

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORSERDU 86 mg compresse rivestite con film
ORSERDU 345 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ORSERDU 86 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene elacestrant dicloridrato equivalente a elacestrant 86,3 mg.

ORSERDU 345 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene elacestrant dicloridrato equivalente a elacestrant 345 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

ORSERDU 86 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, rotonda, biconvessa, di colore da blu ad azzurro con ME impresso su un lato e liscia sul lato opposto. Diametro approssimativo: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, ovale, biconvessa, di colore da blu ad azzurro con MH impresso su un lato e liscia sul lato opposto. Dimensioni approssimative: 19,2 mm (lunghezza), 10,8 mm (larghezza).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ORSERDU in monoterapia è indicato per il trattamento di donne in postmenopausa, e di uomini, con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo per i recettori degli estrogeni (ER) e negativo per HER2, con una mutazione attivante di *ESR1*, che mostrano progressione della malattia in seguito ad almeno una linea di terapia endocrina comprendente un inibitore di CDK 4/6.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con ORSERDU deve essere avviato da un medico con esperienza nell'uso delle terapie antitumorali.

I pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato ER-positivo e HER2-negativo devono essere selezionati per essere trattati con ORSERDU sulla base della presenza di una mutazione attivante di *ESR1* in campioni di plasma, utilizzando un dispositivo diagnostico in vitro (IVD) a marchio CE con

la corrispondente finalità prevista. In caso di indisponibilità dell'IVD a marchio CE, la presenza di una mutazione attivante di *ESRI* nei campioni di plasma deve essere valutata tramite un test alternativo validato.

Posologia

La dose raccomandata è di 345 mg (una compressa rivestita con film da 345 mg), una volta al giorno.

La dose massima giornaliera raccomandata di ORSERDU è di 345 mg.

Il trattamento deve proseguire finché non venga osservato un beneficio clinico o fino al verificarsi di tossicità inaccettabile.

Dose saltata

Se viene saltata una dose, questa può essere assunta immediatamente se non sono trascorse più di 6 ore dall'ora prevista per l'assunzione. Se sono trascorse più di 6 ore, la dose deve essere saltata per quel giorno. Il giorno successivo ORSERDU deve essere assunto all'orario consueto.

Vomito

Se dopo l'assunzione della dose di ORSERDU il paziente vomita, non deve prendere una dose aggiuntiva quel giorno bensì proseguire secondo lo schema posologico consueto, assumendo la dose il giorno successivo al solito orario.

Modifiche della dose

Nelle Tabelle 1 e 2 sono fornite le modifiche raccomandate della dose di elacestrant per i pazienti con reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8).

Tabella 1. Riduzione della dose di ORSERDU in caso di reazioni avverse

Livello di dose di ORSERDU	Dose e schema	Numero e dosaggio delle compresse
Riduzione della dose	258 mg una volta al giorno	Tre compresse da 86 mg

In caso sia richiesta un'ulteriore riduzione della dose al di sotto di 258 mg una volta al giorno, interrompere ORSERDU.

Tabella 2. Linee guida per la modifica della dose di ORSERDU in caso di reazioni avverse

Gravità	Modifica della dose
Grado 2	Considerare la sospensione temporanea di ORSERDU fino al recupero al Grado ≤ 1 o al basale. In seguito riprendere ORSERDU allo stesso livello di dose.
Grado 3	Sospendere temporaneamente ORSERDU fino al recupero al Grado ≤ 1 o al basale. Nel riprendere la terapia, la dose deve essere ridotta a 258 mg. Se la tossicità di Grado 3 si ripresenta, sospendere temporaneamente ORSERDU fino al recupero al Grado ≤ 1 o al basale. La dose ridotta di 258 mg può essere ripresa se, a discrezione del medico curante, il paziente trae beneficio dal trattamento. Se si ripresenta una reazione avversa di Grado 3 o intollerabile, interrompere definitivamente ORSERDU.

Gravità	Modifica della dose
Grado 4	Sospendere temporaneamente ORSERDU fino al recupero al Grado ≤ 1 o al basale. Nel riprendere la terapia, la dose deve essere ridotta a 258 mg. Se si ripresenta una reazione avversa di Grado 4 o intollerabile, sospendere definitivamente ORSERDU.

Uso di ORSERDU con inibitori del CYP3A4

L'impiego concomitante di inibitori forti o moderati del CYP3A4 deve essere evitato, e deve essere preso in considerazione un medicinale concomitante alternativo privo di potenziale di inibizione del CYP3A4 o con potenziale minimo.

Se è necessario usare un inibitore forte del CYP3A4, la dose di elacestrant deve essere ridotta fino a 86 mg una volta al giorno con attento monitoraggio della tollerabilità. Se è necessario usare un inibitore moderato del CYP3A4, la dose di elacestrant deve essere ridotta fino a 172 mg una volta al giorno con attento monitoraggio della tollerabilità. È possibile considerare una successiva riduzione della dose a 86 mg una volta al giorno con inibitori moderati del CYP3A4 in base alla tollerabilità.

Se l'inibitore del CYP3A4 viene interrotto, la dose di elacestrant deve essere aumentata fino a raggiungere la dose utilizzata prima dell'inizio dell'inibitore del CYP3A4 (dopo 5 emivite dell'inibitore del CYP3A4) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Per la co-somministrazione di ORSERDU con inibitori lievi del CYP3A4, non sono richiesti adeguamenti della dose (vedere paragrafo 4.5).

Uso di ORSERDU con induttori del CYP3A4

L'impiego concomitante di induttori forti o moderati del CYP3A4 deve essere evitato, e deve essere preso in considerazione un medicinale concomitante alternativo privo di potenziale di induzione del CYP3A4 o con potenziale minimo.

Se è necessario usare un induttore forte o moderato del CYP3A4 per un breve periodo di tempo (ossia ≤ 3 giorni) o in modo intermittente (ossia per periodi di trattamento ≤ 3 giorni separati da almeno 2 settimane o 1 settimana + 5 emivite dell'induttore del CYP3A4, a seconda di quale sia il lasso di tempo più lungo), proseguire con elacestrant senza aumentare la dose.

Per la co-somministrazione di ORSERDU con induttori lievi del CYP3A4 non sono richiesti adeguamenti della dose (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono richiesti adeguamenti della dose in base all'età del paziente. Nei pazienti di età ≥ 75 anni sono disponibili dati limitati (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun adeguamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (*Child-Pugh A*). Nei pazienti con compromissione epatica moderata (*Child-Pugh B*) la dose di ORSERDU deve essere ridotta a 258 mg. Elacestrant non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (*Child-Pugh C*); per tale motivo, per questi pazienti non è possibile avanzare alcuna raccomandazione posologica (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei soggetti con compromissione renale. Elacestrant non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale severa; per tale motivo, per questi pazienti non è possibile avanzare alcuna raccomandazione posologica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ORSERDU nei bambini e negli adolescenti dalla nascita fino ai 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

ORSERDU è per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere. Prima di essere deglutite, non devono essere masticate, frantumate o divise. I pazienti devono assumere ogni giorno la dose di ORSERDU all'incirca alla stessa ora. ORSERDU deve essere somministrato con un pasto leggero. La somministrazione con il cibo può anche ridurre la nausea e il vomito (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione epatica

ORSERDU viene metabolizzato dal fegato e una compromissione della funzionalità epatica può aumentare il rischio di reazioni avverse. Pertanto, ORSERDU deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica e costoro devono essere sottoposti a un attento monitoraggio regolare per l'insorgenza di reazioni avverse. Nei pazienti con compromissione epatica moderata la somministrazione di elacestrant deve essere eseguita con cautela alla dose di 258 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). In assenza di dati clinici, elacestrant non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (*Child-Pugh C*) (vedere paragrafo 4.2).

Uso concomitante con inibitori del CYP3A4

Deve essere evitata la somministrazione concomitante di ORSERDU con inibitori forti del CYP3A4 tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo e pompelmo o succo di pompelmo. Deve essere preso in considerazione un medicinale concomitante alternativo senza alcun potenziale di inibizione del CYP3A4 o con potenziale minimo. Qualora non sia possibile evitare il forte inibitore del CYP3A4, occorre procedere a un adeguamento della dose di ORSERDU (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Deve essere evitata la somministrazione concomitante di ORSERDU con inibitori moderati del CYP3A4 tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: aprepitant, ciprofloxacina, conivaptan, crizotinib, ciclosporina, diltiazem, dronedarone, eritromicina, fluconazolo, fluvoxamina, succo di pompelmo, imatinib, isavuconazolo, tofisopam e verapamil. Deve essere preso in considerazione un medicinale concomitante alternativo senza alcun potenziale di inibizione del CYP3A4 o con potenziale minimo. Qualora non sia possibile evitare l'inibitore moderato del CYP3A4, occorre procedere a un adeguamento della dose di ORSERDU (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Uso concomitante con induttori del CYP3A4

Deve essere evitata la somministrazione concomitante di ORSERDU con induttori forti del CYP3A4 tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: fenitoina, rifampicina, carbamazepina ed erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Deve essere preso in considerazione un medicinale concomitante alternativo senza alcun potenziale di induzione del CYP3A4 o con potenziale minimo. Qualora non sia possibile evitare il forte induttore del CYP3A4, occorre procedere a un adeguamento della dose di ORSERDU (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Deve essere evitata la somministrazione concomitante di ORSERDU con induttori moderati del CYP3A4 tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: bosentan, cenobamato, dabrafenib, efavirenz, etravirina, lorlatinib, fenobarbital, primidone e sotorasib. Deve essere preso in considerazione un medicinale concomitante alternativo senza alcun potenziale di induzione del

CYP3A4 o con potenziale minimo. Qualora non sia possibile evitare l'induttore moderato del CYP3A4, occorre procedere a un adeguamento della dose di ORSERDU (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Eventi tromboembolici

Nei pazienti con carcinoma mammario avanzato si osservano comunemente eventi tromboembolici, che sono stati segnalati negli studi clinici con ORSERDU (vedere paragrafo 4.8). Questo fattore deve essere preso in considerazione quando si prescrive ORSERDU ai pazienti a rischio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

ORSERDU viene metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4 ed è un substrato del polipeptide trasportatore di anioni organici 2B1 (OATP2B1, *Organic Anion Transporting Polypeptide 2B1*). ORSERDU è un inibitore dei trasportatori di efflusso della P-glicoproteina (P-gp) e della proteina di resistenza al carcinoma mammario (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*).

Effetto di altri medicinali su ORSERDU

Inibitori del CYP3A4

La co-somministrazione del forte inibitore del CYP3A4 itraconazolo (200 mg una volta al giorno per 7 giorni) con ORSERDU (172 mg una volta al giorno per 7 giorni) ha aumentato l'esposizione plasmatica di elacestrant (AUC_{inf}) e la concentrazione di picco (C_{max}) in soggetti sani, rispettivamente di 5,3 e 4,4 volte.

Simulazioni farmacocinetiche basate sulla fisiologia (PBPK, *Physiologically Based Pharmacokinetic*) effettuate su pazienti oncologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di molteplici dosi giornaliere di elacestrant 345 mg e itraconazolo 200 mg può incrementare la AUC e la C_{max} di elacestrant allo stato stazionario rispettivamente di 5,5 e 3,9 volte, con conseguente possibile aumento del rischio di reazioni avverse.

Simulazioni PBPK effettuate su pazienti oncologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di molteplici dosi giornaliere di elacestrant 345 mg con inibitori moderati del CYP3A4 può incrementare la AUC e la C_{max} di elacestrant allo stato stazionario rispettivamente di 2,3 e 1,9 volte con fluconazolo (200 mg una volta al giorno), e rispettivamente di 3,9 e 3,0 volte con eritromicina (500 mg 4 volte al giorno), con conseguente possibile aumento del rischio di reazione avversa.

Induttori del CYP3A4

La co-somministrazione del forte induttore del CYP3A4 rifampicina (600 mg una volta al giorno per 7 giorni) con una singola dose di ORSERDU 345 mg ha ridotto l'esposizione plasmatica di elacestrant (AUC_{inf}) e la concentrazione di picco (C_{max}) in soggetti sani rispettivamente dell'86% e del 73%, il che può ridurre l'attività di elacestrant.

Simulazioni PBPK effettuate su pazienti oncologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di molteplici dosi giornaliere di elacestrant 345 mg e di rifampicina 600 mg può ridurre la AUC e la C_{max} di elacestrant allo stato stazionario rispettivamente dell'84% e del 77%, il che può ridurre l'attività di elacestrant.

Simulazioni PBPK effettuate su pazienti oncologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di molteplici dosi giornaliere di elacestrant 345 mg e del moderato induttore del CYP3A4 efavirenz (600 mg) può ridurre la AUC e la C_{max} di elacestrant allo stato stazionario rispettivamente del 57% e del 52%, il che può ridurre l'attività di elacestrant.

Inibitori di OATP2B1

Elacestrant è un substrato di OATP2B1 *in vitro*. Poiché non è possibile escludere che la co-somministrazione di inibitori di OATP2B1 possa incrementare l'esposizione di elacestrant, con conseguente possibile aumento del rischio di reazioni avverse, si raccomanda cautela in caso di uso concomitante di ORSERDU con inibitori di OATP2B1.

Effetto di ORSERDU su altri medicinali

Substrati di P-gp

La co-somministrazione di ORSERDU (345 mg, dose singola) con digossina (0,5 mg, dose singola) ha aumentato l'esposizione della digossina del 27% per la C_{max} e del 13% per la AUC. La somministrazione di digossina deve essere monitorata e la dose ridotta secondo esigenza.

L'uso concomitante di ORSERDU con altri substrati di P-gp può far aumentare la loro concentrazione, con possibile aumento delle reazioni avverse associate ai substrati di P-gp. La dose dei substrati di P-gp co-somministrati deve essere ridotta secondo il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Substrati di BCRP

La co-somministrazione di ORSERDU (345 mg, dose singola) con rosuvastatina (20 mg, dose singola) ha incrementato l'esposizione di rosuvastatina del 45% per la C_{max} e del 23% per la AUC. La somministrazione di rosuvastatina deve essere monitorata e la dose ridotta secondo esigenza.

L'uso concomitante di ORSERDU con altri substrati di BCRP può far aumentare la loro concentrazione, con possibile aumento delle reazioni avverse associate ai substrati di BCRP. La dose dei substrati di BCRP co-somministrati deve essere ridotta secondo il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

ORSERDU non deve essere usato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Sulla base del meccanismo d'azione di elacestrant e dei risultati degli studi di tossicità riproduttiva sugli animali, ORSERDU può arrecare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono essere avvisate di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con ORSERDU e per una settimana dopo l'ultima dose assunta.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di elacestrant in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). ORSERDU non deve essere usato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Prima di avviare il trattamento con ORSERDU, occorre verificare lo stato di gravidanza delle donne in età fertile. Se si verifica una gravidanza durante il periodo di assunzione di ORSERDU, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto e di quello aborto spontaneo.

Allattamento

Non è noto se elacestrant/metaboliti siano escreti nel latte materno. Per via della possibilità di gravi reazioni avverse nel bambino allattato con latte materno, si raccomanda alle donne che stanno allattando di non allattare con latte materno durante il trattamento con ORSERDU e per una settimana dopo l'ultima dose di ORSERDU.

Fertilità

Sulla base dei risultati ottenuti da studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3) e del suo meccanismo d'azione, ORSERDU può avere un impatto negativo sulla fertilità di donne e uomini con potenziale riproduttivo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ORSERDU non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, poiché in alcuni pazienti che assumono elacestrant sono state segnalate stanchezza, astenia e insonnia (vedere paragrafo 4.8), i pazienti che presentano tali reazioni avverse devono prestare attenzione quando guidano veicoli o mettono in funzione macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 10\%$) osservate con ORSERDU sono state nausea, trigliceridi aumentati, colesterolo aumentato, vomito, stanchezza, dispepsia, diarrea, calcio ridotto, dolore dorsale, creatinina aumentata, artralgia, sodio diminuito, stipsi, cefalea, vampata di calore, dolore addominale, anemia, potassio diminuito e alanina aminotransferasi aumentata. Le più comuni reazioni avverse di Grado ≥ 3 ($\geq 2\%$) di elacestrant sono state nausea (2,7%), AST aumentata (2,7%), ALT aumentata (2,3%), anemia (2%), dolore dorsale (2%) e dolore osseo (2%).

Le reazioni avverse gravi riportate in $\geq 1\%$ dei pazienti comprendevano nausea, dispnea e tromboembolia (venosa).

Le reazioni avverse che hanno portato a interruzione del trattamento in $\geq 1\%$ dei pazienti includevano nausea e appetito ridotto.

Le reazioni avverse che hanno portato a riduzione della dose in $\geq 1\%$ dei pazienti includevano la nausea.

Le reazioni avverse che hanno portato a sospensione temporanea della dose in $\geq 1\%$ dei pazienti erano nausea, dolore addominale, alanina aminotransferasi aumentata, vomito, eruzione cutanea, dolore osseo, appetito ridotto, aspartato aminotransferasi aumentata e diarrea.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte di seguito riflettono l'esposizione a elacestrant in 301 pazienti con carcinoma mammario in 3 studi in aperto (RAD1901-105, RAD1901-106 e RAD1901-308), in cui i pazienti hanno ricevuto elacestrant 400 mg una volta al giorno come singolo agente. Le frequenze delle reazioni avverse si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause identificate in pazienti esposti a elacestrant alla dose raccomandata nell'indicazione target, mentre le frequenze relative alle variazioni dei parametri di laboratorio si basano sul peggioramento dal basale di almeno un grado e fino a grado ≥ 3 . La durata mediana del trattamento era di 85 giorni (intervallo da 5 a 1 288).

Le frequenze delle reazioni avverse dagli studi clinici si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause, dove una percentuale degli eventi per una reazione avversa può avere altre cause diverse dal medicinale, come la malattia, altri medicinali o cause non correlate.

La seguente convenzione è usata per la classificazione della frequenza di una reazione avversa al farmaco (ADR, *Adverse Drug Reaction*) e si basa sulle linee guida *del Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con elacestrant 345 mg in monoterapia nel carcinoma mammario metastatico

	Elacestrant N = 301	
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione delle vie urinarie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
	Comune	Conta linfocitaria diminuita
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro, sincope
Patologie vascolari	Molto comune	Vampata di calore*
	Non comune	Tromboembolia (venosa)*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea, tosse*
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, vomito, diarrea, stipsi, dolore addominale*, dispepsia*
	Comune	Stomatite
Patologie epatobiliari	Non comune	Insufficienza epatica acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia, dolore dorsale
	Comune	Dolore a un arto, dolore toracico muscoloscheletrico*, dolore osseo
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza
	Comune	Astenia
Esami diagnostici	Molto comune	Aspartato aminotransferasi aumentata, trigliceridi aumentati, colesterolo aumentato, alanina aminotransferasi aumentata, calcio ridotto, creatinina aumentata, sodio diminuito, potassio diminuito
	Comune	Fosfatasi alcalina ematica aumentata

*L'incidenza rappresenta un raggruppamento di termini simili.

Le ADR sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza decrescente.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nausea

È stata riportata nausea nel 35% dei pazienti. Sono stati riportati eventi di nausea di grado 3-4 nel 2,5% dei pazienti. In genere la nausea è stata segnalata in fase precoce, con un tempo mediano alla prima insorgenza di 14 giorni (intervallo: da 1 a 490 giorni). La nausea si è verificata più frequentemente nel primo ciclo e dal Ciclo 2 in avanti; l'incidenza della nausea è stata generalmente inferiore nei cicli successivi (ossia nel corso del tempo). È stato prescritto un trattamento profilattico per la nausea nel caso di 12 (5%) soggetti nel braccio elacestrant e 28 (11,8%) hanno ricevuto un antiemetico per il trattamento della nausea durante il periodo di trattamento.

Anziani

Nello studio RAD1901-308, 104 pazienti che hanno ricevuto elacestrant avevano un'età ≥ 65 anni, mentre 40 avevano un'età ≥ 75 anni. Sono state segnalate patologie gastrointestinali con maggiore frequenza nei pazienti di età ≥ 75 anni. Il monitoraggio delle reazioni avverse emergenti dal trattamento da parte del medico curante deve tenere conto dell'età e delle comorbidità del paziente, al momento di scegliere interventi personalizzati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose più elevata di ORSERDU somministrata nel corso degli studi clinici è stata di 1 000 mg al giorno. Le reazioni avverse al medicinale segnalate per dosi superiori rispetto alla dose raccomandata erano congrue con il profilo di sicurezza stabilito (vedere paragrafo 4.8). La frequenza e la severità delle patologie gastrointestinali (dolore addominale, nausea, dispepsia e vomito) sembravano essere correlate alla dose. Per un sovradosaggio di ORSERDU non è noto alcun antidoto. I pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio e per trattare il sovradosaggio deve essere seguito un trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia endocrina, antiestrogeno, codice ATC: L02BA04

Meccanismo d'azione

Elacestrant, un composto a base di tetraidronaftalene, è un antagonista e degradatore potente, selettivo e attivo per via orale del recettore α degli estrogeni (ER α).

Effetti farmacodinamici

Elacestrant inibisce la crescita estradiolo-dipendente e indipendente delle cellule del carcinoma mammario ER α -positivo, inclusi modelli recanti mutazioni geniche del recettore degli estrogeni 1 (*ESR1*). Elacestrant ha evidenziato una potente attività antitumorale in modelli di xenotrapianto derivati da pazienti precedentemente esposti a molteplici terapie endocrine, recanti la forma *wild type* di *ESR1* o mutazioni del gene *ESR1* nel sito di legame del ligando.

In pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato ER+ con una mediana di 2,5 precedenti linee di terapia endocrina, che ricevevano una dose giornaliera di elacestrant dicloridrato 400 mg (elacestrant 345 mg), la riduzione mediana della captazione di 16 α -18F-fluoro-17 β -estradiolo (FES) da parte del tumore dal basale al Giorno 14 era dell'88,7%, il che dimostra una ridotta disponibilità di ER e attività antitumorale, misurata tramite FES-PET/CT in pazienti con pregresse terapie endocrine.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di ORSERDU in pazienti con carcinoma mammario avanzato ER+/HER2- dopo precedente terapia endocrina in associazione a un inibitore di CDK4/6 sono state valutate in RAD1901-308, uno studio multicentrico, con controllo attivo, in aperto, randomizzato, che ha confrontato ORSERDU con lo standard di cura (SOC, *Standard Of Care*) (fulvestrant nei pazienti che avevano ricevuto in precedenza inibitori dell'aromatasi nel setting metastatico, o inibitori dell'aromatasi nei pazienti che avevano ricevuto fulvestrant nel setting metastatico). I pazienti eleggibili includevano donne in post-menopausa e uomini la cui malattia era recidivata o in progressione ad almeno una e non più di due precedenti linee di terapia endocrina. Tutti i pazienti avevano un *performance status* secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0 o a 1 e lesioni valutabili in base ai Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versione 1.1, ossia malattia misurabile o malattia unicamente ossea con lesioni valutabili. La precedente terapia endocrina doveva aver incluso un'associazione con

terapia a base di inibitore di CDK4/6 e non più di una precedente linea di chemioterapia citotossica per il carcinoma mammario metastatico. I pazienti dovevano essere candidati appropriati per la monoterapia endocrina. Sono stati esclusi i pazienti con presenza di malattia viscerale metastatica sintomatica, i pazienti con comorbidità cardiaca e i pazienti con compromissione epatica severa.

Un totale di 478 pazienti è stato randomizzato in rapporto 1:1 alla somministrazione orale giornaliera di 400 mg di elacestrant dicloridrato (elacestrant 345 mg) o dello standard di cura (SOC) (239 nel gruppo elacestrant e 239 nel gruppo SOC), compreso un totale di 228 pazienti (47,7%) con mutazioni di *ESR1* al basale (115 pazienti trattati con elacestrant e 113 pazienti trattati con il SOC). Tra i 239 pazienti randomizzati al braccio SOC, 166 hanno ricevuto fulvestrant, mentre 73 hanno ricevuto un inibitore dell'aromatasi che includeva anastrozolo, letrozolo o exemestane. La randomizzazione è stata stratificata per stato mutazionale di *ESR1* (*ESR1*-mut vs *ESR1*-mut-nd [nessuna mutazione *ESR1* rilevata]), pregresso trattamento con fulvestrant (sì vs no) e metastasi viscerale (sì vs no). Lo stato mutazionale di *ESR1* è stato determinato tramite DNA tumorale circolante nel sangue (ctDNA) utilizzando il test Guardant360 CDx ed è stato limitato alle mutazioni di *ESR1* presenti nel sito di legame col ligando di tipo *missense* (tra i codoni 310 e 547).

L'età mediana dei pazienti (ORSERDU vs standard di cura) al basale era di 63,0 anni (intervallo 24-89) rispetto a 63,0 (intervallo 32-83) e il 45,0% aveva più di 65 anni (43,5 vs 46,4). La maggior parte dei pazienti era costituita da donne (97,5% vs 99,6%); la maggior parte dei pazienti era composta da bianchi (88,4% vs 87,2%), seguita da asiatici (8,4% vs 8,2%), neri o afroamericani (2,6% vs 4,1%) e altri/ignoti (0,5% vs 0,5%). Il *performance status* ECOG al basale era 0 (59,8% vs 56,5%), 1 (40,2% vs 43,1%) o > 1 (0% vs 0,4%). Le caratteristiche demografiche dei pazienti che presentavano tumori con mutazione di *ESR1* erano in generale rappresentative della popolazione in studio più ampia. La durata mediana dell'esposizione a ORSERDU è stata di 2,8 mesi (intervallo: da 0,4 a 24,8).

L'endpoint di efficacia primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da un IRC (*Independent Review Committee*, comitato di revisione indipendente) in tutti i pazienti, ossia compresi i pazienti con una mutazione di *ESR1*, e nei pazienti con mutazioni di *ESR1*. È stato osservato un beneficio statisticamente significativo in PFS in tutti i pazienti con una PFS mediana di 2,79 mesi nel braccio ORSERDU, rispetto a 1,91 mesi nel braccio dello standard di cura (HR = 0,70, IC 95%: 0,55; 0,88). I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 4 e nella Figura 1 per i pazienti con mutazioni di *ESR1*.

Tabella 4. Risultati di efficacia tra pazienti con mutazioni di *ESR1* (valutazione a cura di un comitato di revisione dell'imaging in cieco)

	ORSERDU	Standard di cura
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	N = 115	N = 113
Numero di eventi PFS, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Mediana di PFS* in mesi (IC 95%)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Hazard ratio** (IC 95%)	0,546 (0,387; 0,768)	
Valore p (log-rank stratificato)	0,0005	
Sopravvivenza complessiva (OS)	N = 115	N = 113
Numero di eventi OS, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Mediana di OS* in mesi (IC 95%)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)

	ORSERDU	Standard di cura
Hazard ratio** (IC 95%)	0,903 (0,629; 1,298)	

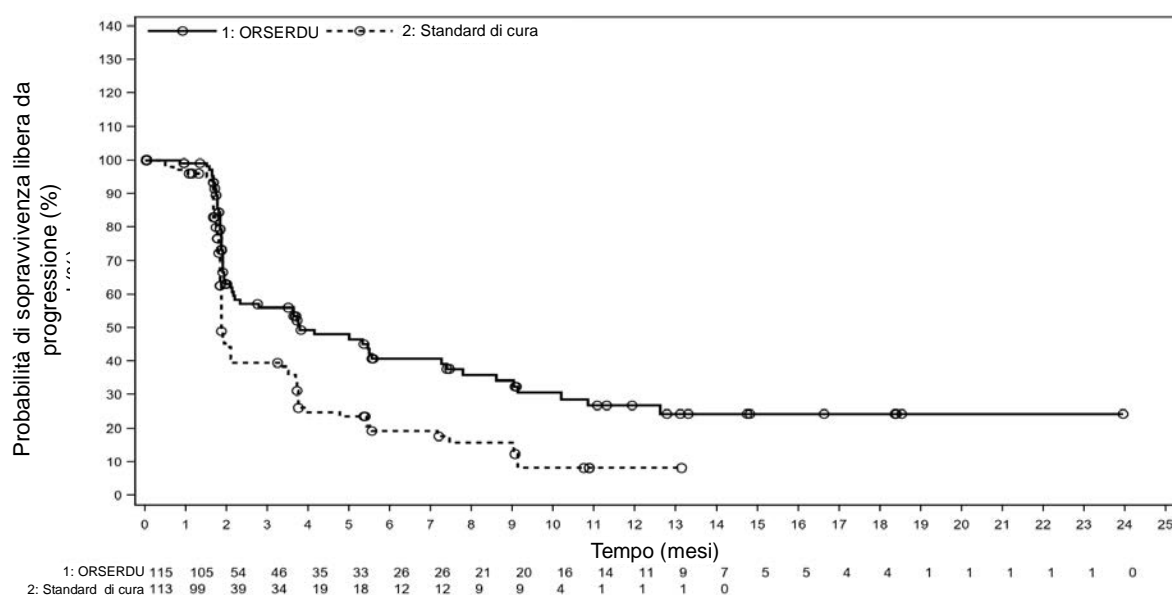
IC = intervallo di confidenza; *ESR1* = recettore degli estrogeni 1; PFS = sopravvivenza libera da progressione.

*Stima di Kaplan-Meier; IC 95% sulla base del metodo di Brookmeyer-Crowley usando una trasformazione lineare.

**Da un modello di rischio proporzionale di Cox stratificato per precedente trattamento con fulvestrant (sì vs no) e metastasi viscerali (sì vs no).

Le date di cut-off dei dati sono: 6 settembre 2021 per la PFS e 2 settembre 2022 per la OS.

Figura 1. PFS in pazienti con una mutazione di *ESR1* (valutazione a cura di un comitato di revisione dell'imaging in cieco)



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ORSERDU in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma mammario (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità orale di elacestrant è di circa il 10%. Lo stato stazionario viene raggiunto al Giorno 6 in seguito a mono-somministrazione giornaliera. La C_{max} e l'AUC aumentano poco più che proporzionalmente alla dose per dosi ≥ 50 mg (forma salina).

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, elacestrant è assorbito rapidamente raggiungendo una C_{max} entro 1-4 ore. La media geometrica della C_{max} era di 52,86 ng/mL (coefficiente di variazione 35,2% [CV%]) e la AUC_{inf} era di 1 566 ng*h/mL (CV 38,4%) dopo somministrazione di dose singola pari a 345 mg di elacestrant a stomaco pieno. Allo stato stazionario si prevede che la mediana [min, max] della concentrazione plasmatica a 4 ore post-dose (C_{4h}) e l'AUC siano rispettivamente di 108 ng/mL [27,5 – 351] e 2 190 ng*h/mL [461 – 8 470].

Effetto del cibo

La somministrazione della compressa di elacestrant da 345 mg con un pasto altamente calorico ad elevato contenuto di grassi ha aumentato la C_{max} e l'AUC rispettivamente del 40% e del 20% se

confrontate con la somministrazione a digiuno. Quando la compressa veniva co-somministrata con un pasto leggero, la C_{max} e l'AUC aumentavano in modo simile, ossia rispettivamente del 30% e del 20%. L'ingestione di cibo può ridurre gli effetti avversi gastrointestinali.

Distribuzione

Il legame di elacestrant alle proteine plasmatiche è $> 99\%$ ed è indipendente dalla concentrazione e dallo stato di compromissione epatica. Elacestrant penetra attraverso la barriera emato-encefalica secondo una modalità dipendente dalla dose. In seguito alla mono-somministrazione giornaliera di elacestrant per 7 giorni consecutivi, le concentrazioni mediane di elacestrant nel liquido cerebrospinale erano di 0,0966 ng/mL e 0,155 ng/mL alle dosi rispettivamente di 200 e di 500 mg.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, elacestrant si distribuisce diffusamente nei tessuti con un volume di distribuzione periferica apparente pari a 5 411 L. Il volume di distribuzione centrale apparente di elacestrant allo stato stazionario è di 422 L.

Biotrasformazione

Elacestrant era un componente minore ($< 10\%$ della radioattività plasmatica) nel plasma umano. L'acido 4-[2-(etilammino)etil]benzoico (EAEBBA) glucuronide rappresentava uno dei metaboliti principali nel plasma umano (circa il 41% della radioattività plasmatica). Elacestrant viene metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4 con un ridotto contributo potenziale da parte del CYP2A6 e del CYP2C9.

Eliminazione

Si prevede che l'emivita di elacestrant sia di circa 30 ore. Dopo una singola dose la clearance media (% di CV) di elacestrant era di 220,3 L/ore (38,4%). Si prevede che allo stato stazionario la clearance media (% di CV) di elacestrant sia di 186 L/ore (43,5%).

Dopo una singola dose orale di 345 mg di elacestrant radiomarcato, l'81,5% (la maggior parte in forma immodificata) è stato recuperato nelle feci e il 7,53% (tracce in forma immodificata) è stato recuperato nelle urine. La clearance renale di elacestrant è molto bassa ($\leq 2,3$ mL/min) ed esso viene eliminato tramite metabolismo ossidativo ed escrezione fecale.

Popolazioni speciali

Effetto dell'età, del peso e del sesso

In base alle analisi dei dati farmacocinetici di popolazione in pazienti oncologici, non è richiesto alcun adeguamento della dose in base al peso corporeo, all'età e al sesso.

Compromissione epatica

I valori di C_{max} e AUC erano simili tra soggetti del gruppo con compromissione epatica lieve (*Child-Pugh A*) e del gruppo con funzionalità epatica nella norma dopo somministrazione di singole dosi di elacestrant 176 mg. Vi erano aumenti significativi dell'AUC_{0-t} (76%) e dell'AUC_{0-∞} (83%) nel gruppo con compromissione epatica moderata (*Child-Pugh B*) rispetto al gruppo con funzionalità epatica nella norma. I valori di C_{max} erano simili tra il gruppo normale e quello con compromissione moderata.

La media geometrica dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) tendeva ad aumentare con il livello crescente di severità della compromissione epatica. Elacestrant non è stato studiato in soggetti con compromissione epatica severa (*Child-Pugh C*).

Nella simulazione con modello PBPK di elacestrant a 345 mg, si prevedeva un aumento dell'AUC di 2,14 volte e della C_{max} di 1,92 volte allo stato stazionario e, nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto ai pazienti con funzione epatica nella norma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Elacestrant ha evidenziato bassa tossicità acuta. In studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti e nelle scimmie l'attività antiestrogenica di elacestrant era responsabile degli effetti osservati, in particolare sul sistema riproduttivo femminile, ma anche in altri organi sensibili agli ormoni, per esempio le ghiandole mammarie, l'ipofisi e i testicoli. Nelle scimmie sono state registrate emesi e diarrea sporadiche. Inoltre, nel corso di studi a lungo termine (26 settimane nei ratti e 39 settimane nelle scimmie cynomolgus) è stato osservato un aumento della vacuolizzazione dell'epitelio mucosale dello stomaco non ghiandolare nei ratti, e sono stati registrati infiltrati macrofagici vacuolizzati nell'intestino tenue sia nei ratti sia nelle scimmie. Nelle scimmie tale effetto si verificava a un livello di esposizione sistemica pari a circa il 70% dell'esposizione negli esseri umani.

Elacestrant non ha mostrato potenziale genotossico nel test di Ames, nessuna aberrazione cromosomica nei linfociti umani e nel saggio del micronucleo nei ratti.

Non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali. In studi di tossicità a dosi ripetute sono stati osservati effetti correlati alla fertilità nel tratto riproduttivo femminile di ratti e scimmie; tali effetti si sono verificati al di sotto delle esposizioni negli esseri umani alla MRHD (massima dose raccomandata). È stata inoltre osservata una diminuzione della cellularità delle cellule di Leydig nei testicoli di ratto a livelli di esposizione 2,7 volte superiori rispetto a quelle umane.

In studi di sviluppo embrio-fetale nei ratti la somministrazione orale di elacestrant ha portato a tossicità materna (perdita di peso corporeo, basso consumo di cibo, perdite vulvari rosse) e aumento dei riassorbimenti, aumento della perdita post-impianto e riduzione del numero di feti vivi nonché variazioni e malformazioni fetali al di sotto delle esposizioni umane alla MHRD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)
Cellulosa microcristallina silicizzata
Crospovidone (E1202)
Stearato di magnesio (E470b)
Biossido di silicio colloidale(E551)

Film di rivestimento

Opadry II 85F105080 blu contenente alcol polivinilico (E1203), biossido di titanio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b) e blu brillante FCF – lacca di alluminio (E133)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ORSERDU è confezionato in blister di alluminio-alluminio all'interno di una scatola di cartone.

ORSERDU 86 mg compresse rivestite con film

Confezioni contenenti 28 compresse rivestite con film: 4 blister da 7 compresse ciascuno

ORSERDU 345 mg compresse rivestite con film

Confezioni contenenti 28 compresse rivestite con film: 4 blister da 7 compresse ciascuno

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 settembre 2023

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlino
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORSERDU 86 mg compresse rivestite con film
elacestrant

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 86,3 mg di elacestrant (come dicloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1757/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORSERDU 86 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORSERDU 86 mg compresse rivestite con film
elacestrant

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stemline Therapeutics B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ORSERDU 345 mg compresse rivestite con film
elacestrant

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 345 mg di elacestrant (come dicloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film
28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1757/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ORSERDU 345 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ORSERDU 345 mg compresse rivestite con film.
elacestrant

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stemline Therapeutics B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

ORSERDU 86 mg compresse rivestite con film ORSERDU 345 mg compresse rivestite con film elacestrant

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ORSERDU e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ORSERDU
3. Come prendere ORSERDU
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ORSERDU
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ORSERDU e a cosa serve

Cos'è ORSERDU

ORSERDU contiene il principio attivo elacestrant, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati degradatori selettivi del recettore degli estrogeni.

A cosa serve ORSERDU

Questo medicinale viene usato per trattare le donne in post-menopausa e gli uomini adulti che presentano uno specifico tipo di cancro al seno in stadio avanzato o diffuso in altre parti del corpo (metastatico). Può essere usato per trattare il cancro al seno positivo al recettore degli estrogeni (ER), ossia le cellule tumorali presentano recettori per l'ormone estrogeno sulla loro superficie, e negativo per il recettore 2 del fattore di crescita dell'epidermide (HER2), ossia le cellule tumorali non presentano questo recettore sulla loro superficie oppure ne hanno solo una piccola quantità. ORSERDU è usato in monoterapia (ossia da solo) in pazienti il cui tumore non ha risposto o è progredito dopo almeno una linea di trattamento ormonale, che abbia incluso un inibitore di CDK 4/6, e che presentano determinate alterazioni (mutazioni) in un gene chiamato *ESR1*.

Il medico preleverà un campione di sangue che sarà analizzato per individuare la presenza di mutazioni sul gene *ESR1*. Per iniziare il trattamento con ORSERDU è richiesto un risultato positivo.

Come agisce ORSERDU

I recettori degli estrogeni sono un gruppo di proteine presenti all'interno delle cellule. Vengono attivati quando gli ormoni estrogeni si legano ad essi. Legandosi a questi recettori, in alcuni casi gli estrogeni possono stimolare la crescita e la moltiplicazione delle cellule tumorali. ORSERDU contiene il

principio attivo elacestrant, che si lega ai recettori degli estrogeni nelle cellule tumorali impedendo loro di funzionare. Bloccando e distruggendo i recettori degli estrogeni, ORSERDU può ridurre la crescita e la diffusione del cancro al seno e aiutare a uccidere le cellule tumorali.

Se ha domande sull'azione di ORSERDU o sul perché questo medicinale le sia stato prescritto, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima di prendere ORSERDU

Non usi ORSERDU

- se è allergico a elacestrant o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere ORSERDU

- se soffre di una malattia del fegato (come ad esempio cirrosi [formazione di cicatrici nel fegato], compromissione del fegato o ittero colestatico [ingiallimento della pelle e degli occhi per via di un ridotto flusso di bile dal fegato]). Il medico la sottoporrà a controllo attento e regolare per verificare l'insorgere di eventuali reazioni avverse.

Poiché ha un cancro al seno in stadio avanzato, potrebbe essere maggiormente a rischio di sviluppare coaguli di sangue nelle vene. Non è noto se anche ORSERDU aumenti questo rischio.

Bambini e adolescenti

ORSERDU non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e ORSERDU

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. ORSERDU può influenzare l'azione di altri medicinali. Inoltre, alcuni altri medicinali possono influenzare l'azione di ORSERDU.

Informi il medico se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- antibiotici per trattare le infezioni batteriche (per esempio ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, rifampicina, telitromicina)
- medicinali per i bassi livelli di sodio nel sangue (per esempio conivaptan)
- medicinali per trattare la depressione (per esempio nefazodone o fluvoxamina)
- medicinali per trattare l'ansia e l'astinenza da alcol (per esempio tofisopam)
- medicinali per il trattamento di altri tumori (per esempio crizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib o sotorasib)
- medicinali per la pressione alta o per il dolore al torace (per esempio bosentan, diltiazem o verapamil)
- medicinali per le infezioni fungine (per esempio fluconazolo, isavuconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo o voriconazolo)
- medicinali per l'infezione da HIV (per esempio efavirenz, etravirina, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir o telaprevir)
- medicinali per trattare le irregolarità del battito cardiaco (per esempio digossina, dronedarone o chinidina)
- medicinali usati nel trapianto d'organo per prevenire il rigetto (per esempio ciclosporina)
- medicinali per prevenire gli eventi cardiovascolari e per trattare i livelli elevati di colesterolo (per esempio rosuvastatina)
- medicinali usati per prevenire le crisi epilettiche (per esempio carbamazepina, cenobamato, fenobarbital, fenitoina o primidone)
- medicinali per trattare il vomito (per esempio aprepitant)
- farmaci erboristici usati per trattare la depressione contenenti erba di San Giovanni (iperico)

ORSERDU con cibo e bevande

Non beva succo di pompelmo né mangi pompelmo durante il trattamento con ORSERDU poiché questo potrebbe variare la quantità di ORSERDU nell'organismo e aumentare gli effetti indesiderati di ORSERDU (vedere paragrafo 3 "Come prendere ORSERDU").

Gravidanza, allattamento e fertilità

Questo medicinale deve essere usato solo nelle donne in post-menopausa e negli uomini.

Gravidanza

ORSERDU potrebbe arrecare danno al feto. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza non deve assumere ORSERDU. Se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Se è una donna che può iniziare una gravidanza, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ORSERDU e per una settimana dopo l'interruzione del trattamento con ORSERDU. Chieda al medico i metodi idonei. Se è una donna che può iniziare una gravidanza, il medico escluderà una gravidanza in corso prima dell'inizio del trattamento con ORSERDU. Ciò può significare doversi sottoporre a un test di gravidanza.

Allattamento

Durante il trattamento con ORSERDU e per una settimana dopo l'ultima dose di ORSERDU non deve allattare con latte materno. Nel corso del trattamento il medico discuterà dei potenziali rischi dell'assunzione di ORSERDU durante la gravidanza o l'allattamento con latte materno.

Fertilità

ORSERDU può compromettere la fertilità sia nelle donne sia negli uomini.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ORSERDU non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, poiché in alcuni pazienti che assumono elacestrant sono state segnalate stanchezza, debolezza e difficoltà a dormire, i pazienti che manifestano tali reazioni avverse devono prestare attenzione quando guidano veicoli o mettono in funzione macchinari.

3. Come prendere ORSERDU

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

ORSERDU deve essere assunto con il cibo, ma eviti il pompelmo e il succo di pompelmo durante il trattamento con ORSERDU (vedere paragrafo 2 "ORSERDU con cibi e bevande"). Assumendo ORSERDU con il cibo è possibile ridurre la nausea e il vomito.

Prenda la dose di questo medicinale ogni giorno più o meno alla stessa ora. Questo la aiuterà a ricordare di prendere il medicinale.

Le compresse di ORSERDU devono essere deglutite intere. Prima di essere deglutite, le compresse non devono essere masticate, frantumate o divise. Non prenda una compressa rotta, spezzata o danneggiata.

La dose raccomandata di ORSERDU è di 345 mg (una compressa rivestita con film da 345 mg) una volta al giorno. Il medico le dirà esattamente quante compresse deve prendere. In determinate situazioni, ossia in caso di problemi al fegato, di effetti indesiderati, o se sta usando anche alcuni altri medicinali, il medico potrebbe indicarle di prendere una dose inferiore di ORSERDU, per esempio 258 mg (3 compresse da 86 mg) una volta al giorno, 172 mg (2 compresse da 86 mg) una volta al giorno o 86 mg (1 compressa da 86 mg) una volta al giorno.

Se prende più ORSERDU di quanto deve

Se pensa di aver preso per errore più ORSERDU di quanto deve, informi il medico o il farmacista, che deciderà come si deve procedere.

Se dimentica di prendere ORSERDU

Se dimentica di prendere una dose di ORSERDU, la prenda non appena se ne ricorda. Può comunque prendere la dose dimenticata se non sono trascorse più di 6 ore dall'orario previsto per l'assunzione. Se sono trascorse più di 6 ore o se vomita dopo aver preso la dose, salti la dose per quel giorno e prenda la dose successiva il giorno seguente all'orario consueto. Non prenda una dose doppia per compensare quella saltata.

Se interrompe il trattamento con ORSERDU

Non interrompa l'uso di questo medicinale senza averne parlato con il medico o il farmacista. Se il trattamento con ORSERDU viene interrotto, le sue condizioni potrebbero peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, informi il medico o l'infermiere:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- appetito ridotto
- nausea
- aumento dei livelli di trigliceridi e di colesterolo nel sangue
- vomito
- stanchezza
- indigestione (dispepsia)
- diarrea
- diminuzione dei livelli di calcio nel sangue
- dolore alla schiena
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue
- dolore articolare (artralgia)
- diminuzione dei livelli di sodio nel sangue
- stipsi
- mal di testa
- vampate di calore
- dolore addominale
- bassi livelli di globuli rossi, misurati nelle analisi del sangue (anemia)
- diminuzione dei livelli di potassio nel sangue
- aumento della funzionalità del fegato, misurato nelle analisi del sangue (aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- dolore a livello di mani o gambe (dolore a un arto)
- debolezza (astenia)
- infezione delle vie urinarie
- tosse
- respiro affannoso (dispnea)
- difficoltà ad addormentarsi e a dormire (insonnia)
- aumento della funzionalità del fegato, misurato nelle analisi del sangue (aumento della fosfatasi alcalina nel sangue)

- eruzione cutanea
- bassi livelli di linfociti (un tipo di globuli bianchi), misurati nelle analisi del sangue (diminuzione della conta linfocitaria)
- dolore alle ossa
- capogiro
- dolore al torace che interessa i muscoli e le ossa del petto (dolore toracico muscolo-scheletrico)
- infiammazione della bocca e delle labbra (stomatite)
- mancamento (sincope)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- aumento del rischio di coaguli del sangue (tromboembolia)
- insufficienza del fegato (insufficienza epatica acuta)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ORSERDU

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla confezione blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota segni di danneggiamento della confezione o segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ORSERDU

- Il principio attivo è elacestrant.
 - * Ogni compressa rivestita con film di ORSERDU da 86 mg contiene 86,3 mg di elacestrant.
 - * Ogni compressa rivestita con film di ORSERDU da 345 mg contiene 345 mg di elacestrant

* Gli altri componenti sono:

nucleo della compressa
 cellulosa microcristallina (E460)
 cellulosa microcristallina silicizzata
 crospovidone (E1202)
 stearato di magnesio (E470b)
 biossido di silicio colloidale (E551)

film di rivestimento

Opadry II 85F105080 blu contenente alcol polivinilico (E1203), biossido di titanio (E171), macrogol (E1521), talco (E553b) e blu brillante FCF – lacca di alluminio (E133)

Descrizione dell'aspetto di ORSERDU e contenuto della confezione

ORSERDU è fornito sotto forma di compresse rivestite con film in blister in alluminio.

ORSERDU 86 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film, rotonda, biconvessa, di colore da blu ad azzurro con “ME” impresso su un lato e liscia sul lato opposto. Diametro approssimativo: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg compresse rivestite con film

Compresa rivestita con film, ovale, biconvessa, di colore da blu ad azzurro con “MH” impresso su un lato e liscia sul lato opposto. Dimensioni approssimative: 19,2 mm (lunghezza), 10,8 mm (larghezza).

Ogni confezione contiene 28 compresse rivestite con film (4 blister da 7 compresse ciascuno).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Paesi Bassi

o

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlino
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

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

España

Menarini Stemline España, S.L.U.

Tel: +34919490327

EUmedinfo@menarinistemline.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Stemline Therapeutics B.V.

Tel: +44 (0)800 047 8675

EUmedinfo@menarinistemline.com

France

Stemline Therapeutics B.V.

Tél: +33 (0)800 991014

EUmedinfo@menarinistemline.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.