Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għal ORSERDU, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/005898/II/0009) qed jiġu mmarkati. Għal aktar informazzjoni, ara s-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orserdu>

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ORSERDU 86 mg pilloli miksija b’rita

ORSERDU 345 mg pilloli miksija b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

ORSERDU 86 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha elacestrant dihydrochloride ekwivalenti għal elacestrant 86.3 mg.

ORSERDU 345 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha elacestrant dihydrochloride ekwivalenti għal elacestrant 345 mg.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita

ORSERDU 86 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita minn blu sa blu ċar, ta’ forma tonda, bikonvessa b’ME mnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq il-wiċċ tan-naħa l-oħra. Dijametru approssimattiv: 8.8 mm.

ORSERDU 345 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita minn blu sa blu ċar, ta’ forma ovali, bikonvessa b’MH imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq il-wiċċ tan-naħa l-oħra. Daqs approssimattiv: 19.2 mm (tul), 10.8 mm (wisa’).

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Monoterapija b’ORSERDU hija indikata għat-trattament ta’ nisa wara l-menopawża, u rġiel, b’kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew metastatiku, pożittiv għar-riċettur tal-estroġenu (ER, estrogen receptor), negattiv għal HER2, b’mutazzjoni attivanti ta’ *ESR1* li għandhom progressjoni tal-marda wara tal-inqas linja waħda ta’ terapija endokrinali inkluż inibitur ta’ CDK 4/6.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-trattament b’ORSERDU għandu jinbeda minn tabib b’esperjenza fl-użu ta’ terapiji kontra l-kanċer.

Pazjenti b’kanċer tas-sider avvanzat pożittiv għall-ER u negattiv għall-HER2 għandhom jintgħażlu għal trattament b’ORSERDU abbażi tal-preżenza ta’ mutazzjoni attivanti ta’ *ESR1* f’kampjuni tal-plażma, bl-użu ta’ test dijanjostiku in vitro (IVD, in vitro diagnostic) bil-marka CE bl-għan maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD bil-marka CE ma jkunx disponibbli, il-preżenza ta’ mutazzjoni attivanti ta’ *ESR1* f’kampjuni tal-plażma għandha tiġi vvalutata b’test alternattivivvalidat.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 345 mg (one 345 mg film-coated tablet), once daily.

Id-doża massima rakkomandata ta’ kuljum ta’ ORSERDU hija 345 mg.

It-trattament għandu jibqa’ għaddej sakemm jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

*Doża maqbuża*

Jekk tinqabeż doża, din tista’ tittieħed immedjatament fi żmien 6 sigħat wara l-ħin li tittieħed is-soltu. Wara aktar minn 6 sigħat, id-doża għandha tinqabeż għal dik il-ġurnata. L-għada, ORSERDU għandu jittieħed fil-ħin tas-soltu.

*Rimettar*

Jekk il-pazjent jirremetti wara li jieħu d-doża ta’ ORSERDU, il-pazjent m’għandux jieħu doża addizzjonali f’dik il-ġurnata u għandu jerġa’ jibda l-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu l-għada fil-ħin tas-soltu.

Modifiki fid-doża

Il-modifiki fid-doża ta’ elacestrant irrakkomandati għal pazjenti b’reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8) huma pprovduti fit-Tabelli 1 u 2:

**Tabella 1: Tnaqqis fid-doża ta’ ORSERDU għal reazzjonijiet avversi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Livell tad-doża ta’ ORSERDU** | **Doża u skeda** | **Numru u qawwa tal-pilloli** |
| Tnaqqis fid-doża | 258 mg darba kuljum | Tliet pilloli ta’ 86 mg |

Jekk ikun meħtieġ aktar tnaqqis fid-doża għal inqas minn 258 mg darba kuljum, waqqaf ORSERDU.

**Tabella 2: Linji gwida għal modifika fid-doża ta’ ORSERDU minħabba reazzjonijiet avversi**

| **Severità** | **Modifika fid-doża** |
| --- | --- |
| Grad 2 | Ikkunsidra l-interruzzjoni ta’ ORSERDU sal-irkupru għal Grad ≤ 1 jew għal-linja bażi. Imbagħad erġa’ ibda ORSERDU bl-istess livell ta’ doża. |
| Grad 3 | Interrompi ORSERDU sal-irkupru għal Grad ≤ 1 jew għal-linja bażi. Meta terġa’ tinbeda t-terapija, id-doża għandha titnaqqas għal 258 mg.  Jekk it-tossiċità ta’ Grad 3 terġa’ sseħħ, interrompi ORSERDU sal-irkupru għal Grad ≤ 1 jew għal-linja bażi. Id-doża mnaqqsa ta’ 258 mg tista’ terġa tinbeda skont id-diskrezzjoni tat-tabib inkarigat mit-trattament jekk il-pazjent ikun qed jibbenifika mit-trattament. Jekk terġa’ sseħħ reazzjoni avversa ta’ Grad 3 jew reazzjoni avversa intollerabbli, waqqaf ORSERDU b’mod permanenti. |
| Grad 4 | Interrompi ORSERDU sal-irkupru għal Grad ≤ 1 jew għal-linja bażi. Meta terġa’ tinbeda t-terapija, id-doża għandha titnaqqas għal 258 mg.  Jekk terġa’ sseħħ reazzjoni avversa ta’ Grad 4 jew reazzjoni avversa intollerabbli, waqqaf ORSERDU b’mod permanenti. |

L-użu ta’ ORSERDU ma’ *inibituri ta’ CYP3A4*

L-użu konkomitanti ta’ inibituri qawwija jew moderati ta’ CYP3A4 għandu jiġi evitat u minflok għandu jiġi kkunsidrat prodott mediċinali konkomitanti alternattiv li m’għandu l-ebda potenzjal, jew ftit li xejn għandu potenzjal, li jinibixxi lil CYP3A4.

Jekk ikun meħtieġ li jintuża inibitur qawwi ta’ CYP3A4, id-doża ta’ elacestrant għandha titnaqqas għal 86 mg darba kuljum b’monitoraġġ bir-reqqa tat-tollerabilità. Jekk ikun meħtieġ li jintuża inibitur moderat ta’ CYP3A4, id-doża ta’ elacestrant għandha titnaqqas għal 172 mg darba kuljum b’monitoraġġ bir-reqqa tat-tollerabilità. Tnaqqis sussegwenti tad-doża għal 86 mg darba kuljum jista’ jiġi kkunsidrat b’inibituri moderati ta’ CYP3A4 abbażi tat-tollerabilità.

Jekk l-inibitur ta’ CYP3A4 jitwaqqaf, id-doża ta’ elacestrant għandha tiżdied għad-doża użata qabel il-bidu tal-inibitur ta’ CYP3A4 (wara 5 half-lives tal-inibitur ta’ CYP3A4) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-għoti flimkien ta’ ORSERDU ma’ inibituri ħfief ta’ CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ta’ ORSERDU ma’ *indutturi ta’ CYP3A4*

L-użu konkomitanti ta’ indutturi qawwija jew moderati ta’ CYP3A4 għandu jiġi evitat u minflok għandu jiġi kkunsidrat prodott mediċinali konkomitanti alternattiv li m’għandu l-ebda potenzjal, jew li ftit li xejn għandu potenzjal, li jinduċi lil CYP3A4.

Jekk ikun meħtieġ li jintuża induttur qawwi jew moderat ta’ CYP3A4 għal tul ta’ żmien qasir (jiġifieri ≤ 3 ijiem) jew b’mod intermittenti (jiġifieri perjodi ta’ trattament ta’ ≤ 3 ijiem separati b’mill-inqas ġimagħtejn jew ġimgħa + 5 half-lives tal-induttur ta’ CYP3A4, liema minnhom ikun itwal), kompli elacestrant mingħajr ma żżid id-doża.

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-għoti flimkien ta’ ORSERDU ma’ indutturi ħfief ta’ CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-età tal-pazjent. Hija disponibbli data limitata f’pazjenti bl-età ta’ ≥ 75 sena (ara sezzjoni 5.2).

*Indeboliment tal-fwied*

Mhu rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b’indeboliment ħafif tal-fwied *(Child-Pugh A)*. F’pazjenti b’indeboliment moderat tal-fwied *(Child-Pugh B)*, id-doża ta’ ORSERDU għandha titnaqqas għal258 mg. Elacestrant ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied *(Child-Pugh C)*, għalhekk ma tista’ ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

*Indeboliment tal-kliewi*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f’individwi b’indeboliment tal-kliewi. Elacestrant ma ġiex studjat f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi, għalhekk ma tista’ ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ ORSERDU fit-tfal mit-twelid sal-età ta’ 18-il sena ma ġewx determinati s’issa. M’hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

ORSERDU huwa għal użu orali.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ. M’għandhomx jintmagħdu, jitfarrku jew jinqasmu qabel ma jinbelgħu. Il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża tagħhom ta’ ORSERDU bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum. ORSERDU għandu jingħata ma’ ikla ħafifa. L-għoti mal-ikel jista’ wkoll inaqqas id-dardir u r-rimettar (ara sezzjoni 5.2).

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

*Indeboliment tal-fwied*

ORSERDU huwa metabolizzat mill-fwied, u funzjoni indebolita tal-fwied tista’ żżid ir-riskju ta’ reazzjonijiet avversi. Għalhekk, ORSERDU għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied u l-pazjentigħandhom jiġu mmonitorjati regolarment u mill-qrib għal reazzjonijiet avversi. L-għoti ta’ elacestrant għandu jsir b’kawtela f’doża ta’ 258 mg darba kuljum f’pazjenti b’indeboliment moderat tal-fwied (ara sezzjoni 4.2). Fin-nuqqas ta’ data klinika, elacestrant mhux rakkomandat f’pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) (ara sezzjoni 4.2).

*Użu konkomitanti ma’ inibituri ta’ CYP3A4*

L-għoti konkomitanti ta’ ORSERDU ma’ inibituri qawwijin ta’ CYP3A4 li jinkludu, iżda mhux limitati għal: clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole, u grapefruit jew meraq tal-grapefruit għandu jiġi evitat. Għandu jiġi kkunsidrat prodott mediċinali konkomitanti alternattiv li m’għandu l-ebda potenzjal, jew li ftit li xejn għandu potenzjal, li jinibixxi lil CYP3A4. Jekk l-inibitur qawwi ta’ CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, għandu jiġi applikat aġġustament fid-doża ta’ ORSERDU (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

L-għoti konkomitanti ta’ ORSERDU ma’ inibituri moderati ta’ CYP3A4 inklużi, iżda mhux limitati għal: aprepitant, ciprofloxacin, conivaptan, crizotinib, cyclosporine, diltiazem, dronedarone, erythromycin, fluconazole, fluvoxamine, meraq tal-grapefruit, imatinib, isavuconazole, tofisopam u verapamil għandu jiġi evitat. Għandu jiġi kkunsidrat prodott mediċinali konkomitanti alternattiv li m’għandu l-ebda potenzjal, jew li ftit li xejn għandu potenzjal, li jinibixxi lil CYP3A4. Jekk l-inibitur moderat ta’ CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, għandu jiġi applikat aġġustament fid-doża ta’ ORSERDU (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

*Użu konkomitanti ma’ indutturi ta’ CYP3A4*

L-użu konkomitanti ta’ ORSERDU ma’ indutturi qawwijin ta’ CYP3A4 li jinkludu, iżda mhux limitati għal: phenytoin, rifampicin, carbamazepine u St John’s Wort (Hypericum perforatum) għandu jiġi evitat. Għandu jiġi kkunsidrat prodott mediċinali konkomitanti alternattiv li m’għandu l-ebda potenzjal, jew li ftit li xejn għandu potenzjal, li jinduċi lil CYP3A4. Jekk l-induttur qawwi ta’ CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, għandu jiġi applikat aġġustament fid-doża ta’ ORSERDU (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

L-għoti konkomitanti ta’ ORSERDU ma’ indutturi moderati ta’ CYP3A4 inklużi, iżda mhux limitati għal: bosentan, cenobamate, dabrafenib, efavirenz, etravirine, lorlatinib, phenobarbital, primidone u sotorasib għandu jiġi evitat. Għandu jiġi kkunsidrat prodott mediċinali konkomitanti alternattiv li m’għandu l-ebda potenzjal, jew li ftit li xejn għandu potenzjal, li jinduċi lil CYP3A4. Jekk l-induttur moderat ta’ CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, għandu jiġi applikat aġġustament fid-doża ta’ ORSERDU (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

*Avvenimenti tromboemboliċi*

Avvenimenti tromboemboliċi huma osservati b’mod komuni f’pazjenti b’kanċer tas-sider avvanzat u ġew osservati fi studji kliniċi b’ORSERDU (ara sezzjoni 4.8). Dan għandu jitqies meta jiġi ordnat ORSERDU lil pazjenti f’riskju.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

ORSERDU huwa metabolizzat primarjament minn CYP3A4 u huwa substrat tal-Polipeptida 2B1 li Tittrasporta l-Anjoni Organiċi (OATP2B1). ORSERDU huwa inibitur tat-trasportaturi tal-effluss ta’ P-glycoprotein (P-gp) u l-Proteina ta’ Reżistenza tal-Kanċer tas-Sider (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein).

Effett ta’ prodotti mediċinali oħra fuq ORSERDU

*Inibituri ta’ CYP3A4*

L-għoti flimkien tal-inibitur qawwi ta’ CYP3A4 itraconazole (200 mg darba kuljum għal 7 ijiem) ma’ ORSERDU (172 mg darba kuljum għal 7 ijiem) żied l-esponiment ta’ elacestrant fil-plażma (AUCinf) u l-ogħla konċentrazzjoni (Cmax) f’individwi f’saħħithom b’5.3 u 4.4 darbiet, rispettivament.

Simulazzjonijiet farmakokinetiċi fuq bażi fiżjoloġika (PBPK, Physiologically based pharmacokinetic) f’pazjenti bil-kanċer issuġġerew li l-għoti konkomitanti ta’ dożi multipli ta’ kuljum ta’ elacestrant 345 mg u itraconazole 200 mg jista’ jżid l-AUC u s-Cmax fi stat fiss b’5.5 u 3.9 darbiet, rispettivament, li jista’ jżid ir-riskju ta’ reazzjonijiet avversi.

Simulazzjonijiet PBPK f’pazjenti bil-kanċer issuġġerew li l-għoti konkomitanti ta’ dożi multipli ta’ kuljum ta’ elacestrant 345 mg ma’ inibituri moderati ta’ CYP3A4 jista’ jżid l-AUC u s-Cmax ta’ elacestrant fi stat fiss bi 2.3 u 1.9 darbiet, rispettivament, ma’ fluconazole (200 mg darba kuljum), u bi 3.9 u 3.0 darbiet, rispettivament, ma’ erythromycin (500 mg erba’ darbiet kuljum), li jista’ jżid ir-riskju ta’ reazzjoni avversa.

*Indutturi ta’ CYP3A4*

L-għoti flimkien tal-induttur qawwi ta’ CYP3A4 rifampicin (600 mg darba kuljum għal 7 ijiem) ma’ doża waħda ta’ ORSERDU (345 mg naqqas l-esponiment ta’ elacestrant fil-plażma (AUCinf) u l-ogħla konċentrazzjoni (Cmax) f’individwi f’saħħithom b’86% u 73%, rispettivament, li jista’ jnaqqas l-attività ta’ elacestrant.

Simulazzjonijiet PBPK f’pazjenti bil-kanċer issuġġerew li l-għoti konkomitanti ta’ dożi multipli ta’ kuljum ta’ elacestrant 345 mg u rifampicin 600 mg jista’ jnaqqas l-AUC u s-Cmax fi stat fiss b’84% u 77%, rispettivament, li jista’ jnaqqas l-attività ta’ elacestrant.

Simulazzjonijiet PBPK f’pazjenti bil-kanċer issuġġerew li l-għoti konkomitanti ta’ dożi multipli ta’ kuljum ta’ elacestrant 345 mg u l-induttur moderat ta’ CYP3A4 evavirenz (600 mg) jista’ jnaqqas l-AUC u s-Cmax ta’ elacestrant fi stat fiss b’57% u 52%, rispettivament, li jista’ jnaqqas l-attività ta’ elacestrant.

*Inibituri ta’ OATP2B1*

Elacestrant huwa substrat ta’ OATP2B1 *in vitro*. Billi ma jistax jiġi eskluż li l-għoti flimkien ta’ inibituri ta’ OATP2B1 jista’ jżid l-esponiment ta’ elacestrant, li jista’ jżid ir-riskju ta’ reazzjonijiet avversi, hija rrakkomandata l-kawtela f’każ ta’ użu konkomitanti ta’ ORSERDU ma’ inibituri ta’ OATP2B1.

L-effett ta’ ORSERDU fuq prodotti mediċinali oħra

*Substrati ta’ P‑gp*

L-għoti flimkien ta’ ORSERDU (345 mg, doża waħda) ma’ digoxin (0.5 mg, doża waħda) żied l-esponiment ta’ digoxin b’27% għas-Cmax u bi 13% għall-AUC. L-għoti ta’ digoxin għandu jiġi mmonitorjat u d-doża tiegħu mnaqqsa kif meħtieġ.

L-użu konkomitanti ta’ ORSERDU ma’ substrati oħra ta’ P-gp jista’ jżid il-konċentrazzjonijiet tagħhom, li jista’ jżid ir-reazzjonijiet avversi assoċjati mas-substrati ta’ P-gp. Id-doża tas-substrati ta’ P-gp mogħtijin flimkien għandha titnaqqas skont is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

*Substrati ta’ BCRP*

L-għoti flimkien ta’ ORSERDU (345 mg, doża waħda) ma’ rosuvastatin (20 mg, doża waħda) żied l-esponiment ta’ rosuvastatin b’45% għas-Cmax u bi 23% għall-AUC. L-għoti ta’ rosuvastatin għandu jiġi mmonitorjat u d-doża tiegħu mnaqqsa kif meħtieġ.

L-użu konkomitanti ta’ ORSERDU ma’ substrati oħra ta’ BCRP jista’ jżid il-konċentrazzjonijiet tagħhom, li jista’ jżid ir-reazzjonijiet avversi assoċjati mas-substrati ta’ BCRP. Id-doża tas-substrati ta’ BCRP mogħtijin flimkien għandha titnaqqas skont is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

ORSERDU m’għandux jintuża waqt it-tqala jew f’nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex jużaw miżuri kontraċettivi*.* Abbażi tal-mekkaniżmu ta’ azzjoni ta’ elacestrant u s-sejbiet minn studji dwar effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fl-annimali, ORSERDU jista’ jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b’ORSERDU u ġimgħa wara l-aħħar doża.

Tqala

M’hemmx data dwar l-użu ta’ elacestrant f’nisa tqal. Studji f’annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). ORSERDU m’għandux jintuża waqt it-tqala jew fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex jużaw kontraċettivi. L-istat tat-tqala ta’ nisa b’potenzjal riproduttiv għandu jiġi vverifikat qabel ma jinbeda t-trattament b’ORSERDU. Jekk isseħħ tqala waqt li tkun qed tieħu ORSERDU, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu u r-riskju potenzjali li tkorri.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk elacestrant/metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li qegћdin jiġu mreddgћin, huwa rakkomandat li f’nisa li qed ireddgħu, it-treddigћ gћandu jieqaf waqt it-trattament b’ORSERDU u ġimgħa wara l-aħħar doża ta’ ORSERDU.

Fertilità

Abbażi ta’ sejbiet minn studji fuq annimali (ara sezzjoni 5.3) u l-mekkaniżmu ta’ azzjoni tiegħu, ORSERDU jista’ jikkawża problemi fil-fertilità ta’ nisa u rġiel b’potenzjal riproduttiv.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

ORSERDU m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Madankollu, peress li f’xi pazjenti li kienu qed jieħdu elacestrant ġew irrappurtati għeja, astenja, u insomnja (ara sezzjoni 4.8), għandha tiġi osservata kawtela minn pazjenti li jesperjenzaw dawk ir-reazzjonijiet avversi meta jsuqu jew iħaddmu magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (≥ 10%) b’ORSERDU kienu dardir, żieda fit-trigliċeridi, żieda fil-kolesterol, rimettar, għeja, dispepsja, dijarea, tnaqqis fil-calcium, uġigħ fid-dahar, żieda fil-kreatinina, artralġja, tnaqqis fis-sodium, stitikezza, uġigħ ta’ ras, fwawar, uġigħ addominali, anemija, tnaqqis fil-potassium, u żieda fl-alanine aminotransferase. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta’ Grad ≥ 3 (≥ 2%) ta’ elacestrant kienu dardir (2.7%), żieda fl-AST (2.7%), żieda fl-ALT (2.3%), anemija (2%), uġigħ fid-dahar (2%), u wġigħ fl-għadam (2%).

Reazzjonijiet avversi serji rrappurtati f’≥ 1% tal-pazjenti kienu jinkludu dardir, dispnea, u tromboemboliżmu (fil-vini).

Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif f’≥ 1% tal-pazjenti kienu jinkludu dardir u tnaqqis fl-aptit.

Reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża f’≥ 1% tal-pazjenti kienu jinkludu dardir.

Reazzjonijiet avversi li wasslu għal interruzzjoni tad-doża f’≥ 1% tal-pazjenti kienu dardir, uġigħ addominali, żieda fl-alanine aminotransferase, rimettar, raxx, uġigħ fl-għadam, tnaqqis fl-aptit, żieda fl-aspartate aminotransferase, u dijarea.

Lista tabulata ta’ reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti fil-lista ta’ hawn taħt jirriflettu l-esponiment għal elacestrant fi 301 pazjent b’kanċer tas-sider fi tliet studji open-label (RAD1901-005, RAD1901-106, u RAD1901-308) li fihom il-pazjenti rċevew elacestrant 400 mg darba kuljum bħala aġent wieħed. Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq il-frekwenzi ta’ avvenimenti avversi minn kull kawża identifikati f’pazjenti esposti għal elacestrant fid-doża rakkomandata fl-indikazzjoni fil-mira, filwaqt li l-frekwenzi għal bidliet fil-parametri tal-laboratorju huma bbażati fuq aggravar mil-linja bażi b’mill-inqas grad 1 u bidliet għal ≥ grad 3. It-tul medjan tat-trattament kien 85 jum (medda ta’ 5 sa 1288).

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi mill-provi kliniċi huma bbażati fuq il-frekwenzi ta’ avvenimenti avversi minn kull kawża fejn proporzjon tal-avvenimenti għal reazzjoni avversa jista’ jkollu kawżi oħra minbarra l-mediċina, bħall-marda, medikazzjoni oħra jew kawżi mhux relatati.

Il-konvenzjoni li ġejja tintuża għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza ta’ reazzjoni avversa għal mediċina (ADR, adverse drug reaction) u hija bbażata fuq il-linji gwida tal-Kunsill għall-Organizzazzjonijiet Internazzjonali tax-Xjenzi Mediċi (CIOMS, Council for International Organizations of Medical Sciences): komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 3. Reazzjonijiet avversi f’pazjenti ttrattati b’elacestrant 345 mg bħala monoterapija f’kanċer tas-sider metastatiku**

|  | **Elacestrant**  **N= 301** | |
| --- | --- | --- |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | Komuni | Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | Komuni ħafna | Anemija |
| Komuni | Tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | Komuni ħafna | Tnaqqis fl-aptit |
| **Disturbi psikjatriċi** | Komuni | Insomnja |
| **Disturb fis-sistema nervuża** | Komuni ħafna | Uġigħ ta’ ras |
| Komuni | Sturdament, Syncope |
| **Disturbi vaskulari** | Komuni ħafna | Fawra\* |
| Mhux komuni | Tromboemboliżmu (fil-vini)\* |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | Komuni | Dispnea, Sogħla\* |
| **Disturbi gastro-intestinali** | Komuni ħafna | Dardir, Rimettar, Dijarea, Stitikezza, Uġigħ addominali\*, Dispepsja\* |
| Komuni | Stomatite |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | Mhux komuni | Insuffiċjenza akuta tal-fwied |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | Komuni | Raxx\* |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | Komuni ħafna | Artralġija, Uġigħ fid-dahar |
| Komuni | Uġigħ fl-estremità, Uġigħ fis-sider muskoloskeletriku \*, Uġigħ fl-għadam |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | Komuni ħafna | Għeja |
| Komuni | Astenja |
| **Investigazzjonijiet** | Komuni ħafna | Żieda fl-aspartate aminotransferase, Żieda fit-triglycerides, Żieda fil-kolesterol, Żieda fl-alanine aminotransferase, Tnaqqis fil-calcium, Żieda fil-kreatinina, Tnaqqis fis-sodium, Tnaqqis fil-potassium |
| Komuni | Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm |

\*L-inċidenza tirrappreżenta grupp ta’ termini simili.

L-ADRs huma elenkati skont il-klassi tas-sistema tal-organi u f’ordni fejn dawk l-aktar frekwenti jitniżżlu l-ewwel.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Dardir*

Dardir kien irrappurtat f’35% tal-pazjenti. Avvenimenti ta’ dardir ta’ Grad 3-4 kienu rrappurtati fi 2.5% tal-pazjenti. Ġeneralment id-dardir kien irrappurtat kmieni, bi żmien medjan minn meta deher għall-ewwel darba ta’ 14-il jum (medda: 1 sa 490 jum). Id-dardir seħħ aktar ta’ spiss fl-ewwel ċiklu u miċ-Ċiklu 2 ’l quddiem, l-inċidenza ta’ dardir kienet ġeneralment aktar baxxa f’ċikli sussegwenti (jiġifieri, maż-żmien). Trattament profilattiku għad-dardir ġie ordnat għal 12-il individwu (5%) fil-fergħa ta’ elacestrant u 28 (11.8%) irċevew antiemetiku għat-trattament tad-dardir matul il-perjodu tat-trattament.

*Anzjani*

Fl-istudju RAD1901-308, 104 pazjent li rċevew elacestrant kellhom età ta’ ≥ 65 sena u 40 pazjent kellhom età ta’ ≥ 75 sena. Disturbi gastrointestinali kienu rrappurtati aktar ta’ spiss f’pazjenti bl-età ta’ ≥ 75 sena. Il-monitoraġġ li jsir mit-tabib inkarigat mit-trattament fir-rigward tar-reazzjonijiet avversi li jirriżultaw mit-trattament, għandu jinkludi konsiderazzjoni tal-età tal-pazjent u l-komorbiditajiet, meta jintgħażlu interventi personalizzati.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

L-ogħla doża ta’ ORSERDU mogħtija fi studji kliniċi kienet 1000 mg kuljum. Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrappurtati b’rabta ma’ dożi ogħla mid-doża rakkomandata kienu konsistenti mal-profil ta’ sigurtà stabbilit (ara sezzjoni 4.8). Il-frekwenza u s-severità tad-disturbi gastrointestinali (uġigħ addominali, dardir, dispepsja u rimettar) dehru li kienu relatati mad-doża. M’hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta’ ORSERDU. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u t-trattament ta’ doża eċċessiva għandu jikkonsisti fi trattament ta’ appoġġ.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija endokrinali, antiestroġenu, Kodiċi ATC: L02BA04

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Elacestrant, kompost ta’ tetrahydronaphthalene, huwa antagonist u degradatur qawwi, selettiv u attiv oralment tar-riċettur-α (ERα) tal-estroġenu.

Effetti farmakodinamiċi

Elacestrant jinibixxi t-tkabbir indipendenti, u dipendenti, fuq l-estradiol taċ-ċelloli tal-kanċer tas-sider pożittivi għall-ERα, inklużi mudelli li fihom mutazzjonijiet fil-ġeni tar-riċettur tal-estroġenu 1 (*ESR1*, estrogen receptor 1). Elacestrant wera attività qawwija kontra t-tumuri f’mudelli ta’ ksenotrapjanti ġejjin minn pazjenti li qabel kienu esposti għal terapiji endokrinali multipli, li kellhom *ESR1* tat-tip selvaġġ jew mutazzjonijiet fil-ġene ta’ *ESR1* fid-dominju tal-irbit tal-ligand.

F’pazjenti b’kanċer tas-sider tat-tip ER+ avvanzat b’medjan ta’ 2.5 linji preċedenti ta’ terapija endokrinali, mogħtija doża ta’ elacestrant dihydrochloride 400 mg (345 mg ta’ elacestrant) kuljum, it-tnaqqis medjan fl-assorbiment ta’ 16α-18F-fluoro-17β-estradiol (FES) mit-tumur mil-linja bażi sa Jum 14 kienet ta’ 88.7% li wriet disponibbiltà mnaqqsa ta’ ER u attività kontra t-tumur imkejla permezz ta’ FES-PET/CT f’pazjenti b’terapiji endokrinali preċedenti.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta’ ORSERDUf’pazjenti b’kanċer tas-sider tat-tip-ER+/HER2 avvanzat wara terapija endokrinali preċedenti flimkien ma’ inibitur ta’ CDK4/6 ġew evalwati f’RAD1901-308, prova b’aktar minn ċentru wieħed, fejn il-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali, open-label, ikkontrollata b’sustanza attiva li qabblet ORSERDU ma’ standard ta’ kura (SOC, standard of care) (fulvestrant għal pazjenti li qabel kienu rċevew inibituri ta’ aromatase fl-ambjent metastatiku jew inibituri ta’ aromatase għal pazjenti li rċevew fulvestrant fl-ambjent metastatiku). Il-pazjenti eliġibbli kienu jinkludu nisa wara l-menopawża u rġiel li l-marda tagħhom kienet irkadiet jew li aggravat wara mill-inqas linja waħda u mhux aktar minn 2 linji preċedenti ta’ terapija endokrinali. Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li jkollhom status ta’ prestazzjoni skont il-Grupp Kooperattiv tal-Lvant dwar l-Onkoloġija (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) ta’ 0 jew 1, u leżjonijiet evalwabbli skont il-Kriterji għal Evalwazzjoni tar-Rispons f’Tumuri Solidi (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) verżjoni 1.1, jiġifieri, mard li jista’ jitkejjel jew mard tal-għadam biss b’leżjonijiet evalwabbli. Terapija endokrinali preċedenti kellha tkun tinkludi kombinazzjoni ma’ terapija ta’ inibitur ta’ CDK4/6 u mhux aktar minn linja waħda preċedenti ta’ kimoterapija ċitotossika għal kanċer tas-sider metastatiku. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu kandidati xierqa għal monoterapija endokrinali. Pazjenti bil-preżenza ta’ mard vixxerali metastatiku sintomatiku, pazjenti b’komorbidità kardijaka, u pazjenti b’indeboliment sever tal-fwied kienu esklużi.

Total ta’ 478 pazjent intgħażlu b’mod każwali 1:1 għal għoti orali ta’ kuljum ta’ 400 mg ta’ elacestrant dihydrochloride (345 mg ta’ elacestrant) jew standard ta’ kura (SOC) (239 fuq elacestrant u 239 fuq SOC), inkluż total ta’ 228 pazjent (47.7%) b’mutazzjonijiet ta’ ESR1 fil-linja bażi (115-il pazjent fuq elacestrant u 113-il pazjent fuq SOC). Fost il-239 pazjent magħżula b’mod każwali għall-fergħa SOC, 166 irċevew fulvestrant, u 73 irċevew inibitur ta’ aromatase li kien jinkludi anastrozole, letrozole jew exemestane. L-għażla b’mod każwali kienet stratifikata skont l-istatus tal-mutazzjonijiet ta’ *ESR1* (ESR1-mut vs ESR1-mut-nd [l-ebda mutazzjoni ta’ ESR1 misjuba]), trattament minn qabel b’fulvestrant (iva vs le), u metastasi vixxerali (iva vs le). L-istatus tal-mutazzjoni ta’ *ESR1* kien determinat mill-aċidu deoxyribonucleic tat-tumur li jiċċirkola fid-demm (ctDNA) bl-użu tal-assaġġ Guardant360 CDx u kien limitat għal mutazzjonijiet missense ta’ *ESR1* fid-dominju tal-irbit tal-ligand (bejn codons 310 sa 547).

L-età medjana tal-pazjenti (ORSERDUvs standard ta’ kura) fil-linja bażi kienet ta’ 63.0 sena (medda ta’ 24-89) vs 63.0 (medda ta’ 32-83) u 45.0% kellhom aktar minn 65 sena (43.5 vs 46.4). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu nisa (97.5% vs 99.6%) u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu Bojod (88.4% vs 87.2%), segwiti minn Ażjatiċi (8.4% vs 8.2%), Suwed jew Afrikani Amerikani (2.6% vs 4.1%) u Oħrajn/Mhux magħrufa (0.5% vs 0.5%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (59.8% vs 56.5%), 1 (40.2% vs 43.1%) jew > 1 (0% vs 0.4%). Id-demografija tal-pazjenti għal dawk b’tumuri b’mutazzjonijiet ta’ *ESR1* kienu ġeneralment rappreżentattivi tal-popolazzjoni usa’ tal-istudju. It-tul medjan tal-esponiment għal ORSERDU kien ta’ 2.8 xhur (medda: 0.4 to 24.8).

Il-punt ta’ tmiem primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free surviva) kif ivvalutat mill-IRC (Kumitat Indipendenti ta’ Reviżjoni) fil-pazjenti kollha, jiġifieri inkluż pazjenti b’mutazzjoni ta’ *ESR1*, u f’pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ *ESR1*. Ġie osservat benefiċċju statistikament sinifikanti fil-PFS fil-pazjenti kollha b’PFS medjan ta’ 2.79 xhur fil-fergħa ta’ Orserdu meta mqabbel ma’ 1.91 xhur fil-fergħa tal-istandard ta’ kura (HR=0.70, CI ta’ 95%: 0.55, 0.88). Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 4 u l-Figura 1 għal pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ *ESR1*.

**Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja fost pazjenti b’mutazzjonijiet ta’ *ESR1* (evalwati minn kumitat ta’ reviżjoni tal-immaġini blinded)**

|  | **ORSERDU** | **Standard ta’ kura** |
| --- | --- | --- |
| **Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)** | **N = 115** | **N = 113** |
| Numru ta’ avvenimenti ta’ PFS, n (%) | 62 (53.9) | 78 (69.0) |
| Medjan tal-PFS f’xhur\* (CI ta’ 95%) | 3.78 (2.17, 7.26) | 1.87 (1.87, 2.14) |
| Proporzjon ta’ periklu\*\* (CI ta’ 95%) | 0.546 (0.387, 0.768)\*\*\* | |
| valur p (log-rank stratifikat) | 0.0005 | |
| Sopravivenza totali (OS) | **N = 115** | **N = 113** |
| Numru ta’ avvenimenti ta’ OS, n (%) | 61 (53) | 60 (53.1) |
| Medjan tal-OS f’xhur\* (CI ta’ 95%) | 24.18 (20.53, 28.71) | 23.49 (15.64, 29.90) |
| Proporzjon ta’ periklu\*\* (CI ta’ 95%) | 0.903 (0.629, 1.298) | |

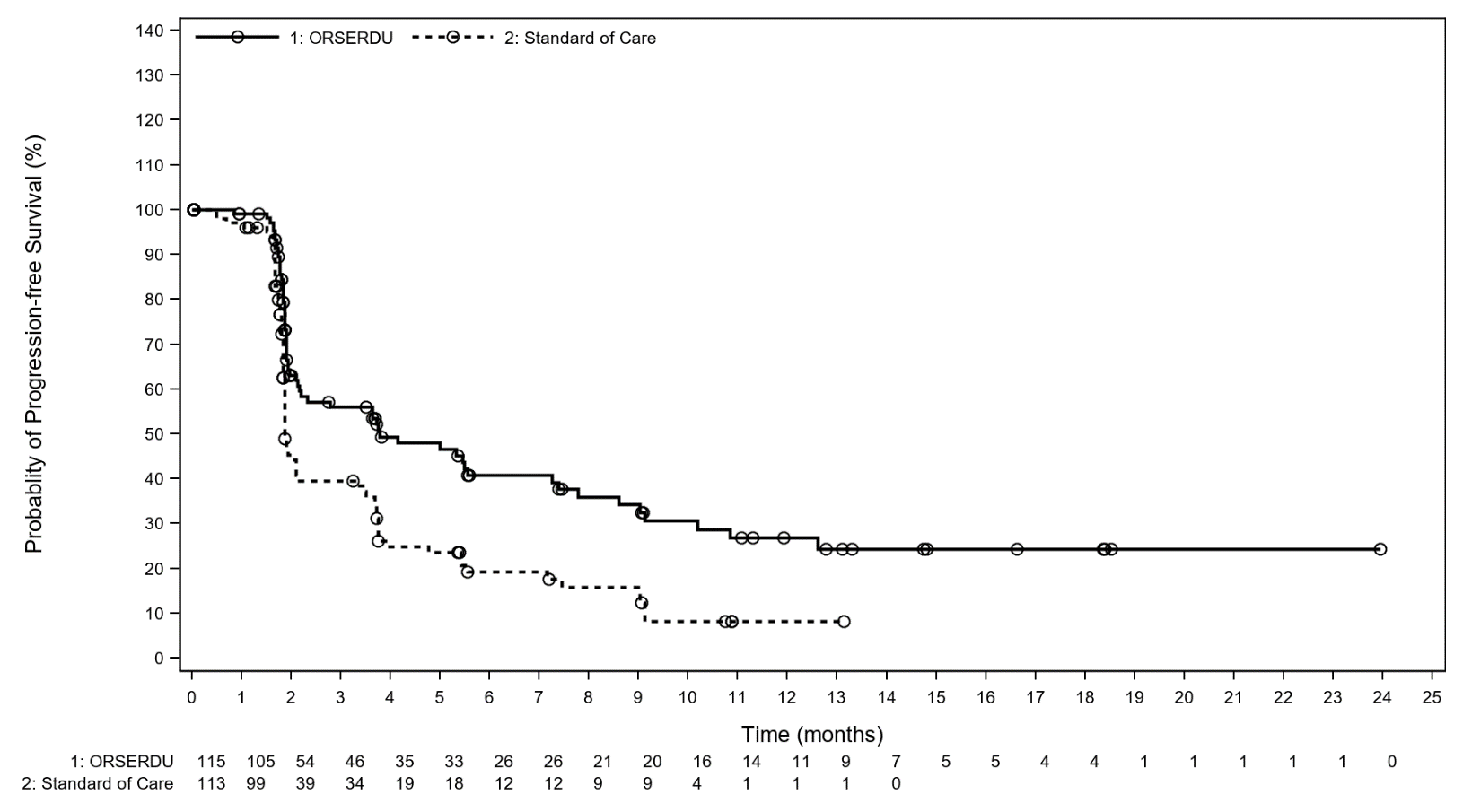
CI=intervall ta’ kunfidenza; *ESR1*=riċettur tal-estroġenu 1; PFS=sopravivenza mingħajr progressjoni.

\*Stima Kaplan-Meier; CI ta’ 95% ibbażat fuq il-metodu Brookmeyer-Crowley bl-użu ta’ trasformazzjoni lineari.

\*\* Minn mudell Cox ta’ periklu proporzjonali stratifikat skont it-trattament minn qabel b’fulvestrant (iva vs le), u metastasi vixxerali (iva vs le).

Id-dati meta waqfet tinġabar id-*data* huma 6 ta’ Settembru 2021 għal PFS u 2 ta’ Settembru 2022 għal OS.

**Figure 1: PFS f’pazjenti b’mutazzjoni ta’ *ESR1* (evalwata minn kumitat ta’ reviżjoni tal-immaġini** **blinded)**



Probabbiltà ta’ Sopravivenza mingħajr Progressjoni (%)

Żmien (xhur)

1: ORSERDU

2: Standard ta’ Kura

1: ORSERDU

2: Standard ta’ Kura

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b’ORSERDUf’kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.2).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-bijodisponibilità orali ta’ elacestrant hija madwar 10%. L-istat fiss jintlaħaq sa Jum 6 wara dożaġġ ta’ darba kuljum. Is-Cmax u l-AUC jiżdiedu ftit aktar milli b’rata proporzjonali mad-doża għal dożi ≥ 50 mg (forma ta’ melħ).

Assorbiment

Wara għoti orali, elacestrant ġie assorbit malajr, u laħaq is-Cmax fi żmien 1-4 sigħat. Il-medja ġeometrika tas-Cmax kienet 52.86 ng/mL (35.2% koeffiċjent ta’ varjazzjoni [CV%]) u l-AUCinf kienet 1566 ng\*h/mL (38.4% CV) wara l-għoti ta’ doża waħda ta’ 345 mg ta’ elacestrant mogħti mal-ikel. Fi stat fiss, il-konċentrazzjoni medjana [min, max] fil-plażma 4 sigħat wara d-doża (C4sigħat) u l-AUC huma mbassra li jkunu 108 ng/mL [27.5 – 351] u 2190 ng\*siegħa/mL [461 – 8470], rispettivament.

*L-effett tal-ikel*

L-għoti tal-pillola elacestrant ta’ 345 mg ma’ ikla b’ħafna xaħam u b’ħafna kaloriji żiedet is-Cmax u l-AUC b’40% u 20%,rispettivament, meta mqabbla mal-għoti fi stat sajjem. Meta l-pillola ngħatat flimkien ma’ ikla ħafifa, is-Cmax u l-AUC żdiedu b’mod simili, jiġifieri, bi 30 u 20%, rispettivament. It-teħid mal-ikel jista’ jnaqqas l-effetti avversi gastrointestinali.

*L-effett tat-trasportatur ta’ P-gp fuq Elacestrant*

Elacestrant huwa substrat ta’ P-gp. It-trasport jiġi saturat fid-dożaġġi ta’ 258 mg u 345 mg. Peress li m’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli meta dożaġġi aktar baxxi ta’ elacestrant ta’ 86 mg u 172 mg jingħataw flimkien ma’ inibitur ta’ P-gp, ma jistax jiġi eskluż li l-għoti flimkien ma’ inibitur ta’ P-gp jista’ jżid l-assorbiment b’dożaġġi aktar baxxi ta’ elacestrant.

Distribuzzjoni

L-irbit ta’ elacestrant mal-proteini tal-plażma huwa > 99% u huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni u mill-istat ta’ indeboliment tal-fwied. Elacestrant jippenetra l-barriera tad-demm tal-moħħ b’mod li jiddependi fuq id-doża. Wara l-għoti ta’ elacestrant darba kuljum għal 7 ijiem konsekuttivi, il-konċentrazzjonijiet medjani ta’ elacestrant fil-fluwidu ċerebrospinali kienu 0.0966 ng/mL u 0.155 ng/mL f’dożi ta’ 200 u 500 mg, rispettivament.

Abbażi ta’ analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, elacestrant huwa distribwit b’mod estensiv fit-tessuti b’volum apparenti ta’ distribuzzjoni periferali ta’ 5411 L. Il-volum apparenti ta’ distribuzzjoni ċentrali ta’ elacestrant fi stat fiss huwa 422 L.

Bijotrasformazzjoni

Elacestrant kien komponent minuri (< 10% tar-radjuattività fil-plażma) fil-plażma umana. 4-[2-(Ethylamino)ethyl]benzoic acid (EAEBA) glucuronide kien metabolit ewlieni fil-plażma umana (madwar 41% tar-radjuattività fil-plażma). Elacestrant huwa primarjament metabolizzat minn CYP3A4 b’kontribut żgħir potenzjali minn CYP2A6 u CYP2C9.

Eliminazzjoni

Il-half-life ta’ elacestrant hija mbassra li tkun ta’ madwar 30 siegħa. Wara doża waħda, it-tneħħija medja (% CV) ta’ elacestrant kienet 220.3 L/siegħa (38.4%). Fi stat fiss, it-tneħħija medja (% CV) ta’ elacestrant hija mbassra li tkun 186 L/siegħa (43.5%).

Wara doża orali waħda ta’ 345 mg elacestrant radjutikkettat, 81.5% tad-doża (il-maġġoranza bħala mhux mibdula) ġiet irkuprata fl-ippurgar u 7.53% (traċċa bħala mhux mibdula) ġiet irkuprata fl-awrina. It-tneħħija ta’ elacestrant mill-kliewi hija baxxa ħafna (≤ 2.3 mL/min) u ġie eliminat permezz ta’ metaboliżmu ossidattiv u eskrezzjoni mal-ippurgar.

Popolazzjonijiet speċjali

*Effett tal-età, il-piż u s-sess*

Minn analiżi tad-data farmakokinetika tal-popolazzjoni f’pazjenti bil-kanċer, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-piż tal-ġisem, l-età u s-sess.

*Indeboliment tal-fwied*

Il-valuri tas-Cmax u l-AUC kienu simili għall-individwi fil-grupp tal-indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh A) u dawk fil-grupp tal-funzjoni normali tal-fwied meta ngħatat doża waħda ta’ elacestrant 176 mg. Kien hemm żidiet sinifikanti fl-AUC0–t (76%) u l-AUC0–∞ (83%) fil-grupp tal-indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) meta mqabbel mal-grupp tal-funzjoni normali tal-fwied. Il-valuri tas-Cmax kienu simili bejn il-gruppi tal-indeboliment normali u l-indeboliment moderat.

Il-medja ġeometrika tal-half-life tal-eliminazzjoni (t1/2) wriet tendenza li tiżdied ma’ żieda fis-severità ta’ indeboliment tal-fwied. Elacestrant ma ġiex studjat f’individwi b’indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C).

Fis-simulazzjoni tal-immudellar PBPK ta’ elacestrant f’doża ta’ 345 mg, l-AUC u s-Cmax fi stat fiss kienu mbassra li jiżdiedu b’2.14 u 1.92 darbiet, rispettivament, f’individwi b’indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma’ pazjenti b’funzjoni normali tal-fwied.

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Elacestrant wera tossiċità akuta baxxa. Fi studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti f’firien u xadini, l-attività antiestroġenika ta’ elacestrant kienet responsabbli għall-effetti li dehru, b’mod partikolari fis-sistema riproduttiva tan-nisa, iżda wkoll f’organi oħra sensittivi għall-ormoni bħall-glandola mammarja, il-glandola pitwitarja u t-testikoli. Fix-xadini, ġew irrappurtati emesi sporadika u dijarea. Barra minn hekk, fi studji fit-tul (26 ġimgħa fil-firien u 39 ġimgħa fix-xadini cynomolgus), ġiet osservata żieda fil-vakuolazzjoni tal-epitelju mukosali tal-istonku mhux glandulari fil-firien u infiltrati ta’ makrofaġi vakwolati fil-musrana ż-żgħira ġew irrappurtati kemm fil-firien kif ukoll fix-xadini. Fix-xadini dan l-effett seħħ f’livell ta’ esponiment sistemiku ta’ madwar 70% tal-esponiment uman.

Elacestrant ma wera l-ebda effett potenzjalment tossiku fuq il-ġeni fit-test Ames, aberrazzjonijiet fil-kromosomi f’limfoċiti umani u fl-assaġġ tal-mikronukleu fil-firien.

Ma sarux studji fl-annimali dwar il-fertilità. Fi studji tal-effett tossiku minn dożi ripetuti kienu osservati effetti relatati mal-fertilità fis-sistema riproduttiva tan-nisa fil-firien u x-xadini. Dawn l-effetti seħħew taħt l-esponimenti umani bil-MRHD (doża massima rakkomandat, maximum recommended dose). Kien osservat ukoll tnaqqis fiċ-ċelloralità taċ-ċelloli Leydig fit-testikoli tal-firien f’livelli ta’ esponimenti 2.7 darbiet ogħla milli fil-bnedmin.

Fi studji dwar l-iżvilupp embrijo-fetali fil-firien, l-għoti orali ta’ elacestrant irriżulta f’tossiċità materna (telf fil-piż tal-ġisem, konsum baxx ta’ ikel, tnixxija vulvari ħamra) u żieda fir-riassorbimenti, żieda fit-telf ta’ wara l-impjantazzjoni, u tnaqqis fin-numru ta’ feti ħajjin u varjazzjonijiet tal-fetu u malformazzjonijiet taħt l-esponimenti umani bil-MRHD.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose [E460]

Silicified microcrystalline cellulose

Crospovidone [E1202]

Magnesium stearate [E470b]

Silicon dioxide kollojdali [E551]

Kisi b’rita

Opadry II 85F105080 Blue li jkun fih polyvinyl alcohol [E1203], Titanium dioxide [E171], macrogol [E1521], terra [E553b] u brilliant blue FCF aluminum lake [E133]

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

ORSERDU huwa ppakkjat f’folji tal-aluminju-aluminju ppakkjati f’kaxxa tal-kartun.

ORSERDU 86 mg pilloli miksija b’rita

Packs containing 28 pilloli miksija b’rita: 4 folji b’7 pilloli kull waħda

ORSERDU 345 mg pilloli miksija b’rita

Packs containing 28 pilloli miksija b’rita: 4 folji b’7 pilloli kull waħda

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

L-Olanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/23/1757/001

EU/1/23/1757/002

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta’ Settembru 2023

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANNESS II**

**A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

L-Olanda

Berlin Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KAXXA TAL-KARTUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ORSERDU 86 mg pilloli miksija b’rita

elacestrant

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha 86.3 mg elacestrant (bħala dihydrochloride)

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

28 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/23/1757/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

ORSERDU 86 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ORSERDU 86 mg pilloli miksija b’rita

elacestrant

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KAXXA TAL-KARTUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ORSERDU 345 mg pilloli miksija b’rita

elacestrant

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha 345 mg elacestrant (bħala dihydrochloride)

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

28 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/23/1757/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

ORSERDU 345 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ORSERDU 345 mg pilloli miksija b’rita.

elacestrant

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**ORSERDU 86** **mg pilloli miksija b’rita**

**ORSERDU 345 mg pilloli miksija b’rita**

elacestrant

Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista’ tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista’ jkollok. Ara t-tmiem ta’ sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu ORSERDU u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu ORSERDU

3. Kif għandek tieħu ORSERDU

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen ORSERDU

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu ORSERDU u għalxiex jintuża**

**X’inhu ORSERDU**

ORSERDU fih is-sustanza attiva elacestrant li tagħmel parti mill-grupp ta’ mediċini msejħa degradaturi selettivi tar-riċetturi tal-estroġenu.

**Għalxiex jintuża ORSERDU**

Din il-mediċina tintuża biex tittratta nisa wara l-menopawża u rġiel adulti li jkollhom tip speċifiku ta’ kanċer tas-sider li huwa avvanzat jew li nfirex għal partijiet oħra tal-ġisem (metastatiku). Tista’ tintuża biex tittratta kanċer tas-sider li huwa pożittiv għar-riċettur tal-estroġenu (ER, estrogen receptor), li jfisser li ċ-ċelloli tal-kanċer għandhom riċetturi għall-ormon estroġenu fuq il-wiċċ tagħhom, u li huwa negattiv għar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2 (HER2, human epidermal growth factor receptor 2), li jfisser li ċ-ċelloli tal-kanċer m’għandhomx dan ir-riċettur fuq il-wiċċ tagħhom, jew għandhom ammont żgħir biss tiegħu. ORSERDU jintuża bħala monoterapija (użat waħdu) f’pazjenti li l-kanċer tagħhom ma rrispondiex, jew li mar għall-agħar, wara mill-inqas linja waħda ta’ trattament ormonali inkluż inibitur ta’ CDK 4/6 u li għandhom ċerti bidliet (mutazzjonijiet) f’ġene msejħa *ESR1*.

It-tabib tiegħek se jeħodlok kampjun tad-demm, li se jiġi ttestjat għal dawn il-mutazzjonijiet ta’ *ESR1*. Riżultat pożittiv huwa meħtieġ għall-bidu tat-trattament b’ORSERDU.

**Kif jaħdem ORSERDU**

Ir-riċetturi tal-estroġenu huma grupp ta’ proteini li jinstabu ġewwa ċ-ċelloli. Dawn jiġu attivati meta l-ormon estroġenu jintrabat magħhom. Meta jintrabat ma’ dawn ir-riċetturi, l-estroġenu jista’ f’xi każijiet jistimula liċ-ċelloli tal-kanċer biex jikbru u jimmultiplikaw. ORSERDU fih is-sustanza attiva elacestrant li tintrabat mar-riċetturi tal-estroġenu fiċ-ċelloli tal-kanċer u twaqqafhom milli jaħdmu. Billi jimblokka u jeqred ir-riċetturi tal-estroġenu, ORSERDU jista’ jnaqqas it-tkabbir u t-tixrid tal-kanċer tas-sider u jgħin biex iċ-ċelloli tal-kanċer jinqatlu.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem ORSERDU jew għaliex inkitbitlek din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar, jew lill-infermier tiegħek.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu ORSERDU**

**Tużax ORSERDU jekk:**

- inti allerġiku għal elacestrant jew għal xi sustanza oħra ta’ din il‑mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu ORSERDU

1. jekk għandek xi mard tal-fwied (eżempji ta’ mard tal-fwied jinkludu ċirrożi (ċikatriċi tal-fwied), indeboliment tal-fwied jew suffejra kolestatika (lewn isfar tal-ġilda u tal-għajnejn minħabba tnaqqis fil-fluss tal-bili mill-fwied)). It-tabib tiegħek ser jimmonitorjak f’perjodi regolari u mill-qrib għal reazzjonijiet avversi.

Billi jkollok kanċer tas-sider avvanzat jista’ jkollok riskju akbar li tiżviluppa għoqiedi tad-demm fil-vini tiegħek (tip ta’ arterja tad-demm). Mhux magħruf jekk ORSERDU jżidx ukoll dan ir-riskju.

**Tfal u adolexxenti**

ORSERDU m’għandux jingħata lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

**Mediċini oħra u ORSERDU**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra. Dan minħabba li ORSERDU jista’ jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem ORSERDU.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

1. antibijotiċi għat-trattament ta’ infezzjonijiet minn batterju (bħal ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, rifampicin, telithromycin)
2. mediċina għal livell baxx ta’ sodium fid-demm (bħal conivaptan)
3. mediċini għat-trattament tad-dipressjoni (bħal nefazodone jew fluvoxamine)
4. mediċina għat-trattament tal-ansjetà u s-sintomi tal-astinenza mill-alkoħol (bħal tofisopam).
5. mediċini għat-trattament ta’ kanċers oħra (bħal crizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib, jew sotorasib)
6. mediċini għal pressjoni għolja jew uġigħ fis-sider (bħal bosentan, diltiazem jew verapamil)
7. mediċini għall‑infezzjonijiet ikkawżati minn fungus (bħal fluconazole, isavuconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, jew voriconazole)
8. mediċini għall‑infezzjoni tal‑HIV (bħal efavirenz, etravirine, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, jew telaprevir)
9. mediċini għat-trattament ta’ taħbit irregolari tal-qalb (bħal digoxin, dronedarone, jew quinidine)
10. mediċini użati fi trapjant tal-organi biex jiġi evitat ir-rifjut tal-organu (bħal cyclosporine)
11. mediċini biex jiġu evitati avvenimenti kardjovaskulari u għat-trattament ta’ livelli għoljin ta’ kolesterol (bħal rosuvastatin)
12. mediċini użati biex jiġu evitati l-aċċessjonijiet (bħal carbamazepine, cenobamate, phenobarbital, phenytoin, jew primidone)
13. mediċini għat-trattament tar-rimettar (bħal aprepitant)
14. mediċini erbali użati għat-trattament tad-dipressjoni li fihom St. John’s wort

**ORSERDU mal-ikel u x-xorb**

Tixrobx meraq tal-grapefruit jew tikolx grapefruit waqt it-trattament b’ORSERDU għax tista’ tbiddel l-ammont ta’ ORSERDU f’ġismek u żżid l-effetti sekondarji ta’ ORSERDU (ara sezzjoni 3 “Kif għandek tieħu ORSERDU”).

**Tqala, treddigħ u fertilità**

Din il-mediċina għandha tintuża biss f’nisa wara l-menopawża u fl-irġiel.

Tqala

ORSERDU jista’ jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. M’għandekx tieħu ORSERDU jekk inti tqila, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Jekk taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel użu din il-mediċina.

Jekk inti mara li tista’ toħroġ tqila, għandek tuża mezzi kontraċettivi effettivi waqt li tkun qed tirċievi t-trattament b’ORSERDU u għal ġimgħa wara t-tmiem tat-trattament b’ORSERDU. Staqsi lit-tabib tiegħek għal metodi xierqa. Jekk inti mara li tista’ toħroġ tqila, it-tabib tiegħek se jeskludi hemmx tqala eżistenti qabel ma jibdiek fuq it-trattament b’ORSERDU. Dan jista’ jinkludi li tagħmel test tat-tqala.

Treddigħ

It-treddigћ gћandu jieqaf waqt it-trattament b’ORSERDU u għal ġimgħa wara l-aħħar doża ta’ ORSERDU. Waqt it-trattament, it-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji potenzjali jekk tieħu ORSERDU waqt it-tqala jew it-treddigħ.

Fertilità

ORSERDU jista’ jnaqqas il-fertilità fin-nisa u fl-irġiel.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

ORSERDU m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Madankollu, peress li f’xi pazjenti li kienu qed jieħdu elacestrant ġew irrappurtati għeja, dgħufija, u diffikultà fl-irqad,il-pazjenti li jesperjenzaw dawk ir-reazzjonijiet avversi għandhom joqogħdu attenti meta jsuqu jew iħaddmu magni.

**3. Kif għandek tieħu ORSERDU**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

ORSERDU għandu jittieħed mal-ikel, biss evita l-grapefruit u l-meraq tal-grapefruit waqt it-trattament b’ORSERDU (ara sezzjoni 2 “ORSERDU mal-ikel u x-xorb”). Jekk ORSERDU jittieħed mal-ikel, dan jista’ jnaqqas id-dardir u r-rimettar.

Ħu d-doża tiegħek ta’ din il-mediċina bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum. Dan jgħinek tiftakar tieħu l-mediċina tiegħek.

Il-pilloli ta’ ORSERDU għandhom jinbelgħu sħaħ. M’għandhomx jintmagħdu, jitfarrku jew jinqasmu qabel ma jinbelgħu. Tiħux pillola li tkun miksura, maqsuma jew li jkollha xi ħsara oħra.

Id-doża rakkomandata ta’ ORSERDU hija 345 mg (pillola waħda ta’ 345 mg miksija b’rita) darba kuljum. It-tabib tiegħek jgħidlek eżattament kemm għandek tieħu pilloli. F’ċerti sitwazzjonijiet (jiġifieri f’każ ta’ problemi fil-fwied, effetti sekondarji, jew jekk qed tuża wkoll ċerti mediċini oħra, it-tabib tiegħek jista’ jagħtik istruzzjonijiet biex tieħu doża aktar baxxa ta’ ORSERDU, eż. 258 mg (3 pilloli ta' 86 mg) darba kuljum, 172 mg (2 pilloli ta’ 86 mg) darba kuljum, jew 86 mg (1 pillola ta’ 86 mg) darba kuljum.

**Jekk tieħu ORSERDU aktar milli suppost**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk taħseb li aċċidentalment ħadt aktar ORSERDU milli suppost. Hu jew hi se j/tiddeċiedi x’għandek tagħmel.

**Jekk tinsa tieħu ORSERDU**

Jekk tinsa tieħu doża ta' ORSERDU, ħudha malli tiftakar. Inti xorta tista’ tieħu doża li tkun insejt sa 6 sigħat wara l-ħin li suppost ħadtha. Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 sigħat jew jekk tirremetti wara li tieħu d-doża, aqbeż id-doża għal dak il-jum u ħu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu l-għada. M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal dik li tkun insejt tieħu.

**Jekk tieqaf tieħu ORSERDU**

Tiqafx tuża din il-mediċina mingħajr ma titkellem mat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Jekk it-trattament b’ORSERDU jitwaqqaf, il-kundizzjoni tiegħek tista’ tmur għall-agħar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin.

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

* Tnaqqis fl-aptit
* Tħossok imdardar (nawsja)
* Żieda fil-livelli tat-trigliċeridi u l-kolesterol fid-demm tiegħek
* Rimettar
* Għeja
* Indiġestjoni (dispepsja)
* Dijarea
* Tnaqqis fil-livelli tal-calcium fid-demm tiegħek
* Uġigħ fid-dahar
* Tnaqqis fil-livelli tal-kreatinina fid-demm tiegħek
* Uġigħ fil-ġogi (artralġja)
* Tnaqqis fil-livelli tas-sodium fid-demm tiegħek
* Stitikezza
* Uġigħ ta’ ras
* Fwawar
* Uġigħ addominali
* Livelli baxxi ta’ ċelluli ħomor tad-demm, kif imkejla fit-testijiet tad-demm (anemija)
* Tnaqqis fil-livelli tal-potassium fid-demm tiegħek
* Żieda fil-funzjoni tal-fwied, kif jirriżulta mit-testijiet tad-demm (żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase)

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

* Uġigħ fl-idejn jew fir-riġlejn (uġigħ fl-estremità)
* Dgħufija (astenja)
* Infezzjoni fil-partijiet tal-ġisem li jiġbru u jgħaddu l-awrina (infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina)
* Sogħla
* Qtugħ ta’ nifs (dispnea)
* Diffikultà biex torqod u ma tqumx waqt l-irqad (insomnja)
* Żieda fil-funzjoni tal-fwied, kif jirriżulta mit-testijiet tad-demm (Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm)
* Raxx
* Livelli baxxi ta’ limfoċiti (tip ta’ ċelloli bojod tad-demm), kif jirriżulta mit-testijiet tad-demm (Tnaqqas fl-għadd ta’ limfoċiti)
* Uġigħ fl-għadam
* Sturdament
* Uġigħ fis-sider relatat mal-muskoli u l-għadam fis-sider (Uġigħ muskoloskeletriku fis-sider)
* Infjammazzjoni tal-ħalq u tax-xufftejn (stomatite)
* Ħass ħażin (syncope)

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

* Riskju akbar ta’ għoqiedi tad-demm (tromboemboliżmu)
* Falliment tal-fwied (insuffiċjenza akuta tal-fwied)

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V.](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen ORSERDU**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-pakketti tal-folji wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi ħsara lill-ippakkjar jew jekk ikun hemm xi sinjali ta’ tbagħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih ORSERDU**

1. Is-sustanza attiva hi elacestrant.
2. Kull pillola ta’ ORSERDU 86 mg miksija b’rita fiha 86.3 mg elacestrant.
3. Kull pillola ta’ ORSERDU 345 mg miksija b’rita fiha 345 mg elacestrant
4. Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose [E460]

Microcrystalline cellulose ssiliċifikat

Crospovidone [E1202]

Magnesium stearate [E470b]

Silicon dioxide kollojdali [E551]

Kisi b’rita

Opadry II 85F105080 Blue li jkun fih polyvinyl alcohol [E1203], titanium dioxide [E171], macrogol [E1521], terra [E553b] u brilliant blue FCF aluminum lake [E133]

**Kif jidher ORSERDU u l-kontenut tal-pakkett**

ORSERDU huwa fornut bħala pilloli miksija b’rita f’folji tal-aluminju.

ORSERDU 86 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita minn blu sa blu ċar, bikonvessa, ta’ forma tonda, b’ME mnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq il-wiċċ tan-naħa l-oħra. Dijametru approssimattiv: 8.8 mm.

ORSERDU 345 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita minn blu sa blu ċar, bikonvessa, ta’ forma ovali, b’MH imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq il-wiċċ tan-naħa l-oħra. Daqs approssimattiv: 19.2 mm (tul), 10.8 mm (wisa’).

Kull pakkett fih 28 pillola miksija b’rita (4 folji b’7 pilloli kull waħda).

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Stemline Therapeutics B.V.   
Basisweg 10   
1043 AP Amsterdam   
L-Olanda

**Il-manifattur**

Stemline Therapeutics B.V.  
Basisweg 10   
1043 AP Amsterdam   
L-Olanda

jew

Berlin Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien ; България ;** **Danmark ; Eesti ;**  **Ελλάδα ; Hrvatska ; Ireland ; Ísland ;**  **Κύπρος ; Latvija ; Lietuva ;**  **Luxembourg/Luxemburg ;** **Magyarország ; Malta ; Nederland ;** **Norge ; Portugal ;**  **Slovenija ; Slovenská republika ;** **Suomi/Finland ; Sverige** Stemline Therapeutics B.V. Tel: +44 (0)800 047 8675 medicalinformation@menarinistemline.com |  |
| **Česká republika**  Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.  Tel: +420 267 199 333  [office@berlin-chemie.cz](mailto:office@berlin-chemie.cz" \t "_blank) | **Italia**  Menarini Stemline Italia S.r.l. Tel: +39 800776814  [medicalinformation@menarinistemline.com](mailto:medicalinformation@menarinistemline.com) |
| **Deutschland** Menarini Stemline Deutschland GmbH  Tel: +49 (0)800 0008974 medicalinformation@menarinistemline.com | **Österreich** Stemline Therapeutics B.V. Tel: +43 (0)800 297 649 [medicalinformation@menarinistemline.com](mailto:medicalinformation@menarinistemline.com) |
| **España**  Menarini Stemline España, S.L.U.  Tel: +34919490327 medicalinformation@menarinistemline.com | **Polska**  Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 566 21 00  [biuro@berlin-chemie.com](mailto:biuro@berlin-chemie.com" \t "_blank) |
| **France** Stemline Therapeutics B.V. Tél: +33 (0)800 991014 [medicalinformation@menarinistemline.com](mailto:medicalinformation@menarinistemline.com) | **România**  Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.  Tel: +40 21 232 34 32  [romania@berlin-chemie.com](mailto:romania@berlin-chemie.com) |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>.