

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORSERDU 86 mg comprimate filmate
ORSERDU 345 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ORSERDU 86 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de elacestrant echivalent cu elacestrant 86,3 mg.

ORSERDU 345 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de elacestrant echivalent cu elacestrant 345 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

ORSERDU 86 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de formă rotundă, biconvexe, de la albastru până la albastru deschis, cu ME marcat pe o parte și față simplă pe cealaltă parte. Diametru aproximativ: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de formă ovală, biconvexe, de la albastru până la albastru deschis, cu MH marcat pe o parte și față simplă pe cealaltă parte. Dimensiune aproximativă: 19,2 mm (lungime), 10,8 mm (lățime).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Monoterapia cu ORSERDU este indicată pentru tratamentul femeilor aflate în postmenopauză și al bărbaților cu cancer mamar cu receptor de estrogen (ER)-pozitiv, HER2-negativ, local avansat sau metastatic cu o mutație *ESR1* activatoare, care au progresie a bolii după cel puțin o linie de terapie endocrină incluzând un inhibitor CDK 4/6.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ORSERDU trebuie inițiat de către un medic cu experiență în administrarea tratamentelor antineoplazice.

Pacienții cu cancer mamar ER-pozitiv, HER2-negativ avansat trebuie selectați pentru tratamentul cu ORSERDU pe baza prezenței unei mutații *ESR1* activatoare în probele de plasmă, utilizând un test

diagnostic *in vitro* (DIV) marcat CE pentru utilizarea prevăzută. În cazul în care nu este disponibil un DIV marcat CE, prezența unei mutații *ESR1* activatoare în probele de plasmă trebuie să fie evaluată printr-un test alternativ validat.

Doze

Doza recomandată este de 345 mg (un comprimat filmat de 345 mg), o dată pe zi.

Doza zilnică maximă recomandată de ORSERDU este de 345 mg.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare o toxicitate inacceptabilă.

Doză omisă

Dacă o doză este omisă, poate fi luată imediat în decurs de 6 ore după ora la care este administrată de obicei. După mai mult de 6 ore, doza pentru ziua respectivă trebuie ignorată. A doua zi, ORSERDU trebuie luat la ora obișnuită.

Vărsături

Dacă pacientul prezintă vărsături după administrarea dozei de ORSERDU, nu trebuie să ia o doză suplimentară în ziua respectivă, și trebuie să reia schema obișnuită de administrare a dozelor a doua zi, la ora obișnuită.

Modificări ale dozei

Modificările recomandate ale dozei de elacestrant pentru pacienții cu reacții adverse (vezi pct. 4.8) sunt prezentate în Tabelele 1 și 2:

Tabelul 1: Reducerile dozei de ORSERDU în caz de reacții adverse

Nivelul de doză ORSERDU	Doza și schema	Numărul și concentrația comprimatelor
Reducerea dozei	258 mg o dată pe zi	Trei comprimate de 86 mg

Dacă este necesară o reducere suplimentară a dozei sub 258 mg o dată pe zi, încetați tratamentul cu ORSERDU.

Tabelul 2: Îndrumări privind modificările dozei de ORSERDU în caz de reacții adverse

Severitate	Modificarea dozei
Gradul 2	Luați în considerare întreruperea tratamentului cu ORSERDU până la recuperarea la Gradul ≤ 1 sau la nivelul inițial. Apoi reluați ORSERDU la același nivel de doză.
Gradul 3	Întrerupeți tratamentul cu ORSERDU până la recuperarea la Gradul ≤ 1 sau la nivelul inițial. La reluarea tratamentului, doza trebuie redusă la 258 mg. Dacă toxicitatea de Gradul 3 reappare, întrerupeți ORSERDU până la recuperarea la Gradul ≤ 1 sau la nivelul inițial. Doza redusă de 258 mg poate fi reluată la latitudinea medicului curant, dacă pacientul beneficiază în urma tratamentului. Dacă o reacție adversă de grad 3 sau intolerabilă reappare, opriți definitiv tratamentul cu ORSERDU.
Gradul 4	Întrerupeți tratamentul cu ORSERDU până la recuperarea la Gradul ≤ 1 sau la nivelul inițial. La reluarea tratamentului, doza trebuie redusă la 258 mg. Dacă o reacție adversă de Gradul 4 sau intolerabilă reappare, opriți definitiv tratamentul cu ORSERDU.

Administrarea ORSERDU împreună cu inhibitori ai CYP3A4

Trebuie evitată administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 și trebuie luat în considerare un medicament concomitent alternativ cu potențial de inhibare a CYP3A4 absent sau minim.

Dacă trebuie administrat un inhibitor puternic al CYP3A4, doza de elacestrant trebuie redusă la 86 mg o dată pe zi, cu o monitorizare atentă a tolerabilității. Dacă trebuie administrat un inhibitor moderat al CYP3A4, doza de elacestrant trebuie redusă la 172 mg o dată pe zi, cu o monitorizare atentă a tolerabilității. Reducerea ulterioară a dozei la 86 mg o dată pe zi poate fi luată în considerare în cazul inhibitorilor moderați ai CYP3A4, pe baza tolerabilității.

Dacă se întrerupe administrarea inhibitorului CYP3A4, doza de elacestrant trebuie crescută la doza administrată înainte de inițierea tratamentului cu inhibitorul CYP3A4 (după 5 timpi de înjumătățire ai inhibitorului CYP3A4) (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru administrarea concomitentă a ORSERDU împreună cu inhibitori slabi ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Administrarea ORSERDU împreună cu inductori ai CYP3A4

Trebuie evitată administrarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 și trebuie luat în considerare un medicament concomitent alternativ cu potențial de inducere a CYP3A4 absent sau minim.

Dacă un inductor CYP3A4 puternic sau moderat trebuie administrat pentru o perioadă scurtă de timp (adică ≤ 3 zile) sau intermitent (adică perioade de tratament ≤ 3 zile separate de cel puțin 2 săptămâni sau 1 săptămână + 5 timpi de înjumătățire ai inductorului CYP3A4, oricare dintre aceste perioade este mai lungă), continuați administrarea elacestrant fără a crește doza.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru administrarea concomitentă a ORSERDU împreună cu inductori slabi ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza vârstei pacientului. Datele disponibile la pacienții cu vârstă ≥ 75 ani sunt limitate (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (*clasificarea Child-Pugh clasa A*). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (*clasificarea Child-Pugh clasa B*), doza de ORSERDU trebuie redusă la 258 mg. Elacestrant nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (*clasificarea Child-Pugh clasa C*), prin urmare nu se pot face recomandări privind doza la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la subiecții cu insuficiență renală. Elacestrant nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă, prin urmare nu se pot face recomandări privind doza la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ORSERDU la copii începând de la naștere și până la vârsta de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

ORSERDU este pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi. Acestea nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate înainte de a fi înghițite. Pacienții trebuie să ia doza de ORSERDU aproximativ la aceeași oră, în fiecare zi. ORSERDU trebuie administrat împreună cu o masă ușoară. Administrarea împreună cu alimente poate reduce, de asemenea, greața și vărsăturile (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

ORSERDU este metabolizat de ficat, iar funcția hepatică redusă poate crește riscul de reacții adverse. Prin urmare, ORSERDU trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică și pacienții trebuie monitorizați în mod regulat și îndeaproape pentru reacții adverse. Administrarea elacestrant trebuie să se facă cu prudență la o doză de 258 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2). În absența datelor clinice, elacestrant nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a ORSERDU cu inhibitori puternici ai CYP3A4, inclusiv, dar fără a se limita la: claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol și grepfrut sau suc de grepfrut trebuie evitată. Trebuie luat în considerare un medicament concomitent alternativ cu potențial de inhibare a CYP3A4 absent sau minim. Dacă inhibitorul puternic al CYP3A4 nu poate fi evitat, trebuie aplicată ajustarea dozei de ORSERDU (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea concomitentă de ORSERDU cu inhibitori moderați ai CYP3A4, incluzând, dar fără a se limita la: aprepitant, ciprofloxacina, conivaptan, crizotinib, ciclosporină, diltiazem, dronedaronă, eritromicină, fluconazol, fluvoxamină, suc de grepfrut, imatinib, isavuconazol, tofisopam și verapamil trebuie evitată. Trebuie luat în considerare un medicament concomitent alternativ cu potențial de inhibare a CYP3A4 absent sau minim. Dacă inhibitorul moderat al CYP3A4 nu poate fi evitat, trebuie aplicată ajustarea dozei de ORSERDU (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea concomitentă cu inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a ORSERDU cu inductori puternici ai CYP3A4, inclusiv, dar fără a se limita la: fenitoină, rifampicină, carbamazepină și sunătoare (*Hypericum perforatum*) trebuie evitată. Trebuie luat în considerare un medicament concomitent alternativ cu potențial de inducere a CYP3A4 absent sau minim. Dacă inductorul puternic al CYP3A4 nu poate fi evitat, trebuie aplicată ajustarea dozei de ORSERDU (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea concomitentă a ORSERDU cu inductori moderați ai CYP3A4, inclusiv, dar fără a se limita la: bosentan, cenobamat, dabrafenib, efavirenz, etravirină, lorlatinib, fenobarbital, primidonă și sotorasib trebuie evitată. Trebuie luat în considerare un medicament concomitent alternativ cu potențial de inducere a CYP3A4 absent sau minim. Dacă inductorul moderat al CYP3A4 nu poate fi evitat, trebuie aplicată ajustarea dozei de ORSERDU (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Evenimente tromboembolice

Evenimentele tromboembolice sunt frecvent observate la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat și au fost observate în studiile clinice cu ORSERDU (vezi pct. 4.8). Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se prescrie ORSERDU pacienților cu risc.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

ORSERDU este metabolizat în principal de CYP3A4 și este un substrat al polipeptidei transportoare de anioni organici 2B1 (OATP2B1). ORSERDU este un inhibitor al transportatorilor de eflux al glicoproteinei P (gp P) și al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP).

Efectele altor medicamente asupra ORSERDU

Inhibitori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a inhibitorului puternic CYP3A4 itraconazol (200 mg o dată pe zi timp de 7 zile) cu ORSERDU (172 mg o dată pe zi timp de 7 zile) a crescut valorile expunerii plasmatice la elacestrant (ASC_{inf}) și concentrației maxime (C_{max}) la subiecții sănătoși de 5,3 și, respectiv, 4,4 ori.

Simulările farmacocinetice bazate pe fiziologie (PBPK) la pacienții cu cancer au sugerat că administrarea concomitentă a mai multor doze zilnice de elacestrant 345 mg și itraconazol 200 mg poate crește valorile ASC și, respectiv, C_{max} la starea de echilibru a elacestrant de 5,5 și, respectiv, 3,9 ori, ceea ce poate crește riscul de reacții adverse.

Simulările PBPK la pacienții cu cancer au sugerat că administrarea concomitentă a mai multor doze zilnice de elacestrant 345 mg cu inhibitori moderați ai CYP3A4 pot crește valorile ASC și C_{max} ale elacestrant la starea de echilibru de 2,3 și, respectiv, 1,9 ori, cu fluconazol (200 g o dată pe zi) și de 3,9 și, respectiv, 3,0 ori, cu eritromicină (500 mg de patru ori pe zi), ceea ce poate crește riscul de reacție adversă.

Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a inductorului puternic CYP3A4 rifampicină (600 mg o dată pe zi timp de 7 zile) cu o doză unică de ORSERDU (345 mg) a scăzut valorile expunerii plasmatice la elacestrant (ASC_{inf}) și concentrației maxime (C_{max}) la subiecții sănătoși cu 86 % și, respectiv, 73 %, ceea ce poate reduce activitatea elacestrant.

Simulările PBPK la pacienții cu cancer au sugerat că administrarea concomitentă a mai multor doze zilnice de elacestrant 345 mg și rifampicină 600 mg poate scădea valorile ASC și, respectiv, C_{max} la starea de echilibru ale elacestrant cu 84 % și, respectiv, 77 %, ceea ce poate reduce activitatea elacestrant.

Simulările PBPK la pacienții cu cancer au sugerat că administrarea concomitentă a mai multor doze zilnice de elacestrant 345 mg și inductorul moderat al CYP3A4 efavirenz (600 mg) poate scădea valorile ASC și, respectiv, C_{max} la starea de echilibru ale elacestrant cu 57 % și, respectiv, 52 %, ceea ce poate reduce activitatea elacestrant.

Inhibitori ai OATP2B1

Elacestrant este un substrat al OATP2B1 *in vitro*. Deoarece nu se poate exclude ca administrarea concomitentă de inhibitori ai OATP2B1 să crească expunerea la elacestrant, ceea ce poate crește riscul de reacții adverse, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a ORSERDU cu inhibitori de OATP2B1.

Efectul ORSERDU asupra altor medicamente

Substraturi ale gp P

Administrarea concomitentă de ORSERDU (345 mg, doză unică) cu digoxin (0,5 mg, doză unică) a crescut expunerea la digoxin cu 27 % pentru C_{max} și 13 % pentru ASC . Administrarea de digoxin trebuie monitorizată și doza acesteia redusă după cum este necesar.

Utilizarea concomitentă a ORSERDU cu alte substraturi gp P poate crește concentrațiile acestora, ceea ce poate crește reacțiile adverse asociate cu substraturile gp P. Doza de substraturi gp P administrate concomitent trebuie redusă conform Rezumatului caracteristicilor produsului pentru medicamentele respective.

Substraturi ale BCRP

Administrarea concomitentă de ORSERDU (345 mg, doză unică) cu rosuvastatină (20 mg, doză unică) a crescut expunerea la rosuvastatină cu 45 % pentru C_{max} și 23 % pentru ASC. Administrarea de rosuvastatină trebuie monitorizată și doza acesteia redusă după cum este necesar.

Utilizarea concomitentă a ORSERDU cu alte substraturi BCRP poate crește concentrațiile acestora, ceea ce poate crește reacțiile adverse asociate cu substraturile BCRP. Doza de substraturi BCRP administrate concomitent trebuie redusă conform Rezumatului caracteristicilor produsului pentru medicamentele respective.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

ORSERDU nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Pe baza mecanismului de acțiune al elacestrant și a constatărilor din studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, ORSERDU poate provoca leziuni fetale atunci când este administrat la femeile gravide. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ORSERDU și timp de o săptămână după ultima doză.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea elacestrant la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). ORSERDU nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Starea gestațională a femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu ORSERDU. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu ORSERDU, pacienta trebuie informată cu privire la pericolul potențial pentru făt și riscul potențial de avort spontan.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă elacestrant/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de reacții adverse grave la copilul alăptat, se recomandă ca femeile să nu alăpteze în timpul tratamentului cu ORSERDU și timp de o săptămână după ultima doză de ORSERDU.

Fertilitatea

Pe baza constatărilor din studiile la animale (vezi pct. 5.3) și a mecanismului său de acțiune, ORSERDU poate afecta fertilitatea la femei și bărbați aflați la vârsta fertilă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ORSERDU nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece la unii pacienți care iau elacestrant au fost raportate oboseală, astenie și insomnie (vezi pct. 4.8), pacienții care prezintă aceste reacții adverse trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente ($\geq 10\%$) reacții adverse la ORSERDU au fost greață, creșterea valorilor trigliceridelor, creșterea valorilor colesterolului, vărsături, oboseală, dispepsie, diaree, scăderea valorilor calciului, dursă, creșterea valorilor creatininei, artralgie, scăderea valorilor sodiului, constipație, cefalee, bufeuri, dureri abdominale, anemie, scăderea valorilor potasiului și creșterea

valorilor alanin aminotransferazei. Cele mai frecvente reacții adverse de Gradul ≥ 3 ($\geq 2\%$) ale elacestrant au fost greața (2,7 %), creșterea valorilor AST (2,7 %), creșterea valorilor ALT (2,3 %), anemia (2 %), dorsalgia (2 %) și durerile osoase (2 %).

Reacțiile adverse grave raportate la $\geq 1\%$ dintre pacienți au inclus greață, dispnee și tromboembolie (venoasă).

Reacțiile adverse care au dus la întreruperea tratamentului la $\geq 1\%$ dintre pacienți au inclus greață și scăderea apetitului alimentar.

Reacțiile adverse care au dus la reducerea dozei la $\geq 1\%$ dintre pacienți au inclus greață.

Reacțiile adverse care au dus la întreruperea dozei la $\geq 1\%$ dintre pacienți au fost greață, dureri abdominale, creșterea valorilor alanin aminotransferazei, vărsături, erupții cutanate tranzitorii, dureri osoase, scăderea apetitului alimentar, creșterea valorilor aspartat aminotransferazei și diaree.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse descrise în lista de mai jos reflectă expunerea la elacestrant la 301 pacienți cu cancer mamar în trei studii în regim deschis (RAD1901-005, RAD1901-106 și RAD1901-308) în care pacienților li s-a administrat elacestrant 400 mg o dată pe zi ca agent unic. Frecvența reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse de toate cauzele identificate la pacienții expuși la elacestrant la doza recomandată în indicația țintă, în timp ce frecvența modificărilor parametrilor de laborator se bazează pe agravarea față de valoarea inițială cu cel puțin 1 grad și trecerea la $\geq$ Gradul 3. Durata mediană a tratamentului a fost de 85 zile (interval cuprins între 5 și 1288 zile).

Frecvențele reacțiilor adverse din studiile clinice se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse din toate cauzele, adică o parte dintre evenimentele pentru o reacție adversă pot avea alte cauze decât medicamentul, cum ar fi boala, alte medicamente sau cauze neînrudite.

Următoarea convenție este utilizată pentru clasificarea frecvenței unei reacții adverse la medicament (RAM) și se bazează pe liniile directoare ale Consiliului Organizațiilor Internaționale de Științe Medicale (CIOMS): foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3. Reacții adverse la pacienții tratați cu elacestrant 345 mg în monoterapie în cancerul mamar metastatic

	Elacestrant N= 301	
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție a tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte frecvente	Anemie
	Frecvente	Scădere a numărului de limfocite
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală, sincopă
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Bufeuri*
	Mai puțin frecvente	Tromboembolie (venoasă)*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee, tuse*
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, vărsături, diaree, constipație, dureri abdominale*, dispepsie*
	Frecvente	Stomatită

	Elacestrant N= 301	
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Insuficiență hepatică acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie, dorsalgie
	Frecvente	Dureri la nivelul extremităților, dureri musculo-scheletice în piept*, dureri osoase
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Oboseală
	Frecvente	Astenie
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a valorilor aspartat aminotransferazei, creștere a trigliceridelor, creștere a valorilor colesterolului, creștere a valorilor alanin aminotransferazei, scădere a valorilor calciului, creștere a valorilor creatininei, scădere a valorilor sodiului, scădere a valorilor potasiului

*Incidența reprezintă o grupare de termeni similari.

RAM enumerate în funcție de aparate, sisteme și organe și în ordine descrescătoare a frecvenței.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Greață

Greața a fost raportată la 35 % dintre pacienți. Evenimentele de greață de gradul 3-4 au fost raportate la 2,5 % dintre pacienți. Greața a fost, în general, raportată precoce, cu un timp median până la primul debut de 14 zile (interval cuprins între 1 și 490 zile). Greața a apărut mai frecvent în primul ciclu, și, începând cu ciclul 2, incidența greții a fost în general mai mică în ciclurile ulterioare (adică, în timp). Tratamentul profilactic pentru greață a fost prescris pentru 12 (5 %) subiecți din brațul cu elacestrant și 28 (11,8 %) au primit un antiemetic pentru tratamentul greții în timpul perioadei de tratament.

Vârstnici

În studiul RAD1901-308, 104 pacienți cărora li s-a administrat elacestrant aveau vârsta ≥ 65 ani și 40 pacienți aveau vârsta ≥ 75 ani. Tulburările gastrointestinale au fost raportate mai frecvent la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani. Monitorizarea reacțiilor adverse cauzate de tratament de către medicul curant trebuie să includă o luare în considerare a vârstei și a comorbidităților pacientului la selectarea intervențiilor personalizate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cea mai mare doză de ORSERDU administrată în studiile clinice a fost de 1000 mg pe zi. Reacțiile adverse la medicament raportate în asociere cu doze mai mari decât doza recomandată au fost în concordanță cu profilul de siguranță stabilit (vezi pct. 4.8). Frecvența și severitatea tulburărilor gastrointestinale (dureri abdominale, greață, dispepsie și vărsături) par să fie legate de doză. Nu există niciun antidot cunoscut pentru supradozajul cu ORSERDU. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, iar tratamentul supradozajului trebuie să includă tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie endocrină, antiestrogen, codul ATC: L02BA04

Mecanism de acțiune

Elacestrant, un compus tetrahidronaftalenic, este un antagonist și degradant oral puternic, selectiv și activ al receptorului de estrogen- α (ER α).

Efecte farmacodinamice

Elacestrant inhibă creșterea independentă și dependentă de estradiol a celulelor canceroase mamare ER α -pozitive, inclusiv modelele care găzduiesc mutații ale genei receptorului de estrogen 1 (*ESR1*). Elacestrant a prezentat o activitate antitumorală puternică în modelele de xenogrefă derivate de la pacienți expuși anterior la terapii endocrine multiple, găzduind mutații ale genei *ESR1* sau *ESR1* de tip sălbatic în domeniul de legare al ligandului.

La pacienții cu cancer mamar ER+ avansat, cu o mediană de 2,5 linii anterioare de terapie endocrină, cărora li s-a administrat diclorhidrat de elacestrant 400 mg (elacestrant 345 mg) pe zi, reducerea mediană a absorbției tumorale de 16 α -18F-fluor-17 β -estradiol (FES) față de valoarea inițială, până în Ziua 14, a fost de 88,7 %, demonstrând o disponibilitate redusă a ER și activitate antitumorală măsurată prin FES-PET/CT la pacienții cu terapii endocrine anterioare.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța ORSERDU la pacienții cu cancer mamar ER+/HER2- avansat, în urma terapiei endocrine anterioare în asociere cu un inhibitor CDK 4/6, au fost evaluate în RAD1901-308, un studiu multicentric, randomizat, în regim deschis, controlat activ, care a comparat ORSERDU cu standardul de îngrijire (*standard of care*, SOC) (fulvestrant pentru pacienții cărora li se administraseră anterior inhibitori de aromatază în context metastatic sau inhibitori de aromatază pentru pacienții cărora li se administrase fulvestrant în context metastatic). Pacienții eligibili au inclus femei aflate în postmenopauză și bărbați a căror boală a recidivat sau a progresat cu cel puțin 1 și nu mai mult de 2 linii anterioare de terapie endocrină. Tuturor pacienților li se cerea să aibă un status de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG) de 0 sau 1 și leziuni evaluabile conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) versiunea 1.1, adică boală măsurabilă sau boală numai osoasă cu leziuni evaluabile. Terapia endocrină anterioară trebuie să fi inclus o combinație cu terapia cu inhibitori CDK 4/6 și nu mai mult de o linie anterioară de chimioterapie citotoxică pentru cancerul mamar metastatic. Pacienții trebuiau să fie să fie candidați corespunzători pentru monoterapia endocrină. Pacienții care prezentau boală viscerală metastatică simptomatică, pacienții cu comorbiditate cardiacă și pacienții cu insuficiență hepatică severă au fost excluși.

În total, 478 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1 la schema de administrare orală zilnică de diclorhidrat de elacestrant 400 mg (elacestrant 345 mg) sau standardul de îngrijire (SOC) (239 cu elacestrant și 239 cu SOC), inclusiv un număr total de 228 pacienți (47,7 %) cu mutații *ESR1* la momentul inițial (115 pacienți cu elacestrant și 113 pacienți cu SOC). Dintre cei 239 pacienți randomizați în brațul cu SOC, 166 au primit fulvestrant și 73 au primit un inhibitor de aromatază care includea anastrozol, letrozol sau exemestan. Randomizarea a fost stratificată în funcție de starea mutațiilor *ESR1* (*ESR1*-mut sau *ESR1*-mut-nd [fără mutații *ESR1* detectate]), tratamentul anterior cu fulvestrant (da sau nu) și metastazele viscerale (da sau nu). Starea mutațională *ESR1* a fost stabilită prin acidul dezoxiribonucleic al tumorii circulant în sânge (ctADN) utilizând testul Guardant360 CDx și a fost limitată la mutațiile *ESR1* missense în domeniul de legare a ligandului (între codonii 310 la 547).

Vârsta mediană a pacienților (ORSERDU față de standardul de îngrijire) la momentul inițial a fost de 63,0 ani (interval cuprins între 24 și 89) față de 63,0 (interval cuprins între 32 și 83) și 45,0 % aveau vârsta peste 65 de ani (43,5 față de 46,4). Majoritatea pacienților erau femei (97,5 % față de 99,6 %) și majoritatea pacienților erau albi (88,4 % față de 87,2 %), urmați de asiatici (8,4 % față de 8,2 %), negrii sau afro-americieni (2,6 % față de 4,1 %) și altele/necunoscut (0,5 % față de 0,5 %). Statusul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (59,8 % față de 56,5 %), 1 (40,2 % față de 43,1 %) sau > 1 (0 % față de 0,4 %). Datele demografice ale pacienților pentru cei cu tumori cu mutații *ESR1* au fost, în general, reprezentative pentru populația mai largă de studiu. Durata mediană de expunere la ORSERDU a fost de 2,8 luni (interval cuprins între 0,4 și 24,8).

Criteriul final de evaluare primar al eficacității a fost supraviețuirea fără progresie (SFP), așa cum a fost evaluată de IRC (comitetul de revizuire independent) la toți pacienții, adică, inclusiv pacienții cu o mutație *ESR1*, și la pacienții cu mutații *ESR1*. Un beneficiu SFP semnificativ statistic a fost observat la toți pacienții cu o SFP mediană de 2,79 luni în brațul cu Orserdu, comparativ cu 1,91 luni în brațul cu standard de îngrijire (RR= 0,70, ÎI 95%: 0,55, 0,88). Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 4 și Figura 1 pentru pacienții cu mutații *ESR1*.

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate în rândul pacienților cu mutații *ESR1* (evaluate de un comitet de revizuire a imagisticii în regim orb)

	ORSERDU	Standardul de îngrijire
Supraviețuirea fără progresie (SFP)	N = 115	N = 113
Numărul de evenimente SFP, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Mediana SFP, luni* (ÎI 95 %)	3,78 (2,17, 7,26)	1,87 (1,87, 2,14)
Raport de risc** (ÎI 95 %)	0,546 (0,387, 0,768)	
valoarea p (test log-rank stratificat)	0,0005	
Supraviețuirea generală (SG)	N = 115	N = 113
Numărul de evenimente SG, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Mediana SG, luni (ÎI 95 %)	24,18 (20,53, 28,71)	23,49 (15,64, 29,90)
Raport de risc** (ÎI 95 %)	0,903 (0,629, 1,298)	

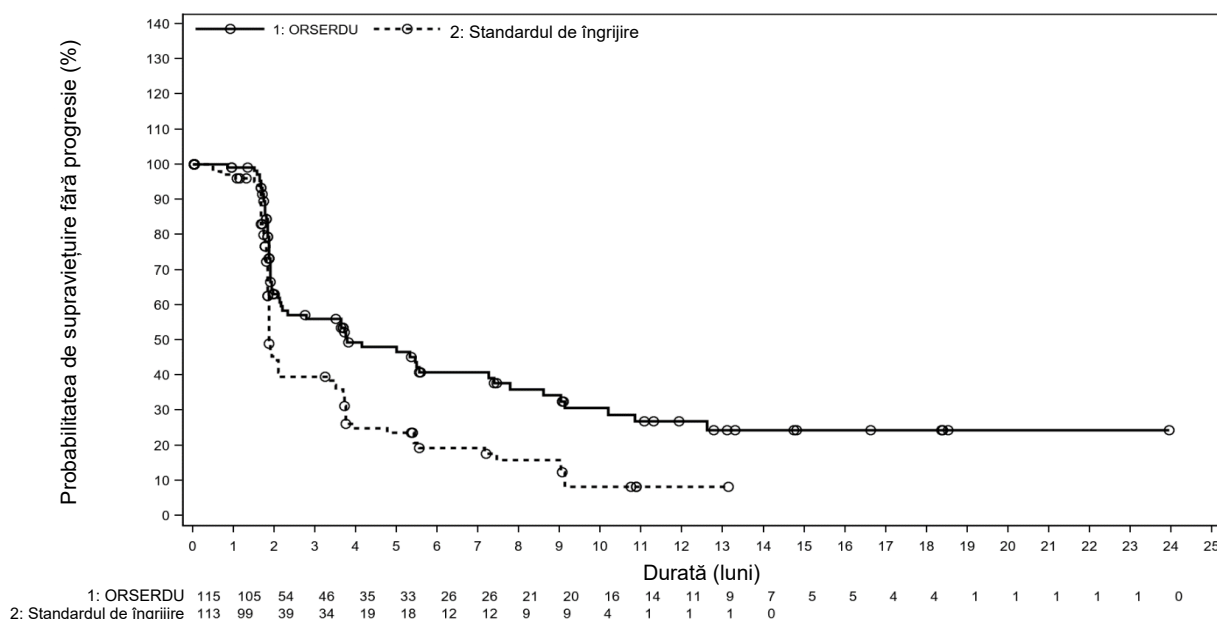
ÎI = interval de încredere; *ESR1* = receptor de estrogen 1; SFP = supraviețuire fără progresie.

*estimare Kaplan-Meier; ÎI 95 % bazat pe metoda Brookmeyer-Crowley folosind o transformare liniară.

**Dintr-un model cu riscuri proporționale Cox stratificat pe baza tratamentului anterior cu fulvestrant (da sau nu) și metastazelor viscerale (da sau nu).

Termenul limită de primire a datelor sunt zilele de 06 septembrie 2021 pentru SFP și 02 septembrie 2022 pentru SG.

Figura 1: SFP la pacienții cu mutații *ESR1* (evaluată de un comitet de revizuire a imagisticii în regim orb)



Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ORSERDU la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Biodisponibilitatea orală a elacestrant este de aproximativ 10 %. Starea de echilibru este atinsă în Ziua 6 după administrarea unei doze zilnice. Valorile C_{max} și ASC cresc puțin mai mult decât proporțional cu doza pentru doze ≥ 50 mg (formă de sare).

Absorbție

După administrarea orală, elacestrant a fost absorbit rapid, atingând C_{max} în 1-4 ore. Media geometrică C_{max} a fost de 52,86 ng/ml (coeficient de variație [CV%] 35,2 %) și ASC_{inf} a fost de 1566 ng*h/ml (CV 38,4%) după administrarea unei doze unice de 345 mg de elacestrant în condiții de aport alimentar. La starea de echilibru, concentrația plasmatică mediană [min, max] la 4 ore după doză (C_{4h}) și ASC sunt estimate la 108 ng/ml [27,5 – 351] și, respectiv, 2190 ng*h/ml [461 – 8 470].

Efectul alimentelor

Administrarea de elacestrant 345 mg comprimate cu o masă bogată în grăsimi și calorii a crescut valorile C_{max} și ASC cu 40 % și, respectiv, 20 %, în comparație cu administrarea a jeun. Când comprimatul a fost administrat concomitent cu o masă ușoară, valorile C_{max} și ASC au crescut în mod similar, adică cu 30 și, respectiv, 20 %. Ingestia împreună cu alimente poate reduce reacțiile adverse gastrointestinale.

Efectul transportorului gp-P asupra elacestrant

Elacestrant este un substrat al gp-P. Transportul este saturat la doze de 258 mg și 345 mg. Deoarece nu există date clinice disponibile privind administrarea dozelor mai mici de elacestrant de 86 mg și 172 mg împreună cu un inhibitor al gp-P, nu se poate exclude faptul că administrarea împreună cu un inhibitor al gp-P poate crește absorbția la doze mai mici de elacestrant.

Distribuție

Legarea elacestrant la proteinele plasmatică este $> 99 \%$ și independentă de concentrație și de starea insuficienței hepatice. Elacestrant traversează bariera hematoencefalică într-o manieră dependentă de doză. După administrarea o dată pe zi de elacestrant timp de 7 zile consecutive, concentrațiile mediane de elacestrant în lichidul cefalorahidian au fost 0,0966 ng/ml și 0,155 ng/ml, la doze de 200 și, respectiv, 500 mg.

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, elacestrant este distribuit extensiv în țesuturi cu un volum aparent de distribuție periferic de 5411 l. Volumul central aparent de distribuție al elacestrant la starea de echilibru este de 422 l.

Metabolizare

Elacestrant a fost o componentă minoră ($< 10 \%$ din radioactivitatea plasmatică) în plasma umană. Glucuronida acidului 4-[2-(etilamino)etil]benzoic (EAEBA) a fost un metabolit plasmatic uman major (aproximativ 41 % din radioactivitatea plasmatică). Elacestrant este metabolizat în principal de CYP3A4, cu o contribuție potențială mică din partea CYP2A6 și CYP2C9.

Eliminare

Timpul de înjumătățire al elacestrant este estimat la aproximativ 30 ore. După o doză unică, clearance-ul mediu (% CV) al elacestrant a fost de 220,3 l/h (38,4 %). La starea de echilibru, clearance-ul mediu (% CV) al elacestrant este estimat la 186 l/h (43,5 %).

După o singură doză orală de elacestrant 345 mg radiomarcant, 81,5 % (majoritatea nemodificată) a fost recuperat în fecale și 7,53 % (urme nemodificate) a fost recuperat în urină. Clearance-ul renal al elacestrant este foarte scăzut ($\leq 2,3$ ml/minut) și acesta a fost eliminat prin metabolizare oxidativă și excreție fecală.

Grupe speciale de pacienți

Efectul vârstei, greutateii și sexului

Din analizele datelor farmacocinetice populaționale la pacienții cu cancer, nu se justifică ajustarea dozei pe baza greutateii corporale, a vârstei și a sexului.

Insuficiență hepatică

Valorile $C_{\max}$ și ASC au fost similare între subiecții din grupul cu insuficiență hepatică ușoară (clasificarea Child-Pugh clasa A) și grupul cu funcție hepatică normală la administrarea unei dozei unice de elacestrant 176 mg. Au fost observate creșteri semnificative ale valorilor ASC_{0-t} (76 %) și $ASC_{0-\infty}$ (83 %) în grupul cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child-Pugh clasa B), comparativ cu grupul cu funcție hepatică normală. Valorile $C_{\max}$ au fost similare între grupurile cu funcție normală și afectare moderată.

Media geometrică a timpului de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) a avut tendința de a crește direct proporțional cu creșterea severității insuficienței hepatice. Elacestrant nu a fost studiat la subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh clasa C).

În simularea modelării PBPK a elacestrant la 345 mg, s-a estimat că valorile ASC și $C_{\max}$ la starea de echilibru vor crește de 2,14 și, respectiv, de 1,92 ori la subiecții cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Elacestrant a prezentat toxicitate acută scăzută. În studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate la șobolan și maimuță, activitatea antiestrogenică a elacestrant a fost responsabilă pentru efectele observate, în special în sistemul reproducător feminin, dar și în alte organe sensibile la hormoni, cum

ar fi glanda mamară, glanda pituitară și testiculele. La maimuță s-au înregistrat vărsături sporadice și diaree. În plus, în studiile pe termen lung (26 săptămâni la șobolan și 39 săptămâni la maimuță cynomolgus), s-a observat o vacuolizare crescută a epiteliului mucoasei din stomacul neglandular la șobolan și s-au înregistrat infiltrate de macrofage vacuolate în intestinul subțire atât la șobolan, cât și la maimuțe. La maimuță, acest efect a apărut la un nivel de expunere sistemică de aproximativ 70 % din expunerea la om.

Elacestrant nu a prezentat potențial genotoxic la testul Ames, în testul aberațiilor cromozomiale în limfocitele umane și în analiza de micronucleu la șobolan.

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea la animale. În studiile de toxicitate cu doze repetate, s-au observat efecte legate de fertilitate la tractul reproducător al femelelor de șobolan și maimuță; aceste efecte au apărut la niveluri aflate sub expunerile la om la DMRO (doza maximă recomandată). Scăderea celularității celulelor Leydig în testiculele de șobolan a fost de asemenea observată la niveluri de expunere de 2,7 ori mai mari decât expunerea la om.

În studiile de dezvoltare embrio-fetală la șobolan, administrarea orală de elacestrant a dus la toxicitate maternă (scăderea greutatei corporale, consum redus de alimente, scurgeri vulvare roșii) și creșterea resorbțiilor, creșterea numărului de pierderi post-implantare și reducerea numărului de fete vii și variații fetale și malformații, la niveluri aflate sub expunerile la om la DMRO.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină [E460]
Celuloză microcristalină silicifiată
Crospovidonă [E1202]
Stearat de magneziu [E470b]
Dioxid de siliciu coloidal [E551]

Film

Albastru Opadry II 85F105080 conținând alcool polivinilic [E1203], dioxid de titan [E171], macrogol [E1521], talc [E553b] și lac de aluminiu albastru brillant FCF [E133].

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

ORSERDU este ambalat în blistere de aluminiu-aluminiu ambalate într-o cutie de carton.

ORSERDU 86 mg comprimate filmate

Cutii care conțin 28 comprimate filmate: 4 blistere cu câte 7 tablete fiecare

ORSERDU 345 mg comprimate filmate

Cutii care conțin 28 comprimate filmate: 4 blistere cu câte 7 tablete fiecare

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ORSERDU 86 mg comprimate filmate
elacestrant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține elacestrant 86,3 mg (sub formă de diclorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat
28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1757/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ORSERDU 86 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORSERDU 86 mg comprimate filmate
elacestrant

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Stemline Therapeutics B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ORSERDU 345 mg comprimate filmate
elacestrant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține elacestrant 345 mg (sub formă de diclorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat
28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1757/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ORSERDU 345 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORSERDU 345 mg comprimate filmate
elacestrant

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Stemline Therapeutics B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

ORSERDU 86 mg comprimate filmate ORSERDU 345 mg comprimate filmate elacestrant

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ORSERDU și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați ORSERDU
3. Cum să luați ORSERDU
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ORSERDU
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ORSERDU și pentru ce se utilizează

Ce este ORSERDU

ORSERDU conține substanța activă elacestrant care aparține unui grup de medicamente numite degradatori selectivi ai receptorilor de estrogen.

Pentru ce se utilizează ORSERDU

Acest medicament este utilizat pentru a trata femeile aflate în postmenopauză și bărbații adulți care au un anumit tip de cancer de sân care este avansat sau s-a răspândit în alte părți ale corpului (metastatic). Poate fi utilizat pentru a trata cancerul de sân care este pozitiv la receptorul de estrogen (ER), ceea ce înseamnă că celulele canceroase au receptori pentru hormonul estrogen pe suprafața lor, și care este negativ la receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman (HER2), ceea ce înseamnă că celulele canceroase nu au sau au doar o cantitate mică din acest receptor pe suprafața lor. ORSERDU este administrat în monoterapie (administrat singur) la pacienții al căror cancer nu a răspuns sau a progresat în continuare după cel puțin o linie de tratament hormonal, inclusiv un inhibitor CDK 4/6 și care prezintă anumite modificări (mutații) la o genă numită *ESR1*.

Medicul dumneavoastră vă va preleva o probă de sânge, care va fi testată pentru aceste mutații *ESR1*. Un rezultat pozitiv este necesar pentru a putea începe tratamentul cu ORSERDU.

Cum funcționează ORSERDU

Receptorii de estrogen sunt un grup de proteine care se găsesc în interiorul celulelor. Receptorii sunt activați atunci când hormonul estrogen se leagă de ei. Prin legarea de acești receptori, estrogenul poate

stimula în unele cazuri celulele canceroase să crească și să se înmulțească. ORSERDU conține substanța activă elacestrant care se leagă de receptorii de estrogen din celulele canceroase și le oprește să acționeze. Prin blocarea și distrugerea receptorilor de estrogen, ORSERDU poate reduce creșterea și răspândirea cancerului de sân și poate ajuta la uciderea celulelor canceroase.

Dacă aveți orice întrebări despre cum acționează ORSERDU sau de ce vi s-a prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați ORSERDU

Nu utilizați ORSERDU

- dacă sunteți alergic la elacestrant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați ORSERDU, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveți orice boală a ficatului (exemple de boli ale ficatului includ ciroza (cicatrizarea ficatului), insuficiență a ficatului sau icter colestatic (îngălbenirea pielii și a ochilor din cauza fluxului redus de bilă din ficat). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în mod regulat și atent pentru reacții adverse.

Deoarece aveți cancer de sân în stadiu avansat, este posibil să aveți un risc crescut de a dezvolta cheaguri de sânge în vene (un tip de vas de sânge). Nu se cunoaște dacă și ORSERDU crește acest risc.

Copii și adolescenți

ORSERDU nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

ORSERDU împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru se datorează faptului că ORSERDU poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează ORSERDU.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- antibiotice pentru tratarea infecțiilor bacteriene (cum ar fi ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, rifampicina, telitromicina)
- medicament pentru nivelul scăzut de sodiu din sânge (cum ar fi conivaptan)
- medicamente pentru tratarea depresiei (cum ar fi nefazodonă sau fluvoxamină)
- medicament pentru tratarea anxietății și a sevrajului de alcool (cum ar fi tofisopam).
- medicamente pentru tratarea altor tipuri de cancer (cum ar fi crizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib sau sotorasib)
- medicamente pentru hipertensiune arterială sau dureri în piept (cum ar fi bosentan, diltiazem sau verapamil)
- medicamente pentru infecții fungice (cum ar fi fluconazol, isavuconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol sau voriconazol)
- medicamente pentru infecția cu HIV (cum ar fi efavirenz, etravirină, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir sau telaprevir)
- medicamente pentru tratarea bătăilor neregulate ale inimii (cum ar fi digoxin, dronedaronă sau chinidină)
- medicamente utilizate în transplantul de organe pentru a preveni respingerea (cum ar fi ciclosporină)
- medicamente pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare și pentru tratarea nivelurilor ridicate de colesterol (cum ar fi rosuvastatină)

- medicamente utilizate pentru prevenirea convulsiilor (cum ar fi carbamazepină, cenobamat, fenobarbital, fenitoină sau primidonă)
- medicamente pentru tratarea vărsăturilor (cum ar fi aprepitant)
- medicamente pe bază de plante utilizate pentru tratarea depresiei care conțin sunătoare

ORSERDU împreună cu alimente și băuturi

Nu beți suc de grepfrut și nu mâncați grepfrut în timpul tratamentului cu ORSERDU, deoarece acestea pot modifica cantitatea de ORSERDU din organism și pot crește reacțiile adverse ale ORSERDU (vezi pct. 3 „Cum să luați ORSERDU”).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Acest medicament trebuie utilizat numai la femeile aflate în postmenopauză și la bărbați.

Sarcina

ORSERDU poate dăuna fătului. Nu trebuie să luați ORSERDU dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă cât timp sunteți tratată cu ORSERDU și timp de o săptămână după oprirea tratamentului cu ORSERDU. Întrebați medicul despre metodele adecvate. Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, medicul dumneavoastră va exclude prezența sarcinii înainte de a începe tratamentul cu ORSERDU. Aceasta poate include efectuarea unui test de sarcină.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu ORSERDU și timp de o săptămână după ultima doză de ORSERDU. În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va discuta despre riscurile potențiale ale administrării ORSERDU în timpul sarcinii sau alăptării.

Fertilitatea

ORSERDU poate afecta fertilitatea la femei și bărbați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ORSERDU nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece la unii pacienți care iau elacestrant au fost raportate oboseală, slăbiciune și tulburări de somn, pacienții care prezintă aceste reacții adverse trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje.

3. Cum să luați ORSERDU

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

ORSERDU trebuie luat cu alimente; trebuie doar să evitați grepfrutul și sucul de grepfrut în timpul tratamentului cu ORSERDU (vezi pct. 2 „ORSERDU împreună cu alimente și băuturi”). Administrarea ORSERDU împreună cu alimente poate reduce greața și vărsăturile.

Luați doza din acest medicament aproximativ la aceeași oră, în fiecare zi. Aceasta vă va ajuta să vă amintiți să luați medicamentul.

Comprimatele de ORSERDU trebuie înghițite întregi. Acestea nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate înainte de a fi înghițite. Nu luați un comprimat care este rupt, crăpat sau deteriorat în alt mod.

Doza recomandată de ORSERDU este de 345 mg (un comprimat filmat de 345 mg), o dată pe zi. Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte comprimate să luați. În anumite situații (adică, în caz

de probleme ale ficatului, reacții adverse sau dacă utilizați și anumite alte medicamente, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați o doză mai mică de ORSERDU, de exemplu 258 mg (3 comprimate de 86 mg) o dată pe zi, 172 mg (2 comprimate de 86 mg) o dată pe zi sau 86 mg (1 comprimat de 86 mg) o dată pe zi.

Dacă luați mai mult ORSERDU decât trebuie

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă credeți că ați luat din greșeală mai mult ORSERDU decât trebuie. Acesta va decide ce trebuie să faceți.

Dacă uitați să luați ORSERDU

Dacă uitați să luați o doză de ORSERDU, luați-o imediat ce vă amintiți. Este posibil totuși să luați o doză omisă până la 6 ore după ora la care ar fi trebuit să o luați. Dacă au trecut mai mult de 6 ore sau dacă prezentați vărsături după administrarea dozei, săriți peste doza pentru ziua respectivă și luați următoarea doză la ora obișnuită a doua zi. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă încetați să luați ORSERDU

Nu întrerupeți utilizarea acestui medicament fără a discuta cu medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă tratamentul cu ORSERDU este oprit, starea dumneavoastră se poate agrava.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Scăderea poftei de mâncare
- Senzație de rău (greață)
- Creșterea nivelului de trigliceride și colesterol în sângele dumneavoastră
- Vărsături
- Oboseală (fatigabilitate)
- Indigestie (dispepsie)
- Diaree
- Scăderea nivelului de calciu în sângele dumneavoastră
- Durere de spate
- Creșterea nivelului de creatinină în sângele dumneavoastră
- Durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- Scăderea nivelului de sodiu în sângele dumneavoastră
- Constipație
- Durere de cap
- Bufeuri
- Durere abdominală
- Niveluri scăzute ale celulelor roșii în sânge, determinate prin teste de sânge (anemie)
- Scăderea nivelului de potasiu în sângele dumneavoastră
- Funcție a ficatului crescută, determinată prin teste de sânge (alaninaminotransferază crescută, aspartataminotransferază crescută)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Durere la nivelul mâinilor sau picioarelor (durere la nivelul extremităților)
- Slăbiciune (astenie)
- Infecție a părților corpului care colectează și elimină urina (infecție a tractului urinar)

- Tuse
- Respirație superficială (dispnee)
- Dificultăți de adormire și de menținere a somnului (insomnie)
- Funcție a ficatului crescută, determinată prin teste de sânge (fosfatază alcalină crescută)
- Erupție trecătoare pe piele
- Niveluri scăzute de limfocite (un tip de celule albe în sânge), determinate prin teste de sânge (număr scăzut de limfocite)
- Durere la nivelul oaselor
- Amețeală
- Durere toracică care ține de mușchii și oasele de la nivelul pieptului (dureri musculo-scheletice în piept)
- Inflamație la nivelul gurii și buzelor (stomatită)
- Leșin (sincopă)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Risc crescut de formare a cheagurilor de sânge (tromboembolie)
- Insuficiență a funcției ficatului (insuficiență hepatică acută)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ORSERDU

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne de deteriorare a ambalajului sau dacă există orice semne de alterare a integrității ambalajului sau falsificare a acestuia.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ORSERDU

- Substanța activă este elacestrant.
 - * Fiecare comprimat filmat de ORSERDU 86 mg conține 86,3 mg de elacestrant.
 - * Fiecare comprimat filmat de ORSERDU 345 mg conține 345 mg de elacestrant.
- * Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului
 Celuloză microcristalină [E460]
 Celuloză microcristalină silicifiată
 Crospovidonă [E1202]
 Stearat de magneziu [E470b]

Dioxid de siliciu coloidal [E551]

Film de acoperire

Albastru Opadry II 85F105080 conținând alcool polivinilic [E1203], dioxid de titan [E171], macrogol [E1521], talc [E553b] și lac de aluminiu albastru briliant FCF [E133]

Cum arată ORSERDU și conținutul ambalajului

ORSERDU este furnizat sub formă de comprimate filmate în blistere de aluminiu.

ORSERDU 86 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de formă rotundă, biconvexe, de culoare albastru până la albastru deschis, marcate pe o față cu ME și netede pe cealaltă față. Diametru aproximativ: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de formă ovală, biconvexe, de culoare albastru până la albastru deschis, marcate pe o față cu „MH” și netede pe cealaltă față. Dimensiune aproximativă: 19,2 mm (lungime), 10,8 mm (lățime).

Fiecare cutie conține 28 comprimate filmate (4 blistere a câte 7 comprimate fiecare).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Țările de Jos

Fabricantul

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Țările de Jos

sau

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Deutschland

Menarini Stemline Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)800 0008974

EUmedinfo@menarinistemline.com

Österreich

Stemline Therapeutics B.V.

Tel: +43 (0)800 297 649

EUmedinfo@menarinistemline.com

España

Menarini Stemline España, S.L.U.

Tel: +34919490327

EUmedinfo@menarinistemline.com

France

Stemline Therapeutics B.V.

Tél: +33 (0)800 991014

EUmedinfo@menarinistemline.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.