'autres cancers (par exemple : crizotinib, dabrafénib, imatinib, lorlatinib ou sotorasib) ;
- médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle ou des douleurs thoraciques (par exemple : bosentan, diltiazem ou vérapamil) ;
- médicaments utilisés dans le traitement des infections fongiques (mycoses) (par exemple : fluconazole, isavuconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole ou voriconazole) ;
- médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH (par exemple : éfavirenz, étravirine, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir ou télaprévir) ;

- médicaments utilisés dans le traitement des arythmies (battements de cœur irréguliers) (par exemple : digoxine, dronédarone ou quinidine) ;
- médicaments utilisés lors d'une transplantation d'organe pour prévenir le rejet du greffon (par exemple : ciclosporine) ;
- médicaments utilisés dans la prévention des événements cardiovasculaires et pour diminuer les taux élevés de cholestérol (par exemple : rosuvastatine) ;
- médicaments utilisés dans la prévention des crises convulsives (par exemple : carbamazépine, cénobamate, phénobarbital, phénytoïne ou primidone) ;
- médicaments utilisés pour prévenir les vomissements (par exemple : aprépitant) ;
- médicaments à base de plantes utilisés dans le traitement de la dépression et contenant du millepertuis.

ORSERDU avec des aliments et boissons

Vous ne devez pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse pendant le traitement par ORSERDU, car ils peuvent modifier la concentration d'ORSERDU dans votre organisme et augmenter les effets indésirables d'ORSERDU (voir rubrique 3 « Comment prendre ORSERDU »).

Grossesse, allaitement et fertilité

Ce médicament ne doit être utilisé que chez les femmes ménopausées et les hommes.

Grossesse

ORSERDU peut avoir des effets nocifs sur un enfant à naître. Vous ne devez pas prendre ORSERDU si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement par ORSERDU et la poursuivre pendant une semaine après l'arrêt du traitement par ORSERDU. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes de contraception appropriées. Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, votre médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte avant que vous ne commenciez le traitement par ORSERDU. Cela peut inclure la réalisation d'un test de grossesse.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ORSERDU et pendant une semaine après l'arrêt du traitement. Pendant le traitement, votre médecin vous expliquera les risques associés à la prise d'ORSERDU pendant la grossesse ou l'allaitement.

Fertilité

ORSERDU peut altérer la fertilité des hommes et des femmes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ORSERDU n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, dans la mesure où une fatigue, une faiblesse et des troubles du sommeil ont été rapportés chez certains patients prenant l'élacestrant, les patients présentant ces effets indésirables doivent se montrer prudents lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines.

3. Comment prendre ORSERDU

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

ORSERDU doit être pris au cours d'un repas ; évitez simplement le pamplemousse et le jus de pamplemousse pendant le traitement par ORSERDU (voir « ORSERDU avec des aliments et des boissons » à la rubrique 2). La prise d'ORSERDU avec des aliments peut permettre de réduire les nausées et vomissements.

Prenez votre dose du médicament à peu près à la même heure chaque jour. Cela vous aidera à ne pas oublier de prendre votre médicament.

Les comprimés d'ORSERDU doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être croqués, écrasés ou fractionnés avant d'être avalés. Ne prenez pas un comprimé qui est cassé, fissuré ou qui présente d'autres signes de dégradation.

La dose recommandée d'ORSERDU est de 345 mg (un comprimé pelliculé de 345 mg) une fois par jour. Votre médecin vous indiquera précisément combien de comprimés vous devez prendre. Dans certaines situations (en cas de problèmes de foie, d'effets indésirables ou si vous utilisez également certains autres médicaments), votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible d'ORSERDU, par exemple 258 mg (3 comprimés de 86 mg) une fois par jour, 172 mg (2 comprimés de 86 mg) une fois par jour ou 86 mg (1 comprimé de 86 mg) une fois par jour.

Si vous avez pris plus d'ORSERDU que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir pris accidentellement plus d'ORSERDU que vous n'auriez dû, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Il décidera de la conduite à tenir.

Si vous oubliez de prendre ORSERDU

Si vous oubliez de prendre une dose d'ORSERDU, prenez-la dès que vous en rendez compte. Vous pouvez prendre une dose oubliée jusqu'à 6 heures après l'heure à laquelle vous auriez dû la prendre. S'il s'est écoulé plus de 6 heures ou si vous vomissez après la prise du médicament, ne prenez pas la dose ce jour-là et prenez la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre ORSERDU

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir parlé au préalable avec votre médecin ou pharmacien. Si le traitement par ORSERDU est arrêté, votre cancer pourrait s'aggraver.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous constatez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- diminution de l'appétit ;
- nausées ;
- augmentation des taux de glycérides et de cholestérol dans le sang ;
- vomissements ;
- fatigue ;
- indigestion (dyspepsie) ;
- diarrhée ;
- diminution du taux de calcium dans le sang ;
- douleurs dans le dos ;
- augmentation du taux de créatinine dans le sang ;
- douleurs articulaires (arthralgie) ;
- diminution du taux de sodium dans le sang ;
- constipation ;
- maux de tête ;
- bouffées de chaleur ;

- douleurs abdominales ;
- taux faible de globules rouges (anémie), montré par les analyses de sang ;
- diminution du taux de potassium dans le sang ;
- taux élevés de paramètres hépatiques, montrés par les analyses de sang (augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase).

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- douleurs dans les mains ou les jambes (extrémités douloureuses) ;
- faiblesse (asthénie) ;
- infection des organes qui collectent et évacuent les urines (infection urinaire) ;
- toux ;
- essoufflement (dyspnée) ;
- difficultés d'endormissement et réveils nocturnes (insomnie) ;
- taux élevé d'un paramètre hépatique, montré par les analyses de sang (augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline) ;
- éruption cutanée ;
- taux faible de lymphocytes (un type de globules blancs), montré par les analyses de sang (diminution du nombre de lymphocytes) ;
- douleurs osseuses ;
- sensations vertigineuses ;
- douleurs au niveau des muscles et des os du thorax (douleurs musculosquelettiques du thorax) ;
- inflammation de la bouche et des lèvres (stomatite) ;
- évanouissement (syncope).

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- risque accru de formation de caillots sanguins (thromboembolie)* ;
- insuffisance hépatique (insuffisance hépatique aiguë).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ORSERDU

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou semble avoir été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ORSERDU

- La substance active est l'élacestrant.
 - * Chaque comprimé pelliculé d'ORSERDU 86 mg contient 86,3 mg d'élacestrant.
 - * Chaque comprimé pelliculé d'ORSERDU 345 mg contient 345 mg d'élacestrant.

- * Les autres composants sont :

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline [E 460]
Cellulose microcristalline silicifiée
Crospovidone [E 1202]
Stéarate de magnésium [E 470b]
Dioxyde de silice colloïdale [E 551]

Pelliculage

Opadry II bleu 85F105080 contenant : alcool polyvinylique [E 1203], dioxyde de titane [E 171], macrogol [E 1521], talc [E 553b] et laque aluminique bleu brillant FCF [E 133]

Comment se présente ORSERDU et contenu de l'emballage extérieur

ORSERDU est présenté en comprimés pelliculés emballés dans des plaquettes en aluminium.

ORSERDU 86 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond biconvexe, bleu à bleu clair, portant la mention « ME » gravée en creux sur une face et uni sur l'autre face. Diamètre : environ 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale biconvexe, bleu à bleu clair, portant la mention « MH » gravée en creux sur une face et uni sur l'autre face. Dimensions : environ 19,2 mm (longueur) sur 10,8 mm (largeur).

Chaque boîte contient 28 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 7 comprimés).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Pays-Bas

ou

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien ; България ;
Česká republika ; Danmark ; Eesti ;
Ελλάδα ; Hrvatska ; Ireland ; Ísland ;
Κύπρος ; Latvija ; Lietuva ;
Luxembourg/Luxemburg ;
Magyarország ; Malta ; Nederland ;
Norge ; Polska ; Portugal ; România ;
Slovenija ; Slovenská republika ;
Suomi/Finland ; Sverige**

Stemline Therapeutics B.V.

Tel: +44 (0)800 047 8675

EUmedinfo@menarinistemline.com

Deutschland

Menarini Stemline Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)800 0008974

EUmedinfo@menarinistemline.com

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

Italia

Menarini Stemline Italia S.r.l.

Tel: +39 800776814

EUmedinfo@menarinistemline.com

Österreich

Stemline Therapeutics B.V.

Tel: +43 (0)800 297 649

EUmedinfo@menarinistemline.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Stemline Therapeutics B.V.

Tel: +44 (0)800 047 8675

EUmedinfo@menarinistemline.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.