

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Etcamah 75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg камизестрант (camizestrant).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бежова, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „СМ“ над „75“ от едната страна и гладка от другата. Приблизителен диаметър: 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Etcamah в комбинация с инхибитор на CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб) е показан за лечение на възрастни пациенти с ER-положителен, HER2-отрицателен локално авансирал или метастатичен рак на гърдата при откриване на *ESR1* мутация и без прогресия на заболяването по време на лечение с ендокринна терапия от първа линия в комбинация със CDK4/6 инхибитор (за подбор на пациенти въз основа на биомаркери вж. точки 4.2 и 5.1).

При жени в пре- или перименопауза, както и при мъже, Etcamah плюс инхибитор на CDK4/6 трябва да се комбинира с агонист или антагонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващия хормон (LHRH).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Подбор на пациенти

Пациентите с ER-положителен, HER2-отрицателен, локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, които получават ендокринно лечение от първа линия, трябва да бъдат избрани за лечение въз основа на наличието на *ESR1*-мутации в проба от плазма или тумор, вземана на всеки 3 месеца, докато не бъде открита *ESR1* мутация, и оценката трябва да се извършва с медицинско изделие с CE маркировка за *in vitro* диагностика (IVD) със съответното предназначение (вж. точка 5.1). Ако IVD с CE маркировка не е налично, трябва да се използва алтернативен валидиран тест.

Дозировка

Препоръчителната доза на Etsamah в комбинация с CDK4/6 инхибитор е 75 mg веднъж дневно. Приложението на инхибитора на CDK4/6 трябва да продължи при същата доза, както в момента на започване на лечението с Etsamah, когато е била установена *ESR1m*.

Моля, вижте също кратката характеристика на продукта (КХП) на инхибитора на CDK4/6 или на агониста, или антагониста на LHRH за информация относно препоръчителната дозировка. Ако приложението на инхибитора на CDK4/6 се прекрати окончателно, трябва да се прекрати и приложението на Etsamah.

Продължителност на лечението

Лечението с Etsamah трябва да продължава, докато се наблюдава клиничен ефект или до появата на неприемлива токсичност.

Пропусната доза

Ако се пропусне доза Etsamah, тя може да се приеме веднага в рамките на 6 часа след времето, когато обикновено се приема. След повече от 6 часа дозата трябва да бъде пропусната за съответния ден. Следващата доза Etsamah трябва да се приеме в обичайното време.

Повръщане

Ако пациентът повърне, не трябва да се приема допълнителна доза. Следващата доза Etsamah трябва да се приеме по обичайното време.

Наблюдение при Etsamah в комбинация с инхибитор на CDK4/6

При комбинация на Etsamah с инхибитор на CDK4/6 трябва да се направи оценка на ЕКГ преди започване на лечението, приблизително на ден 8 и ден 15 от първия цикъл, а след това според клиничните показания. След това наблюдение по време на комбинираното лечение трябва да се извършва съгласно препоръките в КХП на едновременно прилагания инхибитор на CDK4/6. В случай на удължаване на QTc интервала по време на лечението се препоръчва по-често ЕКГ наблюдение.

Освен това лечението с Etsamah в комбинация с рибоциклиб трябва да се започва само при пациенти със стойности на QTcF под 450 милисекунди, като трябва да се извърши анализ на електролитите преди започване на комбинираното лечение, на 15-ия ден и при клинична необходимост. За указания относно промяната на дозата и друга важна информация за безопасност вижте КХП на рибоциклиб.

Корекции на дозата

Лечението с Etsamah може временно да бъде преустановено и/или прекратено с цел овладяване на нежеланите реакции, съгласно указанията за промяна на дозата, посочени в таблица 1.

Таблица 1. Препоръчително коригиране на дозата на Etsamah

Токсичност по NCI CTCAE (v5.0)	Действие
Брадикардия^а симптоматична, Степен по CTCAE ≥ 2	Обмислете прекъсване на приложението на Etsamah, докато оценявате съпътстващите лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват брадикардия. Ако не се установи наличието на съпътстващ лекарствен продукт, който допринася за това, преустановете приема на Etsamah, докато симптомите на брадикардия отшумят. Ако се установи, че даден съпътстващ лекарствен продукт допринася за това, обмислете преустановяване на приложението или промяна на дозата на този лекарствен продукт, докато симптомите на брадикардия отшумят, след което възобновете приема на Etsamah. Обмислете повторна оценка на сърдечната честота след възобновяване на лечението с Etsamah при следващото клинично посещение или според клиничните показания. Преустановете окончателно приложението на Etsamah при продължителна симптоматична брадикардия.
Зрителни смущения^б Степен по CTCAE ≥ 2 /ограничаващи инструментални дейности от ежедневието	Обмислете да се обърнете към офталмолог, ако зрителните симптоми се влошават, персистират или затрудняват извършването на дейности от ежедневието. Решението относно прекъсване на лечението трябва да се основава на клинична оценка.
Нежелано събитие степен 3 или по-висока, за което е установена причинно-следствена връзка с Etsamah	Прекъснете приложението на Etsamah до отзвучване на нежеланото събитие до степен 2 по CTCAE или по-ниска, след което възобновете приложението на Etsamah. Обмислете окончателно преустановяване на приложението на Etsamah при повтарящи се нежелани събития степен 3 или по-висока.

CTCAE = Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events); NCI = Национален онкологичен институт (National Cancer Institute)

а. Брадикардия включва брадикардия и синусова брадикардия.

б. Зрителни смущения включват фотоопсия, замъглено зрение, нарушение на зрението, диплопия и фотофобия в СОК Нарушения на очите по MedDRA, както и зрителна персеверация в СОК Нарушения на нервната система по MedDRA.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на камизестрант с абемациклиб или палбоциклиб. Когато 75 mg камизестрант се прилага в комбинация с рибоциклиб, експозицията на камизестрант се увеличава до нива, сравними с тези, наблюдавани при монотерапия с доза 150 mg (вж. точка 4.9).

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата на камизестрант при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на камизестрант при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Etsamah не се препоръчва при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на камизестрант при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (съгласно критериите на NCI). Като предпазна мярка трябва да се избягва употребата на камизестрант при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане. Пациентите с лека степен на чернодробно увреждане могат да приемат камизестрант (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на камизестрант при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетката трябва да се гълта цяла с вода и може да се приема със или без храна, приблизително по едно и също време всеки ден. Не трябва да приемате Etcamah, ако таблетката е счупена, напукана или е с нарушена цялост по друг начин. Таблетката не трябва да се дъвче, разтрошават, разтваря или разделя, тъй като тези начини на употреба не са проучвани в клинични проучвания.

4.3 Противопоказания

Кърмене (вж. точка 4.6)

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Брадикардия при комбиниране с лекарствени продукти, за които е известно, че повишават риска от удължаване на QTc интервала

При комбинирано лечение с камизестрант и инхибитор на CDK4/6 са съобщавани случаи на брадикардия и удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.8). Нелетален случай на torsades de pointes е наблюдаван при пациент с брадикардия и удължен QTc интервал при лечение с камизестрант в комбинация с рибоциклиб. Тъй като брадикардията при наличието на потенциално удължаване на QTc интервала може да повиши риска от аритмия, трябва да се проявява повишено внимание при прилагането на камизестрант в комбинация с лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват удължаване на QTc интервала, например рибоциклиб. Вижте препоръките за проследяване (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Камизестрант се метаболизира в черния дроб. При пациентите с нарушена чернодробна функция се очаква повишена експозиция на камизестрант. Като предпазна мярка употребата на камизестрант при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане трябва да се избягва. Камизестрант може да се прилага при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (съгласно критериите на NCI) не се налага коригиране на дозата на камизестрант (вж. точки 4.2 и 5.2).

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Камизестрант е обратим инхибитор на CYP3A4/5 и CYP2B6 и води до инхибиране на транспортерите P-гр, BCRP и OATP1B1. Камизестрант е мощен, времезависим, необратим инхибитор на CYP2C9 и CYP2C19. Камизестрант е субстрат за CYP3A4 и P-гр.

Ефекти на други лекарствени продукти върху камизестрант

Индуктори на CYP3A4/5

Очаква се експозицията на камизестрант да намалее при едновременното приложение с умерени и силни индуктори на CYP3A4. Клинично, единична доза от 75 mg камизестрант, прилаган едновременно перорално с повтарящи се дози карбамазепин, който е силен индуктор на CYP3A4/5, води до геометрични средни съотношения на C_{max} и AUC на камизестрант съответно 0,41 [90% CI: 0,37;0,46] и 0,29 [90% CI: 0,28;0,32]. Едновременното приложение на камизестрант и силен индуктор на CYP3A4/5 (включително, но не само: карбамазепин, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион) трябва да се избягва. Трябва да се обмисли алтернативен лекарствен продукт без или със слаб потенциал за индуциране на CYP3A4/5.

При едновременно приложение на камизестрант в комбинация с рибоциклиб и умерен индуктор на CYP3A4/5 (включително, но не само: бозентан, нафцилин, модафинил и фенобарбитал) не се налага коригиране на дозата на камизестрант. При едновременно приложение на камизестрант в комбинация с абемациклиб или палбоциклиб трябва да се избягва употребата на такива умерени индуктори на CYP3A4/5, като се премине към алтернативен съпътстващ лекарствен продукт (вж. точка 5.2).

Инхибитори на CYP3A4/5

В клинично проучване съпътстващото приложение на итраконазол, силен инхибитор на CYP3A4/5, повишава геометричната средна стойност на C_{max} и AUC_{inf} на камизестрант съответно 1,37 и 1,90 пъти. Трябва да се избягва приложението на камизестрант в комбинация с рибоциклиб при пациенти, приемащи силни инхибитори на CYP3A4/5. Също така повишено внимание е необходимо при комбиниране на камизестрант и рибоциклиб със слаби (напр. хлорзоксазон и фосапрепитант) и умерени (напр. апрепитант и дилтиазем) инхибитори на CYP3A4/5.

Ефекти на камизестрант върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP2C9 и CYP2C19

In vitro данни, съчетани с механистично статично моделиране, показват, че камизестрант е мощен необратим времезависим инхибитор както на CYP2C9, така и на CYP2C19. Това означава, че инхибицията е необратима и за да се възстанови функционалността е необходимо ензимите да бъдат синтезирани отново. Следователно се очаква камизестрант да повиши нивата на експозиция на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2C9 и/или CYP2C19. Липсват *in vivo* клинични данни. Лекарствените продукти, които са чувствителни субстрати (включително, но не само: клобазам, омепразол, пантопразол и прогуганил) или субстрати на CYP2C9 и/или CYP2C19 с тесен терапевтичен индекс (включително, но не само: фенитоин и варфарин) трябва да бъдат преустановени най-малко 2 седмици преди първата доза Etcamah и да не се прилагат най-малко 2 седмици след последната доза Etcamah.

Едновременното приложение на камизестрант и умерено чувствителни субстрати на CYP2C9 (включително, но не само: флурбипрофен, сипонимод и глибурид) и/или CYP2C19 (включително, но не само: езомепразол, вориконазол и лансопразол) може да бъде разрешено при повишено внимание; въпреки това, ако е възможно, трябва да се обмисли приложение на алтернативни лекарствени продукти.

Субстрати на CYP3A4/5

В клинично проучване съпътстващото приложение на камизестрант с мидазолам, чувствителен субстрат на CYP3A4/5, повишава геометричната средна C_{max} 1,5 пъти и AUC 1,99 пъти,

следователно камизестрант е слаб инхибитор на CYP3A4/5. Камизестрант трябва да се прилага с повишено внимание при едновременно приложение с чувствителни субстрати на CYP3A4/5 (включително, но не само: будезонид, буспирон, дронедазон, ивабрадин, луразидон, мидазолам, кветиапин, силденафил и симвастатин). При субстрати на CYP3A4/5 с тесен терапевтичен индекс (напр. алфентанил и фентанил) може да се наложи коригиране на дозата и пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Чувствителни субстрати на OATP1B1

In vitro данни показват, че камизестрант е инхибитор на OATP1B1. Поради това камизестрант може да повиши нивата на експозиция на лекарствени продукти, които са субстрати на OATP1B1, включително, но не само, глибурид и ловастатин. Липсват *in vivo* клинични данни. Трябва да се избягват лекарствените продукти с тесен терапевтичен индекс, които са чувствителни субстрати на OATP1B1. Лекарствените продукти, които са чувствителни субстрати на OATP1B1, са разрешени, но трябва да се проявява повишено внимание и пациентите да се наблюдават внимателно за възможни лекарствени взаимодействия.

Чувствителни субстрати на BCRP

In vitro данни показват, че камизестрант е инхибитор на протеина за резистентност на рак на гърдата (BCRP). Поради това камизестрант може да повиши нивата на експозиция на лекарствени продукти, които са субстрати на BCRP. Липсват *in vivo* клинични данни. Лекарствените продукти, които са чувствителни субстрати на BCRP, например розувастатин, сулфасалазин и софосбувир, са допустими, но трябва да се проявява повишено внимание, а пациентите да се наблюдават внимателно за възможни лекарствени взаимодействия. Трябва да се избягват лекарствените продукти с тесен терапевтичен индекс, които са чувствителни субстрати на BCRP.

Чувствителни субстрати на P-gp

In vitro данни показват, че камизестрант е инхибитор на P-гликопротеина (P-gp). Поради това камизестрант може да повиши нивата на експозиция на лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp, включително, но не само: едоксабан, дигоксин, фексофенадин и дабигатран етексилат. Липсват *in vivo* клинични данни. Трябва да се избягват лекарствените продукти с тесен терапевтичен индекс, които са чувствителни субстрати на P-gp. Лекарствените продукти, които са чувствителни субстрати на P-gp, са разрешени, но трябва да се проявява повишено внимание и пациентите да се наблюдават внимателно за възможни лекарствени взаимодействия.

Чувствителни субстрати на CYP2B6

In vitro данни показват, че камизестрант е инхибитор на цитохром P450 2B6 (CYP2B6). Поради това камизестрант може да повиши нивата на експозиция на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2B6. Липсват *in vivo* клинични данни. Трябва да се избягват лекарствените продукти, които са чувствителни субстрати на CYP2B6, включително, но не само: бупропион, невирапин, кетамин и циклофосфамид. Всички останали субстрати на CYP2B6 са разрешени, но е необходимо да се проявява повишено внимание и пациентите да се наблюдават внимателно за възможни лекарствени взаимодействия.

Лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала

Камизестрант в комбинация с рибоциклиб е проучван клинично. Един нелетален случай на torsades de pointes е наблюдаван при пациент с брадикардия и удължен QT интервал при камизестрант в комбинация с рибоциклиб. Препоръчва се пациентите да бъдат наблюдавани клинично и дозите да се коригират съгласно указанията в одобрената КХП на рибоциклиб. Трябва да се избягва едновременното приложение на други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала и/или са свързани с известен риск от torsades de pointes (напр. ципрофлоксацин, левофлоксацин, ондансетрон, есциталопрам, венлафаксин, флуконазол, хлорохин, халопантрин, кларитромицин, азитромицин, халоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил и пимозид). Ако съпътстващо приложение не може да бъде избегнато, проследявайте ЕКГ според клиничните показания (вижте точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Въз основа на механизма на действие и предклиничните данни, камизестрант може да причини увреждане на плода, ако се прилага при бременни жени. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато получават камизестрант. Преди започването на лечението на жени с детероден потенциал трябва да се направи тест за бременност и да се установи, че той е отрицателен резултат и по време на лечението трябва да се има предвид повторно тестване.

Контрацепция при мъжете и жените

Жените с детероден потенциал и мъжете, чиито партньорки са с детероден потенциал, трябва да използват ефективни контрацептивни средства по време на лечението с камизестрант, както и през следните периоди след приключване на лечението с камизестрант: най-малко 4 седмици за жените и 1 седмица за мъжете.

Бременност

Липсват данни от употребата на камизестрант при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително ембриолеталност и дистокия (вж. точка 5.3). Въз основа на данните при животни и механизма на действие на камизестрант, той не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с камизестрант.

Кърмене

Не е известно дали камизестрант и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Въз основа на данните при животни (вж. точка 5.3) не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови преди лечението с камизестрант и не трябва да се възобновява до 4 седмици след приемането на последната доза (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Липсват данни за въздействието на камизестрант върху фертилитета при хора. Резултатите от проучванията при животни показват, че камизестрант оказва значително въздействие върху мъжките и женските репродуктивни органи при мишки, плъхове и кучета, както и функционални ефекти върху фертилитета при женските и мъжките плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Etcamah в комбинация с инхибитор на CDK4/6 влияе в малка степен на способността за шофиране и работа с машини, тъй като тази комбинация може да предизвика умора и замайване (вж. точка 4.8). Etcamah може да предизвика преходни зрителни смущения в периферното зрение, изразяващи се главно във фотопсия, които нямат или имат незначително влияние върху способността за шофиране. Въпреки това на пациентите, при които се наблюдават тези симптоми, трябва да се препоръча да проявяват повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Обобщение на профила на безопасност на Etsamah се основава на сборни данни от 263 пациенти, които са получавали Etsamah в комбинация с CDK4/6 инхибитор в проучването фаза III (SERENA-6) и фаза I (SERENA-1).

Най-честите нежелани реакции ($\geq 15\%$) на Etsamah в комбинация с CDK4/6 инхибитор са неутропения (59,7%), зрителни смущения (40,7%), инфекции (38,4%), диария (21,3%), гадене (21,3%), анемия (21,3%), умора (20,5%), брадикардия (19,8%) и левкопения (15,6%). Сред тях нежеланите реакции, установени при Etsamah, са зрителни смущения (40,7%) и брадикардия (19,8%).

Честите нежелани реакции степен 3 или 4 ($\geq 2\%$) на Etsamah в комбинация с CDK4/6 инхибитор са неутропения (46,4%), левкопения (9,1%), анемия (3,4%), инфекции (3,4%) и повишение на аланин аминотрансферазата (2,3%).

Честите сериозни нежелани реакции ($\geq 1\%$), съобщавани при пациенти, лекувани с Etsamah в комбинация с CDK4/6 инхибитор, включват инфекции (3,4%) и пирексия (1,1%).

Нежеланите реакции, довели до преустановяване на лечението с Etsamah при пациенти, получаващи Etsamah в комбинация с CDK4/6 инхибитор, са неутропения (0,4%) и удължаване на QT интервала на електрокардиограмата (0,4%).

Най-честите нежелани реакции ($\geq 2\%$), довели до промяна на дозата на Etsamah при пациенти, получаващи Etsamah в комбинация с CDK4/6 инхибитор, са инфекции (6,8%), неутропения (6,5%), брадикардия (4,2%), удължен QT интервал на електрокардиограмата (3,4%), диария (2,3%), повръщане (2,3%) и зрителни смущения (2,3%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, установени при приложението на Etsamah в комбинация с инхибитори на CDK4/6, са зрителни смущения и брадикардия. В таблица 2 са включени също нежеланите реакции и съответната им честота, установени при комбинацията на Etsamah и инхибитори на CDK4/6 от сборните данни за Etsamah в комбинация с инхибитор на CDK4/6 ($n = 263$).

В проучването SERENA-6 медианата на експозиция на Etsamah в комбинация с CDK4/6 инхибитор е 15,54 месеца, а на ароматазен инхибитор (AI) в комбинация със CDK4/6 инхибитор — 7,36 месеца.

Честотата на нежеланите реакции от клиничните проучвания се основава на честотата на нежеланите събития независимо от причината, като част от събитията, свързани с нежелана реакция, могат да имат причини, различни от лекарството, като например заболяването, други лекарствени продукти или несвързани причини.

Нежеланите реакции са изброени според системо-органичния клас (СОК) по MedDRA и по низходяща честота на групирани термини по MedDRA. Честотата се определя, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при комбинацията на Etsamab с инхибитор на CDK4/6 (n = 263)^a

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Категория по честота, всички степени	Категория по честота, степен 3 или 4
Инфекции и инфестации	Инфекции ^{г,д,е,ж}	Много чести	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения ^{д,е,ж,з}	Много чести	Много чести
	Анемия ^{д,е,ж,и}	Много чести	Чести
	Левкопения ^{д,е,ж,й}	Много чести	Чести
	Тромбоцитопения ^{д,е,ж,к}	Много чести	Чести
	Лимфопения ^{е,ж}	Чести	Нечести
	Фебрилна неутропения ^{д,е,ж}	Нечести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит ^{д,е,ж}	Чести	Нечести
	Хипокалиемия ^ж	Чести	Чести
	Хипофосфатемия ^ж	Чести	Нечести
	Хипокалциемия ^ж	Чести	Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност ^{е,ж}	Много чести	Нечести
	Главоболие ^{е,ж}	Много чести	Нечести
	Дисгеузия ^{д,е}	Чести	Нечести
	Синкоп ^ж	Чести	Нечести
Нарушения на очите	Зрителни смущения ^б	Много чести	Нечести
	Сухо око ^{д,ж}	Много чести	-
Сърдечни нарушения	Брадикардия ^в	Много чести	-
	Torsades de pointes ^ж	Неизвестна честота	Неизвестна честота
Съдови нарушения	Дълбока венозна тромбоза ^{д,е}	Чести	Нечести
	Емболия ^д	Нечести	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица ^ж	Много чести	-
	Диспнея ^ж	Чести	Нечести
	Белодробна емболия ^{д,е}	Нечести	Нечести

Стомашно-чревни нарушения	Диария ^{д,е,ж}	Много чести	Чести
	Гадене ^{д,е,ж}	Много чести	Нечести
	Повръщане ^{д,е,ж}	Много чести	Нечести
	Запек ^ж	Чести	-
	Болка в корема ^ж	Чести	Чести
	Стоматит ^{д,е,ж}	Чести	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус ^{е,ж}	Чести	-
	Алопеция ^{д,е,ж}	Чести	-
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба ^ж	Много чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^{д,е,ж}	Много чести	Чести
	Астения ^{д,ж}	Много чести	Нечести
	Пирексия ^{д,е,ж}	Чести	Нечести
Изследвания	Повишена аспартат аминотрансфераза ^{д,е,ж}	Чести	Нечести
	Повишена аланин аминотрансфераза ^{д,е,ж}	Чести	Чести
	Повишен креатинин в кръвта ^{д,ж}	Чести	-
	Удължен QT интервал на електрокардиограмата	Чести	Чести

- а. Класифицирани съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute), версия 5.0.
- б. Зрителни смущения включват фотоопсия, замъглено зрение, нарушение на зрението, диплопия и фотофобия в СОК по MedDRA Нарушения на очите, както и зрителна персеверация в СОК по MedDRA Нарушения на нервната система. Освен при камизестрант, замъглено зрение е нежелана реакция при палбоциклиб, а фотоопсия е нежелана реакция при абемациклиб.
- в. Брадикардия включва брадикардия и синусова брадикардия.
- г. Всички предпочитани термини в рамките на СОК „Инфекции и инфестации“.
- д. НЛР за комбинацията камизестрант и палбоциклиб.
- е. НЛР за комбинацията камизестрант и абемациклиб.
- ж. НЛР за комбинацията камизестрант и рибоциклиб.
- з. Неутропения включва неутропения и понижен брой на неутрофилите.
- и. Анемия включва анемия, макроцитна анемия и желязодефицитна анемия.
- й. Левкопения включва левкопения и намален брой на левкоцитите.
- к. Тромбоцитопения включва тромбоцитопения и намален брой на тромбоцитите.

Описание на избрана нежелана реакция

Брадикардия

Сред 19,8% от пациентите, при които е съобщена брадикардия, при 85% от тях брадикардията е безсимптомна и е класифицирана като STCAE степен 1, докато при останалите 15% са отчетени нежелани реакции степен 2. Брадикардията се характеризира със зависимо от времето начало, като постепенното понижение на сърдечната честота достига стабилен минимум на около 14-ия ден и като цяло се нормализира след прекратяване на лечението в рамките на сходен период от време.

Брадикардията при наличие на медикаментозно индуцирано удължаване на QTc интервала може да повиши риска от аритмия. Удължаване на QTc интервала е съобщавано като нежелана реакция при 18 пациенти (6,8%) за комбинацията Etcamab и инхибитор на CDK4/6 (вж. таблица 2). От тях при 14 е класифицирано като степен 1 или степен 2; при 3 е класифицирано като степен 3, а torsades de pointes (степен 4) се наблюдава при един пациент с брадикардия и удължаване на QTc интервала при приложение на камизестрант в комбинация с рибоциклиб в проучване фаза 1. Събитията степен 3 и 4 се наблюдават при комбинация с рибоциклиб. Препоръчва се допълнително проследяване (вж. точки 4.2 и 4.4).

Зрителни смущения

Сред 40,7% от пациентите, които съобщават за зрителни смущения, при повечето (92,5%) се наблюдават нежелани реакции STCAE степен 1, при 6,5% от пациентите се наблюдават нежелани реакции STCAE степен 2, а при 0,9% настъпва нежелана реакция STCAE степен 3 (фотопсия). Най-честото зрително смущение е фотопсия (24,0%). Медианата на времето до появата на първото зрително смущение е 9 дни. Нежеланите реакции, свързани със зрителни смущения, обичайно са интермитентни, краткотрайни и не персистират през целия ден. Съобщава се, че зрителните смущения при пациентите не се влошават с течение на времето. Офталмологичният преглед на пациенти, които съобщават за зрителни смущения, не показва данни за структурни промени в окото или клинично значими промени в зрителната острота, които да се дължат на Etcamab (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение в случай на предозиране на Etcamab. В проучванията фаза I, при които пациентите получават монотерапия с дневна доза до 450 mg, не е достигната максималната поносима доза (MTD). Профилът на безопасност при пациентите, лекувани с дози 150 mg Etcamab веднъж дневно, съответства на установения профил на безопасност на Etcamab при препоръчителната доза 75 mg веднъж дневно (вж. точка 4.8). При съмнение за предозиране пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и при необходимост да се лекуват симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия, Антиестрогени, АТС код: L02BA05

Механизъм на действие

Камизестрант е перорален селективен чист естроген-рецепторен антагонист (SERD) и естроген-рецепторен антагонист (ER).

Камизестрант се свързва с лиганд-свързващия домен на ER α , като антагонизира активността на ER α , кодиран както от див тип *ESR1*, така и от мутирал *ESR1*, и индуцира протеазомно-зависимо разграждане на ER α , без да действа като агонист на ER α .

Електрофизиология на сърцето

При 30 пациенти е оценен анализът на зависимостта експозиция-отговор при потенциално удължаване на QTc интервала при монотерапия с камизестрант в дози от 75 mg до 300 mg дневно. Прогнозираното средно свързано с лекарството удължаване на QTc интервала е 2,99 msec (95 % CI: (-0,75; 6,73) при средна C_{max} в стационарно състояние, с горна граница 6,09 msec (90 % CI) след прием на камизестрант 75 mg веднъж дневно. При препоръчителната доза от 75 mg камизестрант не се наблюдава средно увеличение на QTc интервала >10 msec.

Клинична ефикасност

ER-положителен, HER2-отрицателен, локално авансирал или метастатичен рак на гърдата

SERENA-6

SERENA-6 е рандомизирано, двойносляпо проучване, в зависимост от циркулираща туморна ДНК (ctDNA), за оценка на ефикасността и безопасността на преминаването към Etcamah в комбинация с инхибитор на CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб) в сравнение с продължаване на лечението с AI (летрозол или анастрозол) плюс инхибитор на CDK4/6 при възрастни жени в пре-, пери- и постменопауза и мъже с ER-положителен/HER2-отрицателен, локално авансирал или метастатичен рак на гърдата с откриваема *ESR1* мутация, установена чрез изследване на ctDNA, без прогресия на заболяването по време на лечение от първа линия с AI плюс инхибитор на CDK4/6. Всички пациенти трябва да са в процес на лечение и да са получавали лечение с AI плюс инхибитор на CDK4/6 в продължение на ≥ 6 месеца като първоначално ендокринно лечение, без признаци за прогресия на заболяването според оценката на изследователя. Пациентите може да са получили една предходна линия на химиотерапия преди започването на лечение с AI плюс инхибитор на CDK4/6. Изключени са пациенти с ECOG >1, наличие на широко разпространено симптоматично метастатично висцерално заболяване, ранна прогресия на заболяването с инхибитор на CDK4/6; тежка и неконтролирана съпътстваща сърдечна патология, тежка степен на чернодробно увреждане и/или удължаване на QTc интервала (определено като > 480 msec при комбинация с палбоциклиб или абемациклиб; или ≥ 450 msec при комбинация с рибоциклиб). Статусът на *ESR1* мутацията е определен проспективно чрез изследване на циркулираща туморна ДНК (ctDNA) в плазмата с помощта на теста Guardant 360 CDx. За включване са допустими мутации в *ESR1*, водещи до следните аминокиселинни промени: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Според резултатите от теста Guardant 360 най-честите промени в *ESR1* са варианти при аминокиселините D538G, Y537S и Y537N, установени съответно при 44,6%, 38,9% и 18,5% от пациентите с допустима *ESR1* мутация.

Общо 315 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или Etcamah (n = 157, 75 mg веднъж дневно) плюс CDK4/6 инхибитор и AI плацебо, или да продължат с AI в комбинация с CDK4/6 инхибитор и Etcamah плацебо (n = 158). Общият дял на рандомизираните пациенти, лекувани с палбоциклиб, е 75,6%, с рибоциклиб - 14,9%, а с абемациклиб - 9,5%. Изборът на инхибитор на CDK4/6 и неговата доза са останали същите към момента на рандомизацията и за двете рамена. Рандомизацията е стратифицирана според локализацията на заболяването (висцерално спрямо невисцерално заболяване), откриването на *ESR1*m (първи тест спрямо последващи ctDNA тестове), времето от започването на лечение с AI плюс CDK4/6 инхибитор до рандомизацията (< 18 месеца спрямо ≥ 18 месеца) и вида на CDK4/6 инхибитора (палбоциклиб спрямо рибоциклиб спрямо абемациклиб). Жените в пре- или перименопауза, както и мъжете, приемащи съпътстващо агонист на LHRH, продължават да го приемат и след

рандомизацията. Лечението с Etsamah продължава до прогресия на заболяването или до появата на неприемлива токсичност.

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (PFS), оценена от изследователя съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) версия 1.1. Ключовите вторични крайни точки са времето от рандомизацията до втора прогресия или смърт (PFS2) и общата преживяемост (OS).

Демографските и изходните характеристики са добре балансирани между рамената. При 315 пациенти медианата на възрастта е 61,0 години (диапазон 29,0 до 89,0 години, като 36,8% са на възраст над 65 години); жени (99,0%); мъже (1,0%); бели (63,2%), азиатци (23,2%), чернокожи (1,9%) и други раси (1,0%). Статусът на функционалното състояние според Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) е 0 (65,1%) или 1 (33,0%); 79,4% са жени в постменопауза, а 20,6% са жени в пре- или перименопауза, или мъже.

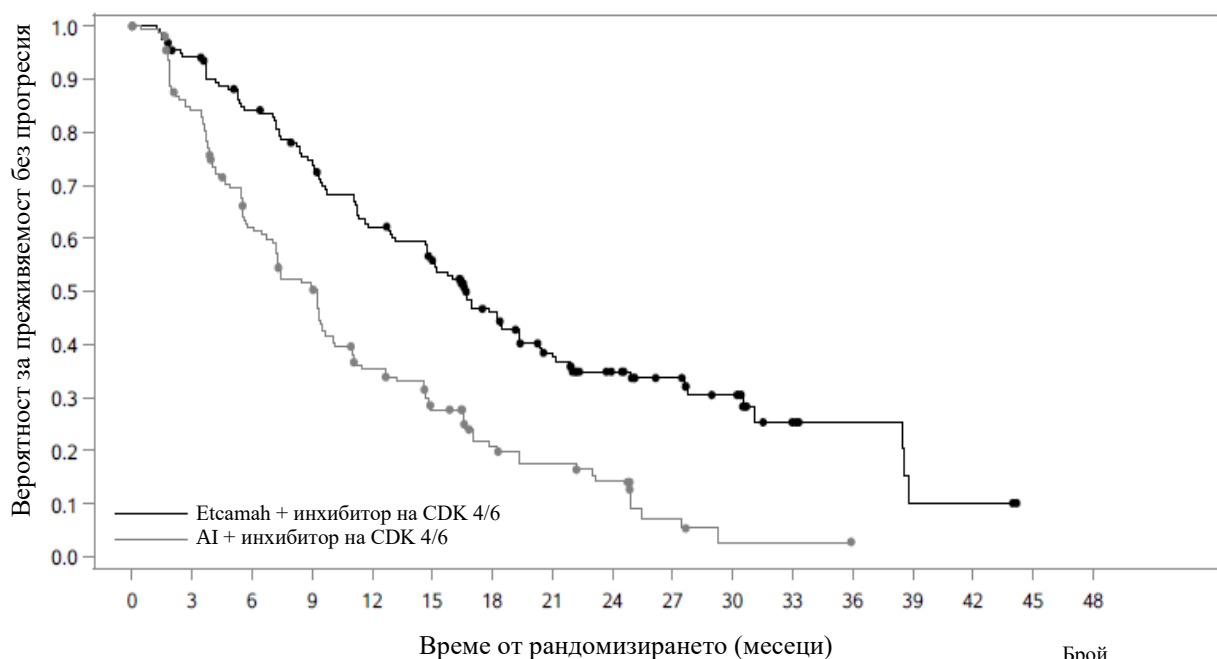
Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 3 и Фигура 1.

Таблица 3 Резултати за ефикасност в SERENA-6 (DCO3: 2 януари 2026 г.)

	Етсаман плюс инхибитор на CDK4/6 (n = 157)	AI плюс инхибитор на CDK4/6 (n = 158)
Преживяемост без прогресия (PFS) според оценката на изследователя		
Брой събития ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Медиана, месеци ^б (95% CI)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Коефициент на риск ^в (95% CI)	0,45 (0,34; 0,59)	
р-стойност ^г	<0,00001	
Обща преживяемост (OS) (30% от планираното време на проследяване)		
Брой събития (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Медиана, месеци ^б (95% CI)	41,20 (35,48; NC)	40,21 (36,50; 43,27)
Коефициент на риск ^в	0,87 (0,57; 1,30)	

- Включва събития, свързани с прогресия, настъпили в рамките на 2 посещения след последната оценка, подлежаща на анализ.
- Изчислението се основава на метода на Каплан-Майер.
- Коефициентът на риск < 1 сочи в полза на рамото, лекувано с Etsamah плюс инхибитор на CDK4/6.
- р-стойност < 0,00001, постигната при DCO1 (28 ноември 2024 г.).

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според оценката на изследователя в SERENA-6



	Брой пациенти в риск	Време от рандомизиранието (месеци)																Брой рандомизирани участници/брой събития
		Месец	000	003	006	009	012	015	018	021	024	027	030	033	036	039	042	
Etcamab + инхибитор на CDK 4/6	157	143	125	109	90	78	57	42	31	23	17	7	5	2	2	0	157/99	
AI + инхибитор на CDK 4/6	158	127	90	73	48	35	20	16	12	4	1	1	0	0	0	0	158/124	

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за представяне на резултати от проучвания с Etcamab във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на камизестрант са охарактеризирани при здрави пациенти и пациенти с рак на гърдата. Въз основа на популационен фармакокинетичен (popPK) анализ фармакокинетиката на камизестрант при доза 75 mg се характеризира с привиден плазмен клирънс 69,1 l/h, привиден обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}/F) 26,97 l/kg и терминален полуживот приблизително 23 часа. Бионаличността на камизестрант при перорално приложение на доза 75 mg е 43 %, а стационарно състояние се достига до 5-ия ден след приложение веднъж дневно.

Абсорбция

След перорално приложение камизестрант се абсорбира, като медианата на максималните плазмени концентрации се достига приблизително 2 до 4 часа след приложението.

Ефект на храната

Сходни експозиции са наблюдавани след приложение с храна с високо съдържание на мазнини или без прием на храна през нощта, което показва, че камизестрант може да се приема със или без храна. След прием на храна с високо съдържание на мазнини геометричните средни стойности на C_{max} и AUC след хранене спрямо на гладно (90 % CI) са съответно 106,2 % (90 % CI: 94,3 %; 119,7 %) и 109,8 % (90 % CI: 104,4 %; 115,5 %).

Разпределение

Според рорРК анализ камизестрант се разпределя в тъканите с привиден периферен обем на разпределение 8,69 l/kg. Привидният обем на разпределение на камизестрант в стационарно състояние е 26,97 l/kg.

Свързването на камизестрант с плазмените протеини е 75,3 % (24,7 % несвързано вещество). Няма данни за зависимост на свързването с плазмените протеини от концентрацията. Съотношението кръв-плазма е 0,99.

Биотрансформация

Резултатите от *in vitro* проучвания с хепатоцити сочат, че камизестрант претърпява множество окислителни реакции в допълнение към директно N-глюкурониране и се метаболизира предимно чрез CYP3A4/5 и UGT1A4. Метаболити на камизестрант при хора са открити и количествено определени във фармакокинетични проби от здрави жени доброволки, получили единична перорална доза от 75 mg [¹⁴C]-камизестрант (0,67 MBq). Основните циркулиращи вещества, свързани с лекарството, са конюгатът – N-глюкуронид на камизестрант, N-глюкуронидът на киселия метаболит и камизестрант, които представляват съответно 20,1 %, 11,2 % и 13,6 % от циркулиращата радиоактивност в плазмата. Останалите осем второстепенни метаболита в плазмата, всеки от които е с относително съдържание под 10 % от общото количество на свързаните с лекарството вещества в плазмата, са или метаболити, получени в резултат на окисление, или техни глюкурониди. Не са идентифицирани активни метаболити.

In vitro: Камизестрант не инхибира CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2E1 и е слаб инхибитор ($IC_{50} > 100 \mu M$) на UGT1A1 и UGT2B7. Камизестрант не предизвиква времезависимо инхибиране на CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4/5. Камизестрант има нисък потенциал да предизвиква индукция на CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4/5. По отношение на лекарствените транспортери камизестрант не инхибира OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 и MATE2K и не е субстрат на BCRP, OATP1B1 или OATP1B3.

Елиминиране

След еднократно перорално приложение на 75 mg [¹⁴C]-камизестрант средно 82 % от приложената радиоактивност се възстановява в урината и фекалите. Средно 65,1% от общата радиоактивност се открива във фекалиите, което показва, че екскрецията чрез фекалиите е основният път на елиминиране след перорално приложение; 16,8 % от общата радиоактивност се откриват в урината.

Линейност/нелинейност

AUC и C_{max} на камизестрант показват по-голямо от дозопропорционално увеличение в дозовия диапазон от 25 до 450 mg.

Специални популации

Ефект на възрастта, пола, расата и теглото

Въз основа на рорРК анализи ($n = 756$) не се установява клинично значима зависимост между предвидената от модела експозиция в стационарно състояние, площта под кривата концентрация-време в стационарно състояние (AUC_{ss}) и следните ковариати: медиана на възрастта на изходното ниво 61 години (29 до 89 години) и расови групи. РорРК анализа показва, че медианата на телесното тегло на изходно ниво е 69,9 kg (34,2 до 150 kg) и че това повлиява на привидния обем на разпределение (V_2/F), но не е клинично значимо; не повлиява значимо привидния общ телесен клирънс (CL/F) или AUC_{ss} . Не се налага коригиране на дозата на камизестрант в зависимост от възрастта, пола, расата или телесното тегло.

Бъбречно увреждане

В рорРК анализа креатининовият клирънс се използва като непрекъсната ковариата. Креатининовият клирънс (CrCL) на изходно ниво се изчислява по уравнението на Cockcroft-Gault, за да се оцени ефекта на бъбречната функция върху фармакокинетиката на камизестрант; медианата на CrCL е 86,2 ml/min (диапазон 22,8–303 ml/min). Анализът не показва клинично значимо влияние на лека и умерена степен на бъбречно увреждане на изходно ниво върху фармакокинетиката на камизестрант, което показва, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

В клиничните проучвания на камизестрант са участвали ограничен брой пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, като не са включени пациенти на диализа или със CrCL < 15 ml/min. Поради това не е установена подходяща доза на камизестрант за пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане и пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетично проучване при пациенти след прилагане на единична доза от 75 mg геометричната средна стойност на C_{max} и AUC_{0-INF} (експозиция на камизестрант) при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B) са съответно 2,4 пъти и 2,7 пъти по-високи в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Геометричната средна стойност на C_{max} и AUC_{0-INF} (експозиция на камизестрант) при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) са съответно 3,1 пъти и 3,8 пъти по-високи в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция.

Експозицията на камизестрант е по-висока от дозопропорционална и нараства с времето, докато се достигне стационарно състояние. Не е известно как се повишава експозицията на камизестрант от прилагането на еднократна доза до достигане на стационарно състояние при лица с чернодробно увреждане (Child-Pugh). РорРК моделирането не показва лека степен на чернодробно увреждане (NCI) да е важна ковариата по отношение на експозицията на камизестрант. Като предпазна мярка камизестрант трябва да се избягва при лица с умерено и тежка степен на чернодробно увреждане. Пациентите с лека степен на чернодробно увреждане могат да приемат камизестрант.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклинични данни/токсичност при многократно приложение

При проучвания за токсичност при многократно приложение при мишки, плъхове и кучета репродуктивната система е определена като таргетен орган, като хистопатологични находки са наблюдавани при експозиции, значително по-ниски (при женските) или два пъти по-високи (при мъжките) от експозицията при хора при максималната препоръчителна доза за хора (MRHD). Подобни резултати са наблюдавани и в надбъбречните жлези (при плъхове и мишки) и хипофизната жлеза (при мишки). Резултатите са обусловени от хормоналното действие и се основават на фармакологичния ефект на камизестрант, поради което не са приложими за жени в постменопауза или за жени в пре- или перименопауза, както и за мъже, на които се прилага агонист на LHRH. Находките в мъжкия репродуктивен тракт, които имат клинично значение, са описани в раздела за фертилитет.

При плъхове и/или мишки са наблюдавани макрофагна агрегация (в белия дроб, слезката, тимуса и мезентериалните лимфни възли) и вакуолизация (в жлъчния епител в черния дроб). Това състояние, диагностицирано като фосфолипидоза в белия дроб на плъхове, е обратимо след едномесечно приложение, но е счетено за нежелано при женските плъхове в шестмесечното проучване при обща плазмена експозиция (AUC), приблизително 60 пъти по-висока от експозицията при хора при MRHD.

При механистични проучвания камизестрант предизвиква дисфункция на биполярните клетки – пръчици, в ретината на плъхове при клинично значими експозиции (приблизително 5-пъти

експозицията при хора при MRHD). Ефектите върху ретината при плъхове са обратими и съответстват на преходните зрителни смущения, наблюдавани при хора.

Ефекти върху сърдечносъдовата системата се наблюдават при различни видове (т.е. при кучета и плъхове) и се подкрепят от механистични проучвания. Понижение на сърдечната честота, свързано с понижена пейсмейкърна активност в синоатриалния възел през HCN4 йонните канали, се наблюдава при животни и се потвърждава клинично (вж. точка 4.4). При кучета и плъхове допълнителните сърдечносъдовите функционални ефекти със забавено начало, включват дозо- и времезависимо понижение на диастоличното кръвно налягане, скъсяване на QA интервала и PR интервала, с повишение на пулсовото налягане, удължаване на QT/QTc интервалите и повишаване на параметрите на лявата камера ($dP/dt+$ и $dP/dt-$). При оценка при кучета удължаването на QTc интервала персистира най-малко 3 дни до 4 седмици. Удължаване на QTc интервала с неизвестен механизъм, независимо от сърдечната честота и несвързано с инхибиране на hERG се наблюдава при максимални плазмени концентрации на несвързаното вещество, които са ≥ 4 пъти по-високи от тези при хора при MRHD. При едно куче от телеметричното проучване и едно куче от токсикологичното проучване се наблюдават допълнителни предсърдни преждевременни комплекси (APC) при максимални плазмени нива на несвързаното вещество съответно 12 пъти и 33 пъти по-високи от тези при хора при MRHD. При женски плъхове е наблюдавана кардиомиопатия след 6-месечно приложение при обща плазмена експозиция ≥ 11 пъти по-висока от експозицията (AUC) при хора при MRHD.

При кучета комбинираното приложение на камизестрант с атропин води до значимо повишаване на експозицията на атропин в плазмата и мозъка, за което се счита, че се дължи на инхибиране на метаболизма на атропин и поради това вероятно е специфично за кучетата.

Мутагенност и канцерогенност

Камизестрант показва отрицателни резултати при тест на Ames и микронуклеарен тест *in vitro*, както и при микронуклеарен тест *in vivo*. Находките в яйчниците при проучвания за хронична токсичност при многократно приложение включват хиперплазия при обща плазмена експозиция (AUC) ≥ 2 пъти (гранулозни клетки при плъхове) и 52 пъти (гонадостромални тумори при кучета) експозицията при хора при MRHD и доброкачествени гранулозни тумори при обща плазмена експозиция (AUC) приблизително 60 пъти (при плъхове) и 3,5 пъти (при кучета) експозицията при хора при MRHD. Аденом на клетките на Leydig (интерстициални клетки) се наблюдава в тестиса на едно куче при експозиция 13 пъти по-висока от тази при хора при MRHD. Резултатите се считат за обусловени от хормоналното действие и се основават на фармакологичния ефект на камизестрант, и поради това не са приложими за жени в постменопауза, жени в пре- или перименопауза, както и за мъже, на които се прилага агонист на LHRH.

Репродуктивна токсичност

Ембриофетална токсичност/токсичност за развитието

Приложението на камизестрант в модифицирано проучване за ембриофеталното развитие при плъхове води до пълна липса на имплантация при женските, когато приложението на 0,1 mg/kg/ден започва преди имплантацията. Когато приложението е ограничено до фазата на органогенезата, камизестрант не оказва влияние върху ембриофеталната преживяемост или развитието, но при приложение от имплантацията до раждането и по време на лактацията камизестрант води до удължаване на гестацията, дистокия и нарушена преживяемост и растеж на поколението. Експозиция при майките в това проучване е значително по-ниска от експозицията при хора при MRHD.

Фертилитет

В проучване за фертилитета при женски плъхове камизестрант оказва отрицателно въздействие върху естралните цикли, чифтосването, фертилитета и ранната ембрионална преживяемост, като тези ефекти са напълно обратими след 1 месец без приложение. Наблюдавани са ефекти при експозиция на майката по-ниски от експозицията при хора при MRHD.

При мъжки плъхове и кучета атрофия на простатната жлеза, семенните везикули и семенните каналчета, тубулна дилатация в тестисите и промени в епидидима (намалено количество сперматозоиди при плъхове и клетъчен детрит при кучета) се наблюдават при най-ниската доза в проучванията за хронична токсичност при експозиции ≥ 2 пъти (плъхове) или $\geq 3,5$ пъти (кучета) по-високи от експозицията при хора при MRHD и се считат за клинично значими. При мъжки плъхове след 9-седмично приложение се наблюдава по-нисък брой на сперматидите/сперматозоидите, по-висок процент на аномалии на сперматозоидите, по-ниска подвижност на сперматозоидите и по-ниска честота на чифтосване и бременност, което показва ефект върху фертилитета при мъжките. Ефекти се наблюдават при обща плазмена експозиция (AUC) ≥ 2 пъти по-висока от наблюдаваната при клинична доза 75 mg, но не е установено ниво без ефект. В това проучване при нетретирани женски, чифтосани с третирани мъжки, се наблюдават имплантационна загуба и намаляване на броя на живите фетуси, което предполага медирана от мъжкия индивид репродуктивна токсичност при обща плазмена експозиция (AUC), 27 пъти по-висока от експозицията при хора при MHRD. Не е оценена обратимостта на резултатите относно фертилитета при мъжките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (тип 102)
Калциев хидрогенфосфат
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат

Таблетно обвивка

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

28 x 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози, от алуминий/алуминий.
2 блистера по 14 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2046/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се характеризира дългосрочната ефикасност на камизестрант в комбинация с инхибитор на CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб) за лечението на възрастни пациенти с ER-положителен, HER2-отрицателен локално авансирал или метастатичен рак на гърдата	31 декември 2028 г.

при откриване на ESR1 мутация и без прогресия на заболяването при ендокринна терапия от първа линия в комбинация с инхибитор на CDK4/6, ПРУ трябва да предостави резултатите от окончателния анализ на OS от проучването SERENA-6, рандомизирано, двойносляпо проучване фаза III.	
---	--

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕТСАМАН 75 mg филмирани таблетки
камизестрант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg камизестрант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2046/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

etcamah 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕТСАМАН 75 mg таблетки
камизестрант

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Etcamah 75 mg филмирани таблетки камизестрант (camizestrant)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Etcamah и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Etcamah
3. Как да приемате Etcamah
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Etcamah
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Etcamah и за какво се използва

Какво представлява Etcamah

Etcamah съдържа активното вещество камизестрант. Камизестрант принадлежи към група лекарства, наречени перорални селективни чисти естроген-рецепторни антагонисти (SERD) и естроген-рецепторни антагонисти (ER).

За какво се използва Etcamah

Etcamah е лекарство за лечение на рак, което се прилага при възрастни заедно с друго противораково лекарство, известно като CDK4/6 инхибитор (палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб), за лечение на рак на гърдата, който се е разпространил в съседните тъкани (локално авансирал) или в други части на тялото (метастатичен). Важно е да прочетете и листовката на другото лекарство. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

Etcamah може да се използва само когато раковите клетки имат рецептори (мишени) на повърхността си, наречени естрогенни рецептори (ER-положителни), и нямат много рецептори за човешкия епидермален растежен фактор, наречени HER2 (HER2-отрицателни). Трябва също така да е установено, че раковите клетки имат промяна (мутация) в гена, наречен „*ESR1*“, която е открита, докато пациентът е получавал антихормонална терапия заедно с инхибитор на CDK4/6 като първоначално лечение на рака, при условие че ракът не се влошава. Вашият лекар ще Ви направи изследване, за да се увери, че Etcamah е подходящ за Вас.

Когато Etcamah се прилага при жени, които все още не са достигнали менопаузата (в пременопауза или перименопауза), и при мъже, той трябва да се прилага заедно с агонист или

антагонист на хормона, освобождаващ лутеинизиращия хормон (LHRH) (лекарства, които понижават нивата на хормони в кръвта, като естроген, прогестерон и тестостерон).

Как действа Etsamah

Активното вещество в Etsamah, камизестрант, действа като директно блокира и унищожава естрогенните рецептори, които се намират в рака на гърдата. Естрогенните рецептори са протеини, които могат да подпомагат растежа и разпространението на рака на гърдата. Чрез блокиране и унищожаване на естрогенните рецептори, които се намират в рака на гърдата, Etsamah може да забави растежа и разпространението на рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Etsamah

Не приемайте Etsamah

- ако кърмите;
- ако сте алергични към камизестрант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Etsamah:

- ако имате забавен пулс,
- ако имате някакви проблеми с черния дроб.

Деца и юноши

Този лекарствен продукт не се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години. Причината за това е, че не е известно колко добре действа Etsamah, нито колко е безопасен при тази възрастова група.

Други лекарства и Etsamah

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е нужно, тъй като Etsamah може да повлияе на действието на някои други лекарства. Също така някои други лекарства могат да повлияят на действието на Etsamah.

- Следните лекарства могат да намалят ефективността на Etsamah, като понижат концентрацията му в кръвта:
 - Карбамазепин (използва се при епилептични пристъпи)
 - Жълт кантарион (билково лекарство, използвано при депресия)
 - Рифампицин (използва се за лечение на определени инфекции)
- Фенобарбитал (използван при епилептични пристъпи) и други известни умерени индуктори на CYP3A4/5 могат да намалят ефикасността на Etsamah и трябва да се прилагат с повишено внимание. Ако е възможно, Вашият лекар може да обмисли използването на алтернативни лекарства.
- Etsamah може да повиши риска от нежелани реакции при приема на някои други лекарства, като увеличи концентрацията на тези лекарства в кръвта. Сред тях са:
 - Омепразол, пантопразол (използвани за лечение на заболявания, причинени от повишена киселинност в стомаха)
 - Варфарин (използва се за лечение на кръвни съсиреци)
 - Фенитоин (използва се за лечение на епилептични пристъпи)Ако приемате някое от тези лекарства, Вашият лекар ще преустанови лечението най-малко 2 седмици преди първата Ви доза Etsamah и няма да го възобнови поне 2 седмици след последната Ви доза Etsamah.
- Лансопризол (използван за лечение на заболявания, причинени от повишена киселинност в стомаха) и други известни умерено чувствителни субстрати на CYP2C9 и/или CYP2C19 могат да се прилагат с повишено внимание. Ако е възможно, Вашият лекар може да обмисли използването на алтернативни лекарства.

- Лекарства, известни като чувствителни субстрати на CYP3A4/5, например:
 - Мидазолам (използва се за улесняване на заспиването и/или облекчаване на тревожността) и симвастатин (използва се за понижаване на холестерола) — трябва да се приемат с повишено внимание.
 - Алфентанил и фентанил (лекарства, използвани за облекчаване на болката) — може да се наложи коригиране на дозата, а Вашият лекар може да следи внимателно употребата им за евентуални нежелани реакции.
- Приемането на Etcamah заедно с някои лекарства може да повиши риска от промяна в сърдечния ритъм, което да доведе до аномална електрическа активност на сърцето (удължаване на QT интервала) и torsades de pointes (анормална електрическа активност на сърцето, съпроводена с животозастрашаващи нарушения на сърдечния ритъм). Сред тях са:
 - Ципрофлоксацин, левофлоксацин (използвани за лечение на бактериални инфекции)
 - Ондансетрон (използва се за лечение на гадене и повръщане)
 - Есциталопрам, венлафаксин (използвани за лечение на депресия)
 - Флуконазол (използва се за лечение на гъбични инфекции)
 - **Рибоциклиб** (използван при рак на гърдата в комбинация с Etcamah)

Рибоциклиб - Проучвано е едновременно приемане на Etcamah и рибоциклиб. Вашият лекар ще Ви наблюдава по време на лечението с тези лекарства и при необходимост може да коригира дозите. За повече информация вижте листовката на рибоциклиб.

Какво трябва да знаете за наблюдението при лечение с Etcamah и CDK4/6 инхибитори

Преди и след започване на лечението с Etcamah и инхибитор на CDK4/6 Вашият лекар ще провери състоянието на сърцето Ви чрез ЕКГ и ще назначи кръвни изследвания, включително изследвания на нивата на електролитите в кръвта, ако е необходимо. По време на лечението Вашият лекар ще продължи да Ви проследява при нужда и ще следва указанията за употреба на инхибитора на CDK4/6, който приемате. Ако настъпят промени в сърдечния Ви ритъм, може да се наложи ЕКГ да се прави по-често.

Бременност, кърмене и фертилитет

Контрол на раждаемостта (контрацепция) — информация за жени и мъже

Пациенти жени

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате ефективни методи за контрацепция по време на приема на Etcamah и в продължение на най-малко 4 седмици след последната доза. Не използвайте противозачатъчни хапчета. Изберете нехормонален метод, като например медна спирала. Посъветвайте се с Вашия лекар за подходящи методи за контрацепция.

Пациенти мъже

- Трябва да използвате презерватив при полов контакт с партньорка дори ако тя е бременна, докато приемате Etcamah, и в продължение на поне 1 седмица след приемането на последната доза.
- Вашата партньорка също трябва да използва контрацептивни средства, като например противозачатъчни хапчета.
- Трябва да уведомите Вашия лекар, ако партньорката Ви забременее.

Бременност

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство. Това се дължи на факта, че Etcamah може да навреди на нероденото Ви бебе.
- Ако забременеете по време на лечението, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар ще реши заедно с Вас дали да продължите да приемате Etcamah.
- Не забременявайте докато приемате това лекарство. Ако има възможност да забременеете, трябва да използвате надеждна контрацепция. Вижте раздела „Контрол на раждаемостта (контрацепция) — информация за жени и мъже“ по-горе.

- Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще поиска да направите тест за бременност преди започване на лечението, за да провери дали вече не сте бременна. Възможно е също да се наложи да правите редовни тестове за бременност, докато приемате Etsamah.

Кърмене

Преди да приемете Etsamah уведомете Вашия лекар, ако кърмите. Не е известно дали лекарството преминава в кърмата. Заради безопасността на Вашето бебе не трябва да кърмите по време на лечението с Etsamah, както и в продължение на 4 седмици след приемането на последната доза.

Фертилитет

Etsamah може да понижи фертилитета при мъжете и жените. Ако планирате да забременеете, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Шофиране и работа с машини

Приемането на Etsamah заедно с инхибитор на CDK4/6 може да предизвика умора или замаяване, което може леко да повлияе на способността Ви да шофирате или да работите с машини. Сам по себе си Etsamah понякога може да предизвика краткотрайни промени в периферното Ви зрение, като например виждане на светлини проблясъци. Тези промени обикновено са леки и по принцип не оказват влияние върху шофирането. Ако това се случи, бъдете предпазливи при шофиране или работа с инструменти и машини.

Etsamah съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Etsamah

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Etsamah се предлага под формата на филмирани таблетки, които се приемат през устата.
- Препоръчителната доза Etsamah е една филмирана таблетка 75 mg, приемана веднъж дневно по едно и също време всеки ден.
- Гълтайте таблетката цяла с вода. Не дъвчете, не разтрошавайте, не разтваряйте и не разделяйте таблетката.
- Etsamah може да се приема със или без храна.
- Ако повърнете, не приемайте допълнителна доза. Приемете следващата доза Etsamah по обичайното време.
- Лечението трябва да продължи, докато имате полза от него или докато нежеланите реакции станат непоносими.

Ако сте приели повече от необходимата доза Etsamah

Ако сте приели повече от необходимата доза Etsamah, свържете се с Вашия лекар. Вземете таблетките и тази листовка със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Etsamah

Ако сте пропуснали да приемете дозата, можете да я приемете веднага в рамките на 6 часа от обичайното време за приемане. Ако са минали повече от 6 часа от обичайното време за приемане на дозата, пропуснете тази доза и приемете следващата доза Etsamah по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите единични дози.

Ако сте спрели приема на Etsamah

Не спирайте приема на Etsamah, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Кажете на Вашия лекар, ако получите някакви нежелани реакции, включително и такива, неописани в тази листовка.

Незабавно говорете с Вашия лекар, ако по време на лечението получите някой от следните симптоми:

Повишена температура, изпотяване или студени тръпки, кашлица, грипозодобни симптоми, загуба на тегло, задух, коремна болка и диария, топли или болезнени участъци по тялото или силна умора (признаци или симптоми на инфекции) (много чести, могат да засегнат повече от 1 на 10 души).

Други нежелани реакции:

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- Ниски нива на неутрофилите — вид бели кръвни клетки (неутропения)
- Ниски нива на белите кръвни клетки (левкопения)
- Ниски нива на тромбоцитите — компонент, който спомага за съсирването на кръвта (тромбоцитопения)
- Ниско ниво на червените кръвни клетки (анемия)
- Замаяност
- Главоболие
- Зрителни смущения
- Сухота в очите
- Забавен пулс (брадикардия)
- Кашлица
- Диария
- Гадене
- Повръщане
- Болка в гърба
- Умора (отпадналост)
- Слабост (астения)

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- Ниски нива на лимфоцитите — вид бели кръвни клетки (лимфопения)
- Загуба на апетит
- Намалено ниво на калий в кръвта, което може да доведе до нарушения на сърдечния ритъм (хипокалиемия)
- Намалено ниво на фосфат в кръвта (хипофосфатемия)
- Намалено ниво на калций в кръвта, което понякога може да доведе до спазми

- (хипокалциемия)
- Странен вкус в устата (дисгеузия)
- Припадък (синкоп)
- Кръвен съсирек в дълбока вена, обикновено в крака (дълбока венозна тромбоза)
- Задух или затруднено дишане (диспнея)
- Запек
- Болка в корема
- Рани или язви в устата с възпаление на венците (стоматит)
- Сърбеж (пруритус)
- Косопад (алопеция)
- Повишени нива на чернодробни ензими, което може да е признак за проблеми с черния дроб
- Повишени нива на креатинин в кръвта — продукт на разграждането на мускулите, което може да бъде признак за бъбречни проблеми
- Анормална електрическа активност на сърцето, която засяга сърдечния ритъм (удължаване на QTc интервала)

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- Нисък брой на белите кръвни клетки с повишена температура, причинена от инфекция (фебрилна неутропения)
- Сериозно нарушение на сърдечния ритъм (torsades de pointes), което може да причини замайване, припадък или колапс
- Запушване на кръвоносен съд от съсирек (емболия)
- Съсирек в кръвоносен съд в белите дробове, който може да предизвика гръдна болка, задух и припадък (белодробна емболия)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Etsamah

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте Etsamah, ако забележите, че по опаковката или блистера има следи от повреда или отваряне, или ако таблетките са счупени, напукани или с нарушена по друг начин цялост.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Etsamah

- Активното вещество е камизестрант. Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg камизестрант.
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (тип 102), калциев хидрогенфосфат, натриев нишестен гликолат (тип А) и магнезиев стеарат (вж. точка 2 „Etsamah съдържа натрий“).
Таблетна обвивка: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, талк, червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172).

Как изглежда Etsamah и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки (таблетки) Etsamah 75 mg са бежови, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „СМ“ над „75“ от едната страна и гладки от обратната страна. Приблизителен диаметър: 9 mm.

Etsamah се доставя в опаковки от 28 x 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози, от алуминий/алуминий (всяка опаковка съдържа 2 блистера по 14 филмирани таблетки).

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>