

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORSERDU 86 mg comprimidos revestidos por película
ORSERDU 345 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ORSERDU 86 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dicloridrato de elacestrant equivalente a 86,3 mg de elacestrant.

ORSERDU 345 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dicloridrato de elacestrant equivalente a 345 mg de elacestrant.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido revestido por película

ORSERDU 86 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, de formato redondo, biconvexo, azul a azul claro, com ME gravado num lado e de face lisa no lado oposto. Diâmetro aproximado: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, de formato oval, biconvexo, azul a azul claro, com MH gravado num lado e de face lisa no lado oposto. Tamanho aproximado: 19,2 mm (comprimento), 10,8 mm (largura).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ORSERDU em monoterapia é indicado para o tratamento de mulheres pós-menopáusicas e homens com cancro da mama localmente avançado ou metastático, positivo para o recetor de estrogénio (ER-positivo), HER2-negativo, com uma mutação *ESR1* de ativação, com progressão da doença após, pelo menos, uma linha de terapêutica endócrina, incluindo um inibidor da CDK 4/6.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com ORSERDU deve ser iniciado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas.

Os doentes com cancro da mama avançado ER-positivo, HER2-negativo devem ser selecionados para o tratamento com ORSERDU com base na presença de uma mutação *ESR1* de ativação em amostras de plasma, utilizando um método de diagnóstico *in vitro* (IVD) com marcação CE, com o objetivo correspondente a que se destina. Se o IVD com marcação CE não estiver disponível, deverá avaliar-se a presença de uma mutação *ESR1* de ativação em amostras do plasma através de um teste de diagnóstico alternativo validado.

Posologia

A dose recomendada é de 345 mg (um comprimido revestido por película de 345 mg), uma vez por dia.

A dose diária máxima recomendada de ORSERDU é de 345 mg.

O tratamento deverá continuar desde que se observe um benefício clínico ou até ocorrer toxicidade intolerável.

Dose omissa

Se uma dose não for tomada, a mesma poderá ser tomada de imediato, no período de 6 horas após a hora à qual esta é geralmente tomada. Decorridas mais de 6 horas, a dose desse dia já não deve ser tomada. No dia seguinte, ORSERDU deve ser tomado à hora habitual.

Vómitos

Se o doente vomitar depois de tomar a dose de ORSERDU, o doente não deve tomar uma dose adicional nesse dia e deve retomar o regime posológico habitual no dia seguinte, à hora habitual.

Modificações da dose

As modificações da dose recomendadas para o elacestrant em doentes com reações adversas (ver secção 4.8) estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2:

Tabela 1: Redução da dose de ORSERDU em caso de reações adversas

Nível de dose de ORSERDU	Dose e regime	Número e dosagem dos comprimidos
Redução da dose	258 mg uma vez por dia	Três comprimidos de 86 mg

Se for necessária uma redução da dose inferior a 258 mg, uma vez por dia, descontinuar ORSERDU.

Tabela 2: Diretrizes para modificação da dose de ORSERDU em caso de reações adversas

Gravidade	Modificação da dose
Grau 2	Considerar interromper ORSERDU até à recuperação para Grau \leq 1 ou linha de base. Depois retomar ORSERDU com o mesmo nível de dose.
Grau 3	Interromper ORSERDU até à recuperação para Grau \leq 1 ou linha de base. A dose deve ser reduzida para 258 mg ao retomar-se a terapêutica. Se houver recorrência de toxicidade de Grau 3, interromper ORSERDU até à recuperação para Grau \leq 1 ou linha de base. A dose reduzida de 258 mg poderá ser reiniciada se, na opinião do médico assistente, o doente estiver a beneficiar do tratamento. Se houver recorrência de uma reação adversa de Grau 3 ou intolerável, descontinuar permanentemente ORSERDU.
Grau 4	Interromper ORSERDU até à recuperação para Grau \leq 1 ou linha de base. A dose deve ser reduzida para 258 mg ao retomar-se a terapêutica. Se houver recorrência de uma reação adversa de Grau 4 ou intolerável, descontinuar permanentemente ORSERDU.

Utilização de ORSERDU com inibidores da CYP3A4

Deve evitar-se a utilização concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP3A4, devendo considerar-se a utilização de um medicamento concomitante alternativo, sem ou com um potencial mínimo para inibir a CYP3A4.

Se for necessário utilizar um inibidor forte da CYP3A4, a dose de elacestrant deve ser reduzida para 86 mg, uma vez por dia, acompanhada de uma monitorização cuidadosa da tolerabilidade. Se for necessário utilizar um inibidor moderado da CYP3A4, a dose de elacestrant deve ser reduzida para 172 mg, uma vez por dia, acompanhada de uma monitorização cuidadosa da tolerabilidade. Poderá considerar-se uma redução subsequente da dose para 86 mg, uma vez por dia, com inibidores moderados da CYP3A4 com base na tolerabilidade.

Se o inibidor da CYP3A4 for descontinuado, a dose de elacestrant deve ser aumentada para a dose utilizada antes de se ter iniciado o inibidor da CYP3A4 (após 5 semividas do inibidor da CYP3A4) (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

Não são necessários ajustes posológicos com a coadministração de ORSERDU com inibidores ligeiros da CYP3A4 (ver secção 4.5).

Utilização de ORSERDU com indutores da CYP3A4

Deve evitar-se a utilização concomitante de indutores fortes ou moderados da CYP3A4, devendo considerar-se a utilização de um medicamento concomitante alternativo, sem ou com um potencial mínimo para induzir a CYP3A4.

Se for necessário utilizar um indutor forte ou moderado da CYP3A4 durante um curto período de tempo (i.e. ≤ 3 dias) ou de forma intermitente (i.e. períodos de tratamento ≤ 3 dias com um intervalo de, pelo menos, 2 semanas ou 1 semana + 5 semividas do indutor da CYP3A4, aquele que for mais longo), continue com o elacestrant sem aumentar a dose.

Não são necessários ajustes posológicos com a coadministração de ORSERDU com indutores ligeiros da CYP3A4 (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste posológico com base na idade do doente. Os dados disponíveis em doentes com ≥ 75 anos de idade são limitados (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não se recomenda qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (*Child-Pugh A*). Em doentes com compromisso hepático moderado (*Child-Pugh B*), a dose de ORSERDU deve ser reduzida para 258 mg. O elacestrant não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (*Child-Pugh C*), por conseguinte, não pode ser feita qualquer recomendação posológica em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em indivíduos com compromisso renal. O elacestrant não foi estudado em doentes com compromisso renal grave, por conseguinte, não pode ser feita qualquer recomendação posológica em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de ORSERDU em crianças desde o nascimento até aos 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

ORSERDU é para utilização por via oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros. Não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de serem engolidos. Os doentes devem tomar a sua dose de ORSERDU todos os dias, aproximadamente, à mesma hora. ORSERDU deve ser administrado com uma refeição ligeira. A administração com alimentos poderá também reduzir as náuseas e os vómitos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso hepático

ORSERDU é metabolizado pelo fígado e o compromisso da função hepática pode aumentar o risco de reações adversas. Por conseguinte, ORSERDU deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático e estes devem ser monitorizados com cuidado e regularmente para despistar reações adversas. A administração de elacestrant deve ser feita com precaução com uma dose de 258 mg, uma vez por dia, em doentes com compromisso hepático moderado (ver secção 4.2). Na ausência de dados clínicos, o elacestrant não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 4.2).

Utilização concomitante com inibidores da CYP3A4

Deve evitar-se a administração concomitante de ORSERDU com inibidores fortes da CYP3A4, incluindo, mas não limitados à claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol, assim como o consumo de toranja ou de sumo de toranja. Deve considerar-se um medicamento concomitante alternativo, sem ou com um potencial mínimo para inibir a CYP3A4. Se não for possível evitar a utilização de um inibidor forte da CYP3A4, deve proceder-se a um ajuste da dose de ORSERDU (ver secções 4.2 e 4.5).

Deve evitar-se a administração concomitante de ORSERDU com um inibidor moderado da CYP3A4, incluindo, mas não limitado ao aprepitant, ciprofloxacina, conivaptan, crizotinib, ciclosporina, diltiazem, dronedarona, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, sumo de toranja, imatinib, isavuconazol, tofisopam e verapamil. Deve considerar-se um medicamento concomitante alternativo, sem ou com um potencial mínimo para inibir a CYP3A4. Se não for possível evitar a utilização de um inibidor moderado da CYP3A4, deve proceder-se a um ajuste da dose de ORSERDU (ver secções 4.2 e 4.5).

Utilização concomitante com indutores da CYP3A4

Deve evitar-se a administração concomitante de ORSERDU com indutores fortes da CYP3A4, incluindo, mas não limitado à fenitoína, rifampicina, carbamazepina e hipericão (*Hypericum perforatum*). Deve considerar-se um medicamento concomitante alternativo, sem ou com um potencial mínimo para induzir a CYP3A4. Se não for possível evitar a utilização de um indutor forte da CYP3A4, deve proceder-se a um ajuste da dose de ORSERDU (ver secções 4.2 e 4.5).

Deve evitar-se a administração concomitante de ORSERDU com indutores moderados da CYP3A4, incluindo, mas não limitado ao bosentano, cenobamato, dabrafenib, efavirenz, etravirina, lorlatinib, fenobarbital, primidona e sotorasib. Deve considerar-se um medicamento concomitante alternativo, sem ou com um potencial mínimo para induzir a CYP3A4. Se não for possível evitar a utilização de um indutor moderado da CYP3A4, deve proceder-se a um ajuste da dose de ORSERDU (ver secções 4.2 e 4.5).

Acontecimentos tromboembólicos

É frequente observarem-se acontecimentos tromboembólicos em doentes com cancro da mama avançado e os mesmos foram observados em estudos clínicos com ORSERDU (ver secção 4.8). Isto deve ser tido em consideração ao prescrever ORSERDU a doentes de risco.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

ORSERDU é metabolizado principalmente pela CYP3A4 e é um substrato do polipeptídeo de transporte de aniões orgânicos 2B1 (*Organic Anion Transporting Polypeptide 2B1* - OATP2B1). ORSERDU é um inibidor dos transportadores de efluxo - glicoproteína P (gp-P) e proteína de resistência do cancro da mama (*Breast Cancer Resistance Protein* - BCRP).

Efeito de outros medicamentos sobre ORSERDU

Inibidores da CYP3A4

A coadministração do inibidor forte da CYP3A4, itraconazol (200 mg, uma vez por dia, durante 7 dias) com ORSERDU (172 mg, uma vez por dia, durante 7 dias) aumentou a exposição plasmática (AUC_{inf}) e a concentração máxima (C_{max}) do elacestrant 5,3 e 4,4 vezes, respetivamente, em indivíduos saudáveis.

As simulações farmacocinéticas de base fisiológica (*physiologically based pharmacokinetic* - PBPK) em doentes com cancro sugeriram que a administração concomitante de doses diárias múltiplas de 345 mg de elacestrant e de 200 mg de itraconazol poderão aumentar a AUC e a C_{max} do elacestrant no estado estacionário, em 5,5 e 3,9 vezes, respetivamente, o que poderá aumentar o risco de reações adversas.

As simulações da PBPK em doentes com cancro sugeriram que a administração concomitante de doses diárias múltiplas de 345 mg de elacestrant com inibidores moderados da CYP3A4 poderá aumentar a AUC e a C_{max} do elacestrant no estado estacionário, em 2,3 e 1,9 vezes, respetivamente, com fluconazol (200 mg, uma vez por dia) e 3,9 e 3,0 vezes, respetivamente, com eritromicina (500 mg quatro vezes por dia), o que poderá aumentar o risco de reações adversas.

Indutores da CYP3A4

A coadministração do indutor forte da CYP3A4, rifampicina (600 mg, uma vez por dia, durante 7 dias) com uma dose única de 345 mg de ORSERDU diminuiu a exposição plasmática (AUC_{inf}) e a concentração máxima (C_{max}) do elacestrant em indivíduos saudáveis em 86 % e 73 %, respetivamente, o que poderá diminuir a atividade do elacestrant.

As simulações da PBPK em doentes com cancro sugeriram que a administração concomitante de doses diárias múltiplas de 345 mg de elacestrant com 600 mg de rifampicina poderá diminuir a AUC e a C_{max} do elacestrant no estado estacionário, em 84% e 77%, respetivamente, o que poderá diminuir a atividade do elacestrant.

As simulações da PBPK em doentes com cancro sugeriram que a administração concomitante de doses diárias múltiplas de 345 mg de elacestrant com o indutor moderado da CYP3A4, efavirenz (600 mg), poderá diminuir a AUC e a C_{max} do elacestrant no estado estacionário, em 57 % e 52 %, respetivamente, o que poderá diminuir a atividade do elacestrant.

Inibidores do OATP2B1

O elacestrant é um substrato do OATP2B1 *in vitro*. Dado não ser possível excluir que a coadministração dos inibidores do OATP2B1 poderão aumentar a exposição do elacestrant, o que por sua vez poderá aumentar o risco de reações adversas, recomenda-se precaução em caso de utilização concomitante de ORSERDU com inibidores do OATP2B1.

Efeito de ORSERDU sobre outros medicamentos

Substratos da gp-P

A coadministração de ORSERDU (345 mg, dose única) com digoxina (0,5 mg, dose única) aumentou a exposição da digoxina em 27 % em relação à C_{max} e 13 % em relação à AUC. A administração da digoxina deve ser monitorizada e a sua dose reduzida, conforme necessário.

A utilização concomitante de ORSERDU com outros substratos da gp-P poderá aumentar as suas concentrações, o que poderá aumentar as reações adversas associadas aos substratos da gp-P. A dose dos substratos da gp-P coadministrados deve ser reduzida **de acordo com o seu Resumo das Características do Medicamento**.

Substratos da BCRP

A coadministração de ORSERDU (345 mg, dose única) com rosuvastatina (20 mg, dose única) aumentou a exposição da rosuvastatina em 45 % em relação à C_{max} e 23 % em relação à AUC. A administração da rosuvastatina deve ser monitorizada e a sua dose reduzida, conforme necessário.

A utilização concomitante de ORSERDU com outros substratos da BCRP poderá aumentar as suas concentrações, o que poderá aumentar as reações adversas associadas aos substratos da BCRP. A dose dos substratos da BCRP coadministrados deve ser reduzida **de acordo com o seu Resumo das Características do Medicamento**.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção nos homens e nas mulheres

ORSERDU não deve ser utilizado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos. Com base no mecanismo de ação do elacestrant e em resultados dos estudos de toxicidade reprodutiva em animais, ORSERDU pode causar lesões no feto quando administrado a mulheres grávidas. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizarem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com ORSERDU e durante uma semana após a última dose.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de elacestrant em mulheres grávidas é inexistente. O estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). ORSERDU não deve ser utilizado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Deve verificar-se o estado de gravidez das mulheres com potencial para engravidar antes de iniciarem o tratamento com ORSERDU. Se ocorrer uma gravidez durante a toma de ORSERDU, a doente tem de ser informada do potencial risco para o feto e o potencial risco de aborto.

Amamentação

Desconhece-se se o elacestrant/metabolitos são excretados no leite humano. Dado o potencial para reações adversas graves no bebé amamentado, recomenda-se que as mulheres lactantes não amamentem durante o tratamento com ORSERDU e durante uma semana após a última dose de ORSERDU.

Fertilidade

Com base nos resultados de estudos em animais (ver secção 5.3) e no seu mecanismo de ação, ORSERDU poderá comprometer a fertilidade nas mulheres e nos homens com potencial reprodutivo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ORSERDU sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, dado que a fadiga, a astenia e a insónia foram notificadas em alguns doentes a tomar elacestrant (ver secção 4.8), os doentes com estas reações adversas deverão proceder com precaução ao conduzir ou ao utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) com ORSERDU foram náuseas, aumento dos triglicéridos, aumento do colesterol, vômitos, fadiga, dispepsia, diarreia, diminuição do cálcio, lombalgia, aumento da creatinina, artralgia, diminuição do sódio, obstipação, cefaleias, afrontamentos, dor abdominal, anemia, diminuição do potássio e aumento da alanina aminotransferase. As reações adversas de Grau ≥ 3 ($\geq 2\%$) mais frequentes com o elacestrant foram náuseas (2,7%), aumento da AST (2,7%), aumento da ALT (2,3%), anemia (2%), lombalgia (2%) e dor óssea (2%).

As reações adversas graves notificadas em $\geq 1\%$ dos doentes incluíram náuseas, dispneia e tromboembolismo (venoso).

As reações adversas que levaram à descontinuação em $\geq 1\%$ dos doentes incluíram náuseas e diminuição do apetite.

As reações adversas que levaram a uma redução da dose em $\geq 1\%$ dos doentes incluíram náuseas.

As reações adversas que levaram a uma interrupção da dose em $\geq 1\%$ dos doentes foram náuseas, dor abdominal, aumento da alanina aminotransferase, vômitos, erupção cutânea, dor óssea, diminuição do apetite, aumento da aspartato aminotransferase e diarreia.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas descritas na lista abaixo refletem a exposição de 301 doentes com cancro da mama ao elacestrant, em três estudos sem ocultação (RAD1901-105, RAD1901-106 e RAD1901-308), nos quais os doentes receberam 400 mg de elacestrant, uma vez por dia, como agente único. As frequências das reações adversas baseiam-se nas frequências dos acontecimentos adversos devidos a todas as causas identificados em doentes expostos ao elacestrant com a dose recomendada para a indicação alvo, enquanto que as frequências das alterações nos parâmetros laboratoriais baseiam-se no agravamento desde o início do estudo em, pelo menos, 1 grau e em desvios \geq grau 3. A duração mediana do tratamento foi de 85 dias (intervalo de 5 a 1288).

As frequências das reações adversas obtidas nos ensaios clínicos baseiam-se nas frequências dos acontecimentos adversos devidos a todas as causas, quando uma proporção dos acontecimentos em relação a uma reação adversa poderá ser devida a outras causas que não o fármaco, tais como a doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas.

A convenção seguinte é utilizada para a classificação da frequência de uma reação adversa medicamentosa (RAM) e baseia-se nas diretrizes do Conselho para as Organizações Internacionais das Ciências Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS*): muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$); desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3. Reações adversas em doentes tratados com 345 mg de elacestrant em monoterapia no cancro da mama metastático

	Elacestrant N = 301	
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção do trato urinário
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia
	Frequentes	Diminuição da contagem de linfócitos
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónias
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Tonturas, Síncope
Vasculopatias	Muito frequentes	Afrontamentos*
	Pouco frequentes	Tromboembolismo (venoso)*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia, tosse*
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, dor abdominal*, dispepsia*
	Frequentes	Estomatite
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Insuficiência hepática aguda
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia, lombalgia
	Frequentes	Dor nas extremidades, dor musculoesquelética no peito *, dor óssea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga
	Frequentes	Astenia
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da aspartato aminotransferase, aumento dos triglicéridos, aumento do colesterol, aumento da alanina aminotransferase, diminuição do cálcio, aumento da creatinina, diminuição do sódio, diminuição do potássio
	Frequentes	Aumento da fosfatase alcalina no sangue

*A incidência representa um agrupamento de termos semelhantes.

As RAM estão listadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência decrescente.

Descrição de reações adversas selecionadas

Náuseas

Foram notificadas náuseas em 35 % dos doentes. Foram notificados acontecimentos de náuseas de Grau 3-4 em 2,5 % dos doentes. As náuseas foram geralmente notificadas cedo, com um tempo mediano de 14 dias (intervalo: 1 a 490 dias) até à primeira ocorrência. As náuseas ocorreram com maior frequência no primeiro ciclo e do ciclo 2 em diante, a incidência das náuseas foi geralmente inferior nos ciclos subsequentes (i.e., ao longo do tempo). Foi prescrito tratamento profilático para as náuseas a 12 (5 %) participantes no braço do elacestrant e 28 (11,8 %) receberam um antiemético para o tratamento das náuseas durante o período de tratamento em curso.

Idosos

No estudo RAD1901-308, 104 doentes que receberam elacestrant tinham ≥ 65 anos e 40 doentes tinham ≥ 75 anos. Foram notificadas doenças gastrointestinais com maior frequência em doentes com ≥ 75 anos de idade. A monitorização das reações adversas emergentes do tratamento, pelo médico assistente, deverá ter em consideração a idade do doente, assim como as comorbilidades, ao selecionar as intervenções personalizadas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A dose mais elevada de ORSERDU administrada nos estudos clínicos foi de 1000 mg por dia. As reações adversas medicamentosas notificadas como estando associadas a doses mais elevadas do que a dose recomendada foram consistentes com o perfil de segurança estabelecido (ver secção 4.8). A frequência e gravidade das doenças gastrointestinais (dor abdominal, náuseas, dispepsia e vômitos) pareceram estar relacionadas com a dose. Não se conhece um antídoto para uma sobredosagem com ORSERDU. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e o tratamento da sobredosagem deve consistir em tratamento de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica endócrina, anti-estrogénios, código ATC: L02BA04

Mecanismo de ação

O elacestrant, um composto tetra-hidronaftaleno, é um potente antagonista e degradador seletivo do recetor- α do estrogénio (ER α), ativo por via oral.

Efeitos farmacodinâmicos

O elacestrant inibe o crescimento, dependente e independente de estradiol, das células do cancro da mama ER α -positivo, incluindo modelos com mutações no gene do recetor 1 do estrogénio (*ESR1*). O elacestrant apresentou uma atividade antitumoral potente em modelos com xenoinxertos derivados de doentes anteriormente expostos a terapêuticas endócrinas múltiplas, com mutações nos genes *ESR1* ou *ESR1* do tipo selvagem no domínio de ligação do ligando.

Nos doentes com cancro da mama avançado ER+, com uma mediana de 2,5 linhas anteriores de terapêutica endócrina, que receberam doses de 400 mg de dicloridrato de elacestrant (345 mg de elacestrant) por dia, a redução mediana de captação de 16 α -18F-fluoro-17 β -estradiol (FES) tumoral entre o início do estudo e o Dia 14 foi de 88,7 %, demonstrando uma redução da disponibilidade de ER e da atividade antitumoral, medidas por FES-PET/CT em doentes com terapêuticas endócrinas anteriores.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de ORSERDU em doentes com cancro da mama avançado ER+/HER2-, após uma terapêutica endócrina anterior em associação com um inibidor das CDK4/6, foi avaliada no RAD1901-308, um ensaio multicêntrico, aleatorizado, sem ocultação, controlado com ativo, que comparou ORSERDU com os cuidados padrão (fulvestrant em doentes que tinham recebido anteriormente inibidores da aromatase no enquadramento metastático ou inibidores da aromatase em doentes que receberam fulvestrant no enquadramento metastático). Os doentes elegíveis incluíam mulheres pós-menopáusicas e homens cuja doença tinha recidivado ou progredido com, pelo menos, 1 e não mais do que 2 linhas anteriores de terapêutica endócrina. Todos os doentes tinham de apresentar um índice de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1 e lesões avaliáveis de acordo com os Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - (RECIST), versão 1.1, i.e., doença mensurável ou apenas doença

óssea com lesões avaliáveis. A terapêutica endócrina anterior tinha de ter incluído uma associação com terapêutica com um inibidor das CDK4/6 e não mais do que 1 linha anterior de quimioterapia citotóxica para o cancro da mama metastático. Os doentes tinham de ser candidatos apropriados para a monoterapia endócrina. Os doentes que apresentassem doença visceral metastática sintomática, doentes com comorbilidade cardíaca e doentes com compromisso hepático grave eram excluídos.

Foram aleatorizados no total 478 doentes numa razão de 1:1 para a administração diária oral de 400 mg de dicloridrato de elacestrant (345 mg de elacestrant) ou cuidados padrão (239 a receber elacestrant e 239 com cuidados padrão), incluindo um total de 228 doentes (47,7 %) com mutações *ESR1* no início do estudo (115 doentes a receber elacestrant e 113 doentes com cuidados padrão). Entre os 239 doentes aleatorizados para o braço dos cuidados padrão, 166 receberam fulvestrant e 73 receberam um inibidor da aromatase que incluiu o anastrozol, letrozol ou exemestano. A aleatorização foi estratificada em função do estado das mutações *ESR1* (*ESR1*-mut vs. *ESR1*-mut-nd [não deteção de mutações *ESR1*]), tratamento anterior com fulvestrant (sim vs. não) e metástases viscerais (sim vs. não). O estado mutacional do *ESR1* foi determinado através do ácido desoxirribonucleico tumoral circulante (ctDNA) no sangue utilizando o ensaio Guardant360 CDx e estava limitado a mutações *ESR1* sem sentido (*missense*) no domínio de ligação do ligando (entre os codões 310 ao 547).

A idade mediana dos doentes (*ORSERDU* vs. cuidados padrão) no início do estudo era de 63,0 anos (intervalo de 24-89) vs. 63,0 (intervalo de 32-83) e 45,0 % tinham mais de 65 (43,5 vs. 46,4). A maior parte dos doentes eram mulheres (97,5 % vs. 99,6 %) e a maior parte dos doentes eram caucasianos (88,4 % vs. 87,2 %), seguidos de asiáticos (8,4 % vs. 8,2 %), negros ou afro-americanos (2,6 % vs. 4,1 %) e outros/desconhecido (0,5 % vs. 0,5 %). O índice de desempenho do ECOG no início do estudo era 0 (59,8 % vs. 56,5 %), 1 (40,2 % vs. 43,1 %) ou > 1 (0 % vs. 0,4 %). A demografia dos doentes em relação àqueles com tumores com a mutação *ESR1*, era geralmente representativa da população do estudo mais lata. A duração mediana da exposição a *ORSERDU* foi de 2,8 meses (intervalo: 0,4 a 24,8).

O parâmetro de avaliação primário da eficácia era a sobrevida livre de progressão (*progression-free survival* - PFS), conforme avaliada por uma comissão de revisão independente (*Independent Review Committee* - IRC) em todos os doentes, i.e., incluindo doentes com uma mutação *ESR1* e em doentes com mutações *ESR1*. Observou-se um benefício da PFS estatisticamente significativo em todos os doentes com uma PFS mediana de 2,79 meses no braço de *ORSERDU* em comparação com 1,91 meses no braço dos cuidados padrão (RR = 0,70; IC 95 %: 0,55; 0,88). Os resultados da eficácia estão apresentados na Tabela 4 e na Figura 1 para os doentes com mutações *ESR1*.

Tabela 4: Resultados da eficácia entre os doentes com mutações *ESR1* (avaliadas por uma comissão de revisão da imagiologia em ocultação)

	ORSERDU	Padrão de cuidados
Sobrevida livre de progressão (PFS)	N = 115	N = 113
Número de acontecimentos de PFS, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Mediana dos meses de PFS* (IC 95 %)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Razão de risco** (IC 95 %)	0,546 (0,387; 0,768)	
valor de <i>p</i> (log-rank estratificado)	0,0005	
Sobrevida global (<i>overall survival</i> - OS)	N = 115	N = 113
Número de acontecimentos de OS, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Mediana dos meses de OS* (IC 95 %)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)

	ORSERDU	Padrão de cuidados
Razão de risco** (IC 95 %)	0,903 (0,629; 1,298)	

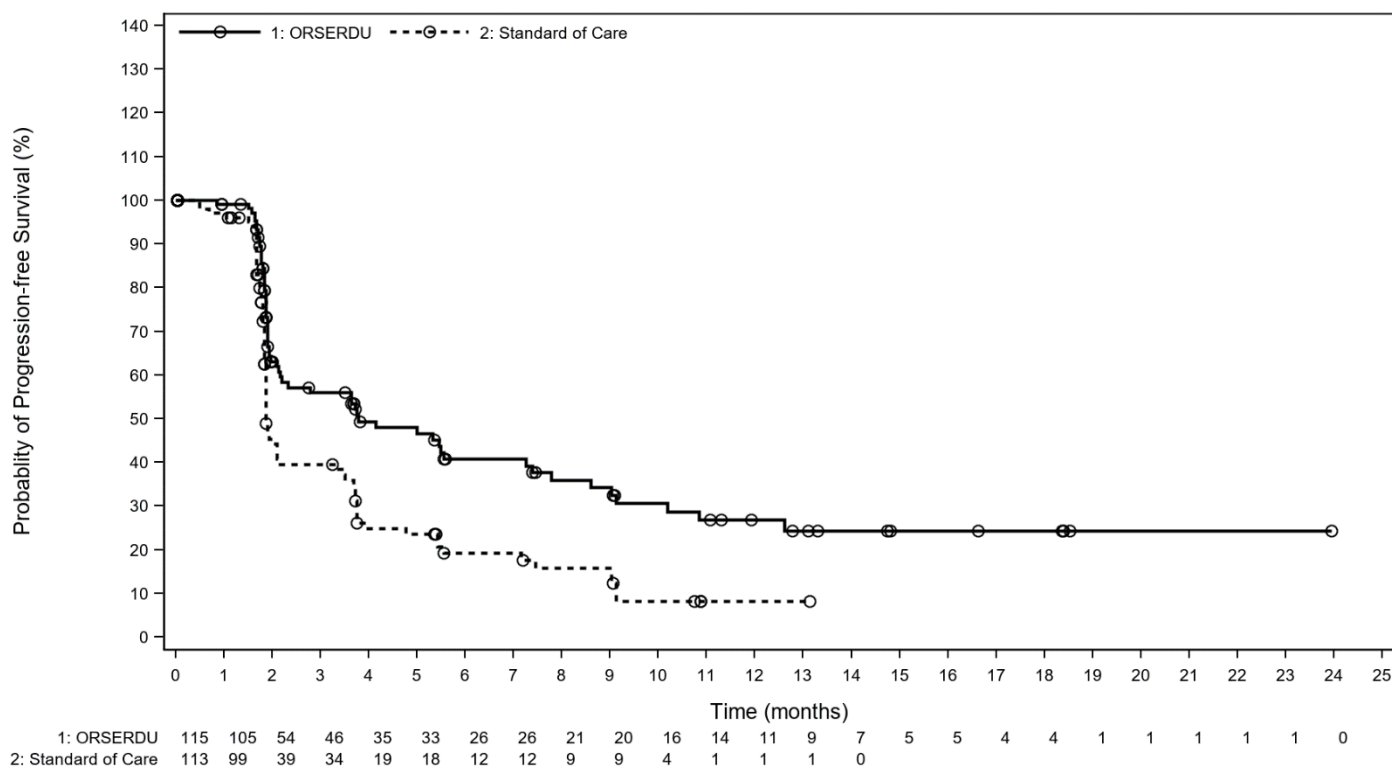
IC = intervalo de confiança; *ESRI* = recetor de estrogénio 1; PFS = sobrevida livre de progressão.

*Estimativa de Kaplan-Meier; IC 95 % com base no método de Brookmeyer-Crowley utilizando uma transformação linear.

**De um modelo de Cox de riscos proporcionais estratificado por tratamento anterior com fulvestrant (sim vs. não) e metástases viscerais (sim vs. não).

As datas de corte de dados são 6 de setembro de 2021 para a PFS e 2 de setembro de 2022 para a OS.

Figura 1: PFS em doentes com uma mutação *ESRI* (avaliada por uma comissão de revisão de imagiologia em ocultação)



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ORSERDU em todos os subconjuntos da população pediátrica no cancro da mama (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade oral do elacestrant é de, aproximadamente, 10 %. O estado estacionário é alcançado no Dia 6 após a administração da dose uma vez por dia. A C_{max} e a AUC aumentam ligeiramente mais do que de forma proporcional à dose para doses ≥ 50 mg (na forma de sal).

Absorção

Após a administração oral, o elacestrant foi rapidamente absorvido, atingindo a C_{max} no período de 1-4 horas. A média geométrica da C_{max} foi de 52,86 ng/ml (35,2 % coeficiente de variação [CV%]) e a AUC_{inf} foi de 1566 ng*h/ml (38,4% CV) após a administração de uma dose única de 345 mg de elacestrant em condições pós-prandiais. Prevê-se que a concentração plasmática mediana [min, max] 4 horas após a dose (C_{4h}) e a AUC, no estado estacionário, sejam de 108 ng/ml [27,5 – 351] e 2190 ng*h/ml [461 – 8470], respetivamente.

Efeito dos alimentos

A administração de um comprimido de 345 mg de elacestrant com uma refeição com um elevado teor de gorduras e valor calórico aumentou a C_{max} e a AUC em 40 % e 20 %, respetivamente, em comparação com a administração em jejum. Quando o comprimido foi coadministrado com uma refeição ligeira, a C_{max} e a AUC aumentaram de forma semelhante, i.e., 30 % e 20 %, respetivamente. A ingestão com alimentos poderá reduzir os efeitos adversos gastrointestinais.

Distribuição

A ligação do elacestrant às proteínas do plasma é > 99 % e é independente da concentração e do estado de compromisso hepático. O elacestrant penetra a barreira hemato-encefálica de forma dependente da dose. Após a administração de elacestrant, uma vez por dia, durante 7 dias consecutivos, as concentrações medianas de elacestrant no líquido cefalorraquidiano foram de 0,0966 ng/ml e 0,155 ng/ml nas doses de 200 e 500 mg, respetivamente.

Com base na análise farmacocinética da população, o elacestrant é extensivamente distribuído nos tecidos com um volume de distribuição periférico aparente de 5411 l. O volume de distribuição central aparente do elacestrant no estado estacionário é de 422 l.

Biotransformação

O elacestrant foi um componente menor (< 10 % de radioatividade plasmática) no plasma humano. O glucoronido do ácido benzoico 4-[2-(etilamino)etil] (EAEBA) constituiu um metabolito importante no plasma humano (cerca de 41 % de radioatividade no plasma). O elacestrant é primariamente metabolizado pela CYP3A4 com uma pequena contribuição potencial da CYP2A6 e CYP2C9.

Eliminação

Prevê-se que a semivida do elacestrant seja de, aproximadamente, 30 horas. Após uma dose única, a depuração (% CV) média do elacestrant foi de 220,3 l/h (38,4 %). Prevê-se que a depuração (% CV) média do elacestrant no estado estacionário seja de 186 l/h (43,5 %).

Após uma dose oral única de 345 mg de elacestrant marcado radioativamente, 81,5 % (a maior parte na forma inalterada) foi recuperado nas fezes e 7,53 % (vestígio na forma inalterada) foi recuperado na urina. A depuração renal do elacestrant é muito baixa ($\leq 2,3$ ml/min), tendo sido eliminado por metabolismo oxidativo e por excreção fecal.

Populações especiais

Efeito da idade, peso e sexo

Com base nos dados das análises da farmacocinética da população em doentes com cancro, não se justifica um ajuste da dose com base no peso corporal, idade e sexo.

Compromisso hepático

Os valores da C_{max} e da AUC foram semelhantes entre os indivíduos no grupo com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) e no grupo com função hepática normal após a administração de uma dose única de 176 mg de elacestrant. Observaram-se aumentos significativos da AUC_{0-t} (76 %) e da $AUC_{0-\infty}$ (83 %) no grupo do compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) em comparação com o grupo com função hepática normal. Os valores da C_{max} foram semelhantes entre os grupos com função normal e compromisso moderado.

A média geométrica da semivida de eliminação ($t_{1/2}$) mostrou uma tendência para aumentar com o aumento da gravidade do compromisso hepático. O elacestrant não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave (Child-Pugh C).

Em modelos de simulação de PBPK do elacestrant com 345 mg, foi previsto um aumento da AUC e da C_{max} no estado estacionário de 2,14 e 1,92 vezes, respectivamente, em indivíduos com compromisso hepático moderado em comparação com os doentes com função hepática normal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O elacestrant apresentou uma toxicidade aguda baixa. Nos estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos e em macacos, a atividade antiestrogénica do elacestrant foi responsável pelos efeitos observados, em particular, no sistema reprodutivo das fêmeas, mas também noutros órgãos sensíveis a hormonas, tais como as glândulas mamárias, a pituitária e os testículos. Registou-se emese e diarreia esporádicas no macaco. Além disso, em estudos a longo prazo (26 semanas no rato e 39 semanas em macacos cynomolgus), registou-se um aumento na formação de vacúolos no epitélio da mucosa do estômago não glandular no rato e infiltrados de macrófagos vacuolados no intestino delgado, tanto no rato como no macaco. No macaco, este efeito ocorreu com um nível de exposição sistémica de cerca de 70 % em comparação com o da exposição humana.

O elacestrant não mostrou qualquer potencial genotóxico no teste de Ames, em aberrações cromossomais em linfócitos humanos e no ensaio do micronúcleo em ratos.

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais. Em estudos de toxicidade de doses repetidas observaram-se efeitos relacionados com a fertilidade no aparelho reprodutor feminino do rato e do macaco; estes efeitos ocorreram abaixo das exposições humanas com a dose máxima recomendada em humanos (*maximum recommended human dose* - MRHD). Também se observou uma diminuição na celularidade das células de Leydig nos testículos do rato, com níveis de exposição 2,7 vezes mais elevados do que no ser humano.

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal no rato, a administração por via oral de elacestrant resultou em toxicidade materna (perda de peso corporal, baixo consumo de alimentos, corrimento vermelho da vulva) e aumento das reabsorções, aumento da perda pós-implantação e redução do número de fetos vivos e de variações e malformações do feto abaixo das exposições no ser humano com a MHRD.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina [E460]
Celulose microcristalina silicificada
Crospovidona [E1202]
Estearato de magnésio [E470b]
Dióxido de silício coloidal [E551]

Película de revestimento

Opadry II 85F105080 Azul contendo álcool polivinílico [E1203], dióxido de titânio [E171], macrogol [E1521], talco [E553b] e azul brilhante FCF em laca de alumínio [E133]

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

ORSERDU é acondicionado em blisters de alumínio-alumínio embalados numa caixa de cartão.

ORSERDU 86 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens contendo 28 comprimidos revestidos por película: 4 blisters com 7 comprimidos cada

ORSERDU 345 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens contendo 28 comprimidos revestidos por película: 4 blisters com 7 comprimidos cada

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1757/001

EU/1/23/1757/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de setembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Países Baixos

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ORSERDU 86 mg comprimidos revestidos por película
elacestrant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 86,3 mg de elacestrant (na forma de dicloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película
28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1757/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ORSERDU 86 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORSERDU 86 mg comprimidos revestidos por película
elacestrant

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Stemline Therapeutics B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ORSERDU 345 mg comprimidos revestidos por película
elacestrant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 345 mg de elacestrant (na forma de dicloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película
28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1757/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ORSERDU 345 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ORSERDU 345 mg comprimidos revestidos por película.
elacestrant

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Stemline Therapeutics B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

ORSERDU 86 mg comprimidos revestidos por película ORSERDU 345 mg comprimidos revestidos por película elacestrant

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ORSERDU e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ORSERDU
3. Como tomar ORSERDU
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ORSERDU
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ORSERDU e para que é utilizado

O que é ORSERDU

ORSERDU contém a substância ativa elacestrant que pertence a um grupo de medicamentos chamados degradadores seletivos do recetor de estrogénio.

Para que é utilizado ORSERDU

Este medicamento é utilizado para tratar mulheres pós-menopáusicas e homens adultos que têm um tipo específico de cancro da mama, o qual está em fase avançada ou espalhou-se para outras partes do corpo (metastático). Pode ser utilizado para tratar o cancro da mama que é positivo para o recetor de estrogénio (ER), o que significa que as células cancerosas possuem recetores para a hormona estrogénio na sua superfície e é negativo para o recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), ou seja, ER-positivo, HER2-negativo, o que significa que as células cancerosas não possuem ou possuem apenas pequenas quantidades deste recetor na sua superfície ORSERDU é utilizado em monoterapia (utilizado isoladamente) em doentes cujo cancro não respondeu ou progrediu ainda mais após, pelo menos, uma linha de tratamento hormonal, incluindo um inibidor das CDK 4/6 e que apresentam certas alterações (mutações) num gene chamado *ESR1*.

O seu médico irá colher uma amostra do seu sangue, a qual será analisada para despistar estas mutações *ESR1*. É necessário obter um resultado positivo para iniciar o tratamento com ORSERDU.

Como funciona ORSERDU

Os recetores de estrogénio constituem um grupo de proteínas que se encontram dentro das células. Estes recetores são ativados quando a hormona estrogénio se liga aos mesmos. Ao ligar-se a estes recetores, o estrogénio pode, em alguns casos, estimular as células cancerosas a crescerem e

multiplicarem-se. ORSERDU contém a substância ativa elacestrant, a qual se liga aos recetores de estrogénio nas células cancerosas fazendo com que estes deixem de funcionar. Ao bloquear e destruir os recetores de estrogénio, ORSERDU consegue reduzir o crescimento e disseminação do cancro da mama e ajudar a eliminar as células cancerosas.

Se tiver quaisquer perguntas a fazer sobre o modo como funciona ORSERDU ou porque razão este medicamento lhe foi receitado, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar ORSERDU

Não tome ORSERDU

- se tem alergia ao elacestrant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ORSERDU

- Se tiver qualquer doença do fígado (exemplos de doenças do fígado incluem cirrose [lesões de cicatrização do fígado], compromisso da função do fígado ou icterícia colestática [amarelecimento da pele e dos olhos devido a uma redução do escoamento de bÍlis do fígado]). O seu médico irá monitorizá-lo com regularidade e cuidadosamente para ver se tem reações adversas.

Ao ter cancro da mama avançado poderá ter um maior risco de desenvolver coágulos de sangue nas suas veias (um tipo de vaso sanguíneo). Não se sabe se ORSERDU também aumenta este risco.

Crianças e adolescentes

ORSERDU não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e ORSERDU

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque ORSERDU pode afetar o modo como os outros medicamentos atuam. Além disso, alguns medicamentos podem afetar a forma como ORSERDU atua.

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- antibióticos para tratar infeções bacterianas (tais como a ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, rifampicina, telitromicina)
- medicamento para os níveis baixos de sódio no sangue (tais como o conivaptan)
- medicamentos para tratar a depressão (tais como a nefazodona ou a fluvoxamina)
- medicamentos para tratar a ansiedade e a abstinência de álcool (tais como o tofisopam).
- medicamentos para o tratamento de outros cancros (tais como o crizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib ou sotorasib)
- medicamentos para a tensão arterial alta ou para a dor no peito (tais como o bosentano, diltiazem ou verapamil)
- medicamentos para infeções fúngicas (tais como o fluconazol, isavuconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol ou voriconazol)
- medicamentos para a infeção pelo VIH (tais como o efavirenz, etravirina, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir ou telaprevir)
- medicamentos para tratar a irregularidade dos batimentos cardíacos (tais como a digoxina, dronedarona ou quinidina)
- medicamentos utilizados nos transplantes de órgãos para prevenir a sua rejeição (tais como a ciclosporina)
- medicamentos para prevenir acontecimentos cardiovasculares e para tratar níveis de colesterol elevados (tais como a rosuvastatina)
- medicamentos utilizados para prevenir convulsões (tais como a carbamazepina, cenobamato, fenobarbital, fenitoína ou primidona)

- medicamentos para tratar vômitos (tais como o aprepitant)
- medicamentos à base de ervas utilizados para tratar a depressão, contendo hipericão

ORSERDU com alimentos e bebidas

Não beba sumo de toranja nem coma toranjas enquanto estiver a fazer tratamento com ORSERDU, uma vez que poderá alterar a quantidade de ORSERDU no seu corpo e aumentar os efeitos indesejáveis de ORSERDU (ver secção 3 “Como tomar ORSERDU”).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Este medicamento só deverá ser utilizado em mulheres pós-menopáusicas e em homens.

Gravidez

ORSERDU poderá causar lesões no bebé ainda por nascer. Não pode tomar ORSERDU se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Se pensa que poderá estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Se for uma mulher com capacidade para engravidar, deverá utilizar um método contraceptivo eficaz enquanto estiver a ser tratada com ORSERDU e durante uma semana depois de parar o tratamento com ORSERDU. Fale com o seu médico sobre os métodos adequados. Se for uma mulher com capacidade para engravidar, o seu médico irá excluir a possibilidade de uma gravidez antes de iniciar o tratamento com ORSERDU. Isto poderá incluir ter de fazer um teste de gravidez.

Amamentação

Não pode amamentar enquanto estiver a fazer o tratamento com ORSERDU e durante uma semana após a última dose de ORSERDU. Durante o tratamento, o seu médico conversará consigo sobre os potenciais riscos de tomar ORSERDU durante a gravidez ou a amamentação.

Fertilidade

ORSERDU poderá comprometer a fertilidade nas mulheres e nos homens.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de ORSERDU sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, dado que a fadiga, fraqueza e dificuldade em dormir foram comunicadas em alguns doentes a tomar elacestrant, os doentes que tenham estas reações adversas deverão proceder com precaução ao conduzir ou ao utilizar máquinas.

3. Como tomar ORSERDU

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

ORSERDU deve ser tomado com alimentos, mas evite comer toranjas ou sumo de toranja durante o tratamento com ORSERDU (ver secção 2 “ORSERDU com alimentos e bebidas”). Ao tomar ORSERDU com alimentos poderá reduzir as náuseas e os vômitos.

Tome a sua dose deste medicamento todos os dias, aproximadamente à mesma hora. Isto ajudará a lembrar-se de tomar o seu medicamento.

Os comprimidos de ORSERDU devem ser engolidos inteiros. Não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de serem engolidos. Não tome um comprimido que esteja partido, rachado ou de outro modo danificado.

A dose recomendada de ORSERDU é de 345 mg (um comprimido revestido por película de 345 mg) uma vez por dia. O seu médico irá dizer-lhe exatamente a quantidade de comprimidos que deverá tomar. Em certas situações (i.e. em caso de problemas de fígado, efeitos indesejáveis ou se estiver também a utilizar outros medicamentos, o seu médico poderá instruí-lo a tomar uma dose mais baixa

de ORSERDU, p. ex., 258 mg (3 comprimidos de 86 mg) uma vez por dia, 172 mg (2 comprimidos de 86 mg) uma vez por dia ou 86 mg (1 comprimido de 86 mg) uma vez por dia.

Se tomar mais ORSERDU do que deveria

Informe o seu médico ou farmacêutico se achar que tomou, acidentalmente, mais ORSERDU do que deveria. O médico irá decidir o que fazer.

Caso se tenha esquecido de tomar ORSERDU

No caso de se esquecer de tomar uma dose de ORSERDU, tome-a assim que se lembrar. Poderá tomar uma dose esquecida até 6 horas após a hora em que a deveria ter tomado. Se tiverem decorrido mais de 6 horas ou se vomitar a seguir a ter tomado a dose, não tome essa dose desse dia e tome a dose seguinte no dia seguinte, à sua hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar ORSERDU

Não pare de tomar este medicamento sem falar com o seu médico ou farmacêutico. Se parar o tratamento com ORSERDU, a sua doença poderá agravar-se.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico ou enfermeiro se notar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Perda de apetite
- Enjoos (náuseas)
- Aumento dos níveis de triglicéridos e de colesterol no sangue
- Vômitos
- Cansaço (fadiga)
- Indigestão (dispepsia)
- Diarreia
- Diminuição dos níveis de cálcio no sangue
- Dores de costas
- Aumento dos níveis de creatinina no sangue
- Dores nas articulações (artralgia)
- Diminuição dos níveis de sódio no sangue
- Prisão de ventre
- Dores de cabeça
- Afrontamentos
- Dor abdominal
- Níveis baixos de glóbulos vermelhos, conforme medido através de análises ao sangue (anemia)
- Diminuição dos níveis de potássio no sangue
- Aumento da função do fígado, conforme medido através de análises ao sangue (aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Dor nas mãos ou nas pernas (dor nas extremidades)
- Fraqueza (astenia)
- Infecção nas zonas do corpo que recolhem e eliminam a urina (infecção do trato urinário)
- Tosse
- Falta de ar (dispneia)

- Dificuldade em adormecer e em dormir (insónias)
- Aumento da função do fígado, conforme medido através de análises ao sangue (aumento da fosfatase alcalina no sangue)
- Erupção na pele
- Níveis baixos de linfócitos (um tipo de glóbulos brancos), conforme medido através de análises ao sangue (diminuição da contagem de linfócitos)
- Dor óssea
- Tonturas
- Dor no peito relacionada com os músculos e ossos do peito (dor torácica musculoesquelética)
- Inflamação na boca e nos lábios (estomatite)
- Desmaios (síncope)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Aumento do risco de coágulos de sangue (tromboembolismo)
- Falência da função do fígado (insuficiência hepática aguda)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ORSERDU

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na embalagem blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer danos na embalagem ou se houver sinais de violação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ORSERDU

- A substância ativa é o elacestrant.
 - * Cada 86 mg de ORSERDU comprimido revestido por película contém 86,3 mg de elacestrant.
 - * Cada 345 mg de ORSERDU comprimido revestido por película contém 345 mg de elacestrant
- * Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina [E460]

Celulose microcristalina silicificada

Crospovidona [E1202]

Estearato de magnésio [E470b]
Dióxido de silício coloidal [E551]

Película de revestimento

Opadry II 85F105080 Azul contendo álcool polivinílico [E1203], dióxido de titânio [E171], macrogol [E1521], talco [E553b] e azul brilhante FCF em laca de alumínio [E133]

Qual o aspeto de ORSERDU e conteúdo da embalagem

ORSERDU é fornecido na forma de comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio.

ORSERDU 86 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, de formato redondo, biconvexo, azul a azul claro, com “ME” gravado num lado e de face lisa no lado oposto. Diâmetro aproximado: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, de formato oval, biconvexo, azul a azul claro, com “MH” gravado num lado e de face lisa no lado oposto. Tamanho aproximado: 19,2 mm (comprimento), 10,8 mm (largura).

Cada embalagem contém 28 comprimidos revestidos por película (4 blisters com 7 comprimidos cada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Países Baixos

ou

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;
Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Polska; Portugal; România;
Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

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

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

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

Italia
Menarini Stemline Italia S.r.l.
Tel: +39 800776814
EUmedinfo@menarinistemline.com

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.