

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Etcamah 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg kamizestrantu.

Úplný seznam pomocných látek je uveden v bodě 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Béžová, kulatá bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „CM“ nad číslem „75“ na jedné straně a hladká na druhé straně. Přibližný průměr: 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Etcamah je indikován v kombinaci s inhibitory CDK4/6 (palbociklib, ribociklib nebo abemaciclib) k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou estrogenových receptorů (ER), negativitou receptorů pro lidský epidermální růstový faktor typu 2 (HER-2), u kterých byla detekována mutace *ESR1* a kteří jsou bez progresu onemocnění během první linie endokrinní léčby v kombinaci s inhibitory CDK4/6 (výběr pacientů na základě biomarkerů viz body 4.2 a 5.1).

U žen v premenopauze nebo perimenopauze a u mužů má být přípravek Etcamah s inhibitory CDK4/6 kombinován s agonistou nebo antagonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH – luteinizing hormone releasing hormone).

4.2 Dávkování a způsob podávání

Léčba přípravkem Etcamah má být zahájena lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou a léčba má probíhat pod jeho dohledem.

Výběr pacientů

Pacienti s ER-pozitivním, HER-2 negativním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu v první linii endokrinní léčby mají být vybráni k léčbě na základě přítomnosti mutací *ESR1* v plazmě nebo vzorku nádoru odebíraném každé 3 měsíce, dokud nebude detekována mutace *ESR1*, která má být stanovena pomocí *in vitro* diagnostické metody (IVD) s označením CE s odpovídajícím určeným účelem použití. Pokud není k dispozici IVD s označením CE, má být použit alternativní validovaný test.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Etcamah v kombinaci s inhibitory CDK4/6 je 75 mg jednou denně. Léčba inhibitory CDK4/6 při zahájení léčby přípravkem Etcamah má pokračovat ve stejné dávce, jaká byla podávána v době, kdy byla mutace *ESR1* detekována.

Informace o doporučeném dávkování naleznete také v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) inhibitory CDK4/6 nebo agonisty či antagonisty LHRH. Pokud je léčba inhibitory CDK4/6 trvale ukončena, je třeba ukončit i léčbu přípravkem Etcamah.

Délka léčby

Léčba přípravkem Etcamah má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud nedojde k nepřijatelné toxicitě.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Etcamah, lze ji užít ihned do 6 hodin po obvyklém čase užití. Po uplynutí více než 6 hodin má být dávka pro daný den vynechána. Další dávka přípravku Etcamah má být užita v obvyklém čase.

Zvracení

Pokud pacient zvrací, nemá užít dodatečnou doplňující dávku. Následující dávku přípravku Etcamah je třeba užít v obvyklém čase.

Monitorování při kombinované léčbě přípravkem Etcamah s inhibitory CDK4/6

Při kombinované léčbě přípravkem Etcamah s inhibitory CDK4/6 má být provedeno vyšetření EKG, před zahájením léčby, poté přibližně 8. a 15. den prvního cyklu, a dále podle klinické indikace. Následně má být sledování během kombinované léčby prováděno v souladu s doporučeními uvedenými v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) souběžně podávaného inhibitory CDK4/6. V případě prodloužení intervalu QTc během léčby se doporučuje častější monitorování EKG.

Kromě toho kombinovaná léčba přípravkem Etcamah s ribociklibem má být zahájena pouze u pacientů s intervalem QTcF méně než 450 ms a před zahájením kombinované léčby má být provedena analýza elektrolytů, kterou je třeba opakovat v 15. dni a dále podle klinické indikace. Pokyny pro úpravu dávkování a další související informace o bezpečnosti naleznete v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro ribociklib.

Úpravy dávkování

Léčba přípravkem Etcamah může být dočasně přerušena a/nebo ukončena za účelem zvládnutí nežádoucích účinků podle pokynů pro úpravu dávkování uvedených v tabulce 1.

Tabulka 1 Pokyny pro doporučené úpravy dávkování přípravku Etcamah

Toxicita podle NCI CTCAE (v5.0)	Doporučení
Bradykardie ^a Symptomatická, stupeň ≥ 2 dle CTCAE	Zvažte přerušení podávání přípravku Etcamah a zároveň vyhodnoťte souběžně užívané léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují bradykardii. Pokud není identifikován žádný souběžně užívaný léčivý přípravek, který by mohl s bradykardií souviset, přerušte podávání přípravku Etcamah, dokud příznaky bradykardie nevymizí. Pokud je identifikován souběžný léčivý přípravek, který s bradykardií souvisí, zvažte přerušení nebo úpravu dávkování tohoto přípravku, dokud příznaky bradykardie nevymizí, a poté obnovte podávání přípravku Etcamah. Zvažte vyšetření srdeční frekvence po obnovení podávání přípravku Etcamah při další klinické návštěvě nebo podle klinické indikace. V případě přetrvávající symptomatické bradykardie trvale ukončete léčbu přípravkem Etcamah.
Poruchy zraku ^b Stupeň ≥ 2 dle CTCAE /omezující provádění běžných denních činností	Zvažte doporučení k očnímu specialistovi, pokud se zrakové symptomy zhoršují, přetrvávají nebo omezují provádění běžných denních činností. Rozhodnutí o přerušení léčby má být založeno na klinickém posouzení.
Nežádoucí účinek stupně 3 nebo vyššího, u kterého byla posouzena příčinná souvislost s přípravkem Etcamah	Přerušte podávání přípravku Etcamah, dokud se stav nezlepší na stupeň 2 podle CTCAE nebo nižší, poté podávání přípravku Etcamah obnovte. Zvažte trvalé vysazení přípravku Etcamah v případě opakujících se nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyššího.

CTCAE = společná terminologie pro nežádoucí účinky (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*);
NCI = Národní institut pro rakovinu.

a. Bradykardie zahrnuje bradykardii a sinusovou bradykardii.

b. Poruchy zraku zahrnují fotopsii, rozmazané vidění, zhoršení zraku, diplopii a fotofobii z třídy orgánových systémů MedDRA Poruchy oka, a vizuální perseveraci z třídy orgánových systémů MedDRA Poruchy nervového systému.

Při souběžném podávání kamizestrantu s abemaciklibem nebo palbociklibem nebyla pozorována žádná klinicky významná farmakokinetická interakce. Při podávání kamizestrantu v dávce 75 mg v kombinaci s ribociklibem se expozice kamizestrantu zvýšila na úroveň srovnatelné s úrovní pozorovanými při monoterapii dávkou 150 mg (viz bod 4.9).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování kamizestrantu (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávkování kamizestrantu. Přípravek Etcamah se nedoporučuje podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (kritéria dle NCI) není nutná úprava dávkování kamizestrantu. Z preventivních důvodů je třeba se vyhnout podávání kamizestrantu pacientům se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater. Pacienti s lehkou poruchou funkce jater mohou užívat kamizestrant (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kamizestrantu u dětí a dospívajících ve věku 0-18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tabletu je třeba spolknout celou a zapít vodou. Tablety lze užívat s jídlem nebo na lačno, každý den přibližně ve stejnou dobu. Přípravek Etcamah se nesmí užít, pokud je rozlomený, popraskaný nebo jinak poškozený. Tableta se nesmí žvýkat, drtit, rozpouštět ani dělit, tyto způsoby užití nebyly v klinických studiích zkoumány.

4.3 Kontraindikace

Kojení (viz bod 4.6).

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bradykardie, v kombinaci s léčivými přípravky, o nichž je známo, že zvyšují riziko prodloužení intervalu QTc

U pacientů léčených kamizestrantem v kombinaci s inhibitory CDK4/6 byla hlášena bradykardie a prodloužení intervalu QTc (viz bod 4.8). V kombinované léčbě kamizestrantem s ribociklibem byl u pacienta s bradykardií a prodlouženým intervalem QTc hlášen případ nefatálního *torsades de pointes*. Vzhledem k tomu, že bradykardie může v kontextu potenciálního prodloužení intervalu QTc zvyšovat riziko arytmií, je třeba postupovat opatrně při podávání kamizestrantu v kombinaci s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QTc, např. ribociklib. Viz doporučení pro monitorování (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Kamizestrant je metabolizován v játrech. U pacientů s poruchou funkce jater lze předpokládat zvýšenou expozici kamizestrantu. Z preventivních důvodů je třeba se vyhnout podávání kamizestrantu pacientům se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater. Pacienti s lehkou poruchou funkce jater mohou kamizestrant užívat. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (kritéria dle NCI) není nutné upravovat dávkování kamizestrantu (viz body 4.2 a 5.2).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné potahované tabletě, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kamizestrant je reverzibilní inhibitor CYP3A4/5 a CYP2B6 a způsobuje inhibici lékových transportérů P-gp, BCRP a OATP1B. Kamizestrant je silným, časově závislým ireverzibilním inhibitorem CYP2C9 a CYP2C19. Kamizestrant je substrátem pro CYP3A4/5 a P-gp.

Účinky jiných léčivých přípravků na kamizestrant

Induktory CYP3A4/5

Při souběžném podání středně silných a silných induktorů CYP3A4/5 se očekává snížení expozice kamizestrantu. V klinické praxi vedlo podání jednorázové dávky 75 mg kamizestrantu perorálně společně s opakovanými dávkami karbamazepinu, silného induktoru CYP3A4/5, k podílu hodnot geometrických průměrů 0,41 [90% CI: 0,37; 0,46] pro C_{max} kamizestrantu a 0,29 [90% CI: 0,28; 0,32] pro AUC kamizestrantu. Je třeba se vyvarovat souběžnému podávání kamizestrantu a silného induktoru CYP3A4/5 (včetně, ale nejen: karbamazepinu, fenytoinu, rifampicinu a třezalky tečkované). Je třeba zvážit alternativní léčivý přípravek bez potenciálu nebo se slabým potenciálem indukovat CYP3A4/5.

Při současném podávání kamizestrantu v kombinaci s ribociklibem a se středně silným induktorem CYP3A4/5 (včetně, ale nejen: bosentanu, nafcilinu, modafinilu a fenobarbitalu) není nutná žádná úprava dávkování kamizestrantu. Pokud je kamizestrant podáván v kombinované léčbě s abemaciklibem nebo palbociklibem, pak je třeba se vyhnout konkomitantní léčbě se středně silnými induktory CYP3A4/5 a nahradit je alternativním souběžně podávaným léčivým přípravkem (viz bod 5.2).

Inhibitory CYP3A4/5

V klinické studii vedlo souběžné podávání itraconazolu, silného inhibitoru CYP3A4/5, ke zvýšení geometrických průměrů C_{max} a AUC_{inf} kamizestrantu, a to 1,37násobně, respektive 1,90násobně. U pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A4/5 je třeba se vyvarovat kombinace kamizestrantu s ribociklibem. Kromě toho je třeba postupovat opatrně, pokud je kamizestrant s ribociklibem podáván v kombinaci se slabými (např. chlorzoxazon a fosaprepitant) a středně silnými (např. aprepitant a diltiazem) inhibitory CYP3A4/5.

Účinky kamizestrantu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP2C9 a CYP2C19

Údaje z *in vitro* studií ve spojení s mechanistickým statickým modelováním ukazují, že kamizestrant je silný ireverzibilní, časově závislý inhibitor jak CYP2C9, tak CYP2C19. Inhibice je tedy nevratná a k obnovení funkčnosti je nutné enzymy znovu syntetizovat. Proto se očekává, že kamizestrant zvýší expozici léčivých přípravků, které jsou substráty CYP2C9 a/nebo CYP2C19. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje z *in vivo* studií. Léčivé přípravky, které jsou citlivými substráty (včetně, ale nejen: klobazamu, omeprazolu, pantoprazolu a proguanilu) nebo substráty s úzkým terapeutickým oknem pro CYP2C9 a/nebo CYP2C19 (včetně, ale nejen: fenytoinu a warfarinu), mají být vysazeny nejméně 2 týdny před první dávkou přípravku Etcamah a nemají být užívány po dobu nejméně 2 týdnů po poslední dávce přípravku Etcamah.

Současné podávání kamizestrantu a středně citlivých substrátů CYP2C9 (včetně, ale nejen: flurbiprofenu, siponimodu a glyburidu) a/nebo CYP2C19 (včetně, ale nejen: esomeprazolu, vorikonazolu a lansoprazolu) je možné s opatrností; pokud je to však možné, je třeba zvážit použití alternativních léčivých přípravků.

Substráty CYP3A4/5

V klinické studii vedlo souběžné podávání kamizestrantu ke zvýšení geometrických průměrů C_{max} midazolamu, citlivého substrátu CYP3A4/5, 1,50násobně a AUC 1,99násobně, kamizestrant je tedy slabým inhibitorem CYP3A4/5. Kamizestrant má být používán s opatrností v kombinaci s citlivými substráty CYP3A4/5 (včetně, ale nejen: budesonidu, buspironu, dronedaronu, ivabradinu, lurasidonu, midazolamu, kvetiapinu, sildenafilu a simvastatinu). U substrátů CYP3A4/5 s úzkým terapeutickým oknem (např. alfentanilu a fentanylu) může být nutná úprava dávky a je třeba pacienty pečlivě sledovat.

Substráty citlivé na OATP1B1

Údaje z *in vitro* studií ukazují, že kamizestrant je inhibitorem OATP1B1. Kamizestrant proto může zvýšit expozici léčivých přípravků, které jsou substráty OATP1B1, včetně, ale nejen glyburidu a lovastatinu. Klinické údaje z *in vivo* studií nejsou k dispozici. Je třeba se vyvarovat současné léčbě léčivými přípravky, které mají úzké terapeutické okno a jsou citlivými substráty OATP1B1. Léčivé

přípravky, které jsou citlivými substráty OATP1B1, jsou povoleny, je však třeba postupovat opatrně a pacienty pečlivě sledovat z hlediska možných lékových interakcí.

Substráty citlivé na BCRP

Údaje z *in vitro* studií ukazují, že kamizestrant je inhibítozem proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP; *Breast Cancer Resistance Protein*). Kamizestrant proto může zvýšit expozici léčivým přípravkům, které jsou substráty BCRP. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje *in vivo*. Léčivé přípravky, které jsou citlivými substráty BCRP, např. rosuvastatin, sulfasalazin a sofosbuvir, jsou povoleny, je však třeba postupovat opatrně a pacienty pečlivě sledovat z hlediska možných lékových interakcí. Je třeba se vyhnout podávání léčivých přípravků s úzkým terapeutickým oknem, které jsou citlivými substráty BCRP.

Substráty citlivé na P-gp

Údaje z *in vitro* studií ukazují, že kamizestrant je inhibítozem P-glykoproteinu (P-gp). Kamizestrant proto může zvýšit expozici léčivých přípravků, které jsou substráty P-gp, včetně, ale nejen: edoxabanu, digoxinu, fexofenadinu a dabigatran-etexilátu. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje z *in vivo* studií. Je třeba se vyvarovat podávání léčivých přípravků, které mají úzké terapeutické okno a jsou citlivými substráty P-gp. Léčivé přípravky, které jsou citlivými substráty P-gp, jsou povoleny, ale je třeba postupovat opatrně a pacienty pečlivě sledovat z hlediska možných lékových interakcí.

Substráty citlivé na CYP2B6

Údaje z *in vitro* studií ukazují, že kamizestrant je inhibítozem cytochromu P450 2B6 (CYP2B6). Kamizestrant proto může zvýšit expozici léčivých přípravků, které jsou substráty CYP2B6. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje *in vivo*. Léčivým přípravkům, které jsou citlivými substráty CYP2B6, včetně, ale nejen bupropionu, nevirapinu, ketaminu a cyclofosfamidu, je třeba se vyhnout. Všechny ostatní substráty CYP2B6 jsou povoleny, ale je třeba postupovat opatrně a pacienty pečlivě sledovat z hlediska možných lékových interakcí.

Léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT

Podávání kamizestrantu v kombinaci s ribociklibem bylo klinicky studováno; byl hlášen jeden případ nefatálního *torsades de pointes* u pacienta s bradykardií a prodloužením intervalu QT v souvislosti s podáváním kamizestrantu v kombinaci s ribociklibem. Doporučuje se klinické sledování pacientů a úprava dávek podle pokynů ve schváleném souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro ribociklib. Je třeba se vyvarovat souběžného podávání jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že prodlužují interval QT a/nebo představují známé riziko *torsades de pointes* (např. ciprofloxacin, levofloxacin, ondansetron, escitalopram, venlafaxin, flukonazol, chlorochin, halofantrin, klarithromycin, azithromycin, haloperidol, metadon, moxifloxacin, bepridil a pimoqid). Pokud se nelze vyvarovat souběžného užívání, je třeba monitorovat EKG podle klinické indikace (viz bod 4,2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Na základě mechanismu účinku a předklinických údajů může kamizestrant při podání těhotné ženě poškodit plod. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby se během léčby kamizestrantem vyvarovaly otěhotnění. Před zahájením léčby má být u žen ve fertilním věku proveden těhotenský test s ověřením negativního výsledku a během léčby má být zváženo opakované testování.

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muži, jejichž partnerky jsou ve fertilním věku, musí během léčby kamizestrantem a po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci, a to po dobu nejméně 4 týdnů u žen a 1 týdne u mužů.

Těhotenství

Neexistují žádné údaje o použití kamizestrantu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně letality embryí a dystokie (viz bod 5.3). Na základě údajů ze studií na zvířatech a mechanismu účinku se kamizestrant nemá používat během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu kamizestrantem.

Kojení

Není známo, zda se kamizestrant a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Na základě údajů ze studií na zvířatech (viz bod 5.3) nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Před zahájením léčby kamizestrantem je třeba přerušit kojení. V kojení se nesmí pokračovat dříve než po uplynutí 4 týdnů od podání poslední dávky (viz bod 4.3).

Fertilita

Neexistují žádné údaje o účinku kamizestrantu na fertilitu člověka. Výsledky studií na zvířatech ukázaly, že kamizestrant má výrazný účinek na samčí a samičí reprodukční orgány u myší, potkanů a psů a funkční účinky na fertilitu samic a samců u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje

Přípravek Etcamah v kombinaci s inhibítorem CDK4/6 má malý vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje, protože tato kombinace může způsobit únavu a závratě (viz bod 4.8). Přípravek Etcamah může způsobit přechodné zrakové poruchy v periferním vidění, které spočívají zejména ve fotopsii, která nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla. Pacientům, u kterých se tyto příznaky vyskytnou, však má být doporučeno, aby při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojů postupovali opatrně.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Souhrn bezpečnostního profilu přípravku Etcamah je založen na souhrnných údajích od 263 pacientů, kteří dostávali přípravek Etcamah v kombinaci s inhibítorem CDK4/6 ve studiích fáze III (SERENA-6) a fáze I (SERENA-1).

Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 15 %) přípravku Etcamah v kombinaci s inhibítorem CDK4/6 byly neutropenie (59,7 %), poruchy zraku (40,7 %), infekce (38,4 %), průjem (21,3 %), nauzea (21,3 %), anémie (21,3 %), únava (20,5 %), bradykardie (19,8 %) a leukopenie (15,6 %). Z těchto nežádoucích účinků byly jako nežádoucí účinky identifikované pro přípravek Etcamah stanoveny poruchy zraku (40,7 %) a bradykardie (19,8 %).

Mezi časté nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně (≥ 2 %) u přípravku Etcamah v kombinaci s inhibítorem CDK4/6 patřily neutropenie (46,4 %), leukopenie (9,1 %), anémie (3,4 %), infekce (3,4 %) a zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (2,3 %).

Mezi časté závažné nežádoucí účinky (≥ 1 %) hlášené u pacientů užívajících přípravek Etcamah v kombinaci s inhibítorem CDK4/6 patřily infekce (3,4 %) a horečka (1,1 %).

Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby přípravkem Etcamah u pacientů léčených přípravkem Etcamah v kombinaci s inhibítorem CDK4/6 byly neutropenie (0,4 %) a prodloužení QT intervalu na EKG (0,4 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 2 %) vedoucími k úpravě dávkování přípravku Etcamah u pacientů užívajících Etcamah v kombinaci s inhibítorem CDK4/6 byly infekce (6,8 %), neutropenie

(6,5 %), bradykardie (4,2 %), prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu (3,4 %), průjem (2,3 %), zvracení (2,3 %) a poruchy zraku (2,3 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky identifikované u přípravku Etcamah v kombinaci s inhibitory CDK4/6 byly poruchy zraku a bradykardie. Tabulka 2 rovněž obsahuje nežádoucí účinky a jejich příslušnou incidenci identifikované u kombinace přípravku Etcamah a inhibitorů CDK4/6 v souboru pacientů užívajících Etcamah v kombinaci s inhibitorem CDK4/6 (n = 263).

Ve studii SERENA-6 byl medián doby expozice přípravku Etcamah v kombinaci s inhibitorem CDK4/6 15,54 měsíce a medián doby expozice inhibitoru aromatázy (AI) v kombinaci s inhibitorem CDK4/6 byl 7,36 měsíce.

Frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích vycházejí z frekvencí hlášených nežádoucích účinků ze všech příčin, přičemž část nežádoucích účinků může mít jiné příčiny než studijní léčivé přípravky, například samotné onemocnění, jiné léčivé přípravky nebo nesouvisející příčiny.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů (SOC) databáze MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající frekvence a dále podle klesající závažnosti. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky hlášené pro kombinaci přípravku Etcamah a inhibitoru CDK4/6 (n = 263)^a

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Termín MedDRA	Jakýkoli stupeň	Stupeň 3 nebo 4
Infekce a infestace	Infekce ^{d, e, f, g}	Velmi časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie ^{e, f, g, h}	Velmi časté	Velmi časté
	Anémie ^{e, f, g, i}	Velmi časté	Časté
	Leukopenie ^{e, f, g, j}	Velmi časté	Časté
	Trombocytopenie ^{e, f, g, k}	Velmi časté	Časté
	Lymfopenie ^{f, g}	Časté	Méně časté
	Febrilní neutropenie ^{e, f, g}	Méně časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu ^{e, f, g}	Časté	Méně časté
	Hypokalemie ^g	Časté	Časté
	Hypofosfatemie ^g	Časté	Méně časté
	Hypokalcemie ^g	Časté	Méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať ^{f, g}	Velmi časté	Méně časté
	Bolest hlavy ^{f, g}	Velmi časté	Méně časté
	Dysgeuzie ^{e, f}	Časté	Méně časté

	Synkopa ^g	Časté	Méně časté
Poruchy oka	Poruchy zraku ^b	Velmi časté	Méně časté
	Suché oko ^{e,g}	Velmi časté	-
Srdeční poruchy	Bradykardie ^c	Velmi časté	-
	Torsades de pointes ^g	Méně časté	Méně časté
Cévní poruchy	Hluboká žilní trombóza ^{e,f}	Časté	Méně časté
	Embolie ^e	Méně časté	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel ^g	Velmi časté	-
	Dyspnoe ^g	Časté	Méně časté
	Plicní embolie ^{e, f}	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^{e, f, g}	Velmi časté	Časté
	Nauzea ^{e, f, g}	Velmi časté	Méně časté
	Zvracení ^{e, f, g}	Velmi časté	Méně časté
	Zácpa ^g	Časté	-
	Bolest břicha ^g	Časté	Časté
	Stomatitida ^{e, f, g}	Časté	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus ^{f, g}	Časté	-
	Alopecie ^{e, f, g}	Časté	-
Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně	Bolest zad ^g	Velmi časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ^{e, f, g}	Velmi časté	Časté
	Astenie ^{e, g}	Velmi časté	Méně časté
	Pyrexie ^{e, f, g}	Časté	Méně časté
Vyšetření	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ^{e, f, g}	Časté	Méně časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ^{e, f, g}	Časté	Časté
	Zvýšený kreatinin v krvi ^{e, g}	Časté	-
	Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu ¹	Časté	Časté

^{a.} Hodnoceno podle kritérií National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), verze 5.0.

^{b.} Poruchy zraku zahrnují fotopsii, rozmazané vidění, poruchy zraku, diplopii a fotofobii podle třídy orgánových systémů MedDRA Poruchy oka, a vizuální perseveraci z třídy orgánových systémů MedDRA Poruchy nervového systému. Kromě kamizestrantu je rozmazané vidění nežádoucím účinkem palbociklibu a fotopsie je nežádoucím účinkem abemaciklibu.

- c. Bradykardie zahrnuje bradykardii a sinusovou bradykardii.
- d. Všechny preferované termíny v rámci třídy orgánových systémů Infekce a infestace.
- e. Nežádoucí účinky kombinace kamizestrantu a palbociklibu.
- f. Nežádoucí účinky kombinace kamizestrantu a abemaciklibu.
- g. Nežádoucí účinky kombinace kamizestrantu a ribociklibu.
- h. Neutropenie zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů.
- i. Anémie zahrnuje anémii, makrocytární anémii a anémii z nedostatku železa.
- j. Leukopenie zahrnuje leukopenii a snížený počet bílých krvinek.
- k. Trombocytopenie zahrnuje trombocytopenii a snížený počet trombocytů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bradykardie

Z celkových 19,8 % pacientů, u nichž byla hlášena bradykardie, bylo u 85 % pacientů hlášeno, že se jedná o asymptomatickou bradykardii 1. stupně dle CTCAE, zatímco u zbývajících 15 % pacientů byly hlášeny nežádoucí účinky 2. stupně. Bradykardie vykazovala časově závislý nástup, přičemž postupný pokles srdeční frekvence může dosáhnout stabilního minima přibližně po 14 dnech a obecně se po ukončení léčby stav normalizoval v podobném časovém horizontu.

Bradykardie v kombinaci s prodloužením intervalu QTc vyvolaným léčivem může zvýšit riziko arytmií. Prodloužení intervalu QTc bylo hlášeno jako nežádoucí účinek u 18 pacientů (6,8 %) v kombinované léčbě přípravkem Etcamah a inhibitorem CDK4/6 (viz tabulka 2). U těchto pacientů bylo 14 případů hlášeno jako 1. nebo 2. stupeň; 3 případy jako 3. stupeň, a *torsades de pointes* (4. stupeň) byl hlášen u pacienta s bradykardií a prodloužením intervalu QTc v souvislosti s užíváním kamizestrantu v kombinaci s ribociklibem ve studii fáze 1. Všechny příhody 3. a 4. stupně se vyskytly v kombinaci s ribociklibem. Doporučuje se zvýšené monitorování (viz body 4.2 a 4.4).

Poruchy zraku

Z celkových 40,7 % pacientů, u nichž byly hlášeny poruchy zraku, se u většiny pacientů (92,5 %) vyskytly nežádoucí účinky 1. stupně podle klasifikace CTCAE, u 6,5 % pacientů se vyskytly nežádoucí účinky 2. stupně podle klasifikace CTCAE, a u 0,9 % pacientů se vyskytl nežádoucí účinek 3. stupně podle CTCAE (fotopsie). Nejčastější poruchou zraku byla fotopsie (24,0 %). Medián doby do nástupu první poruchy zraku byl 9 dní. Poruchy zraku byly obvykle přerušované, krátkodobé a nevyskytovaly se nepřetržitě po celý den. U pacientů nebylo hlášeno zhoršení poruch zraku v průběhu času. Oftalmologické vyšetření pacientů, kteří hlásili poruchy zraku, neprokázalo žádné známky strukturálních účinků na oko ani klinicky významné změny ostrosti vidění, které by souvisely s přípravkem Etcamah (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Neexistuje žádná specifická léčba v případě předávkování přípravkem Etcamah. Ve studiích fáze I, v nichž pacienti dostávali denní dávku v monoterapii až do 450 mg, nebyla dosažena maximální tolerovaná dávka (MTD). Bezpečnostní profil pacientů léčených dávkou 150 mg přípravku Etcamah jednou denně byl v souladu se známým bezpečnostním profilem přípravku Etcamah při doporučené dávce 75 mg jednou denně (viz bod 4.8). V případě podezření na předávkování mají být pacienti pečlivě sledováni a v případě potřeby léčeni odpovídající symptomatickou terapií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonální léčiva používaná v onkologii, Antiestrogeny, kód ATC: L02BA05

Mechanismus účinku

Kamizestrant je perorální selektivní degradátor estrogenových receptorů (SERD; *selective oestrogen receptor degrader*) a antagonist estrogenových receptorů (ER).

Kamizestrant se váže na doménu pro vazbu ligandů receptoru ER α , čímž antagonizuje aktivitu ER α kódovaného jak genem *ESR1* divokého typu, tak mutovaným genem *ESR1*, a indukuje degradaci ER α závislou na proteazomu, aniž by vykazoval agonistickou aktivitu vůči ER α .

Elektrofyzilogie srdce

U 30 pacientů byla hodnocena analýza vztahu mezi expozicí a odezvou potenciálního prodloužení intervalu QTc při monoterapii kamizestrantem v denních dávkách 75 mg až 300 mg. Predikované průměrné prodloužení intervalu QTc související s léčbou bylo 2,99 ms (95% CI: (-0,75; 6,73)) při průměrné C_{max} v ustáleném stavu s horní hranicí 6,09 ms (90% CI) po dávce 75 mg kamizestrantu denně. Při doporučené dávce 75 mg kamizestrantu nebylo pozorováno průměrné prodloužení intervalu QTc > 10 ms.

Klinická účinnost

ER-pozitivní, HER2-negativní lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom prsu

SERENA-6

SERENA-6 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie využívající cirkulující nádorovou DNA (ctDNA; *circulating tumour DNA*) k řízení léčby, jejímž cílem bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti přechodu na přípravek Etcamah plus inhibitor CDK4/6 (palbociklib, ribociklib nebo abemaciclib) ve srovnání s pokračováním v léčbě inhibitorem aromatázy (AI) (letrozol nebo anastrozol) plus inhibitorem CDK4/6 u dospělých žen v pre- peri- a postmenopauze a u dospělých mužů s ER-pozitivním/HER2-negativním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, u nichž byla vyšetřením ctDNA prokázána mutace *ESR1* a u nichž během první linie léčby AI plus inhibitorem CDK4/6 nedošlo k progresi onemocnění. Všichni pacienti museli být v dané době na léčbě a museli jako úvodní endokrinní léčbu dostávat AI plus inhibitor CDK4/6 po dobu ≥ 6 měsíců, bez známek progresu onemocnění podle hodnocení zkoušejícího. Pacienti mohli před zahájením léčby AI plus inhibitorem CDK4/6 podstoupit jednu předchozí linii chemoterapie. Byli vyloučeni pacienti s ECOG > 1, přítomností rozsáhlého symptomatického metastazujícího viscerálního onemocnění, s časnou progresí onemocnění při léčbě inhibitorem CDK4/6; s těžkou a nekontrolovanou srdeční komorbiditou, s těžkou poruchou funkce jater a/nebo prodloužením intervalu QTc (definovaným jako > 480 ms pro kombinaci s palbociklibem nebo abemaciclibem; nebo ≥ 450 ms pro kombinaci s ribociklibem). Stav mutace *ESR1* byl prospektivně stanoven testováním cirkulující nádorové DNA (ctDNA) získané z plazmy pomocí testu Guardant 360 CDx. Do studie byli zařazeni pacienti s mutacemi v *ESR1*, které způsobují uvedené změny aminokyselin: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Na základě výsledků testu Guardant 360 byly nejčastějšími změnami v *ESR1* varianty aminokyselin D538G, Y537S a Y537N, které byly detekovány u 44,6 %, 38,9 % a 18,5 % pacientů s mutací v genu *ESR1*.

Celkem bylo randomizováno 315 pacientů v poměru 1:1 k podávání buď přípravku Etcamah (n = 157, dávka 75 mg jednou denně) plus inhibitoru CDK4/6 a placebo AI, nebo k pokračování léčby AI plus inhibitorem CDK4/6 a placebem přípravku Etcamah (n = 158). Celkový podíl randomizovaných pacientů užívajících palbociklib činil 75,6 %, ribociklib 14,9 % a abemaciclib 9,5 %. Volba inhibitoru CDK4/6 a jeho dávka zůstaly v době randomizace pro obě skupiny stejné. Randomizace byla stratifikována podle lokalizace onemocnění (viscerální onemocnění versus

neviscerální onemocnění), detekce mutace *ESR1* (první test versus následné testy ctDNA), doby od zahájení léčby AI plus inhibitorem CDK4/6 do randomizace (< 18 měsíců versus ≥ 18 měsíců) a typu inhibitoru CDK4/6 (palbociklib versus ribociklib versus abemaciklib). Ženy v premenopauze a perimenopauze a muži užívající souběžně agonisty LHRH v této léčbě pokračovali i po randomizaci. Léčba přípravkem Etcamah pokračovala do progresu onemocnění nebo výskytu nepříjemné toxicity.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené zkoušejícím podle kritérií RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1. Klíčovými sekundárními cílovými parametry byly doba od randomizace do druhé progresu nebo úmrtí (PFS2) a celkové přežití (OS).

Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi rameny dobře vyvážené. Z 315 pacientů byl medián věku 61,0 let (rozmezí 29,0 až 89,0 let a 36,8 % bylo starších 65 let); ženy (99,0 %); muži (1,0 %); běloši (63,2 %), Asijci (23,2 %), černoši (1,9 %) a jiné rasy (1,0 %). Výkonnostní status podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (65,1 %) nebo 1 (33,0 %); 79,4 % pacientů tvořily ženy po menopauze a 20,6 % byly ženy v premenopauze, perimenopauze nebo muži.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 3 a na obrázku 1.

Tabulka 3 Výsledky účinnosti ve studii SERENA-6 (DCO3: 2. ledna 2026)

	Etcamah plus inhibitor CDK4/6 (n = 157)	AI plus inhibitor CDK4/6 (n = 158)
Přežití bez progresu (PFS) podle hodnocení zkoušejícího		
Počet případů ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Medián v měsících ^b (95% CI)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Poměr rizik ^c (95% CI)	0,45 (0,34; 0,59)	
p-hodnota ^d	< 0,00001	
Celkové přežití (OS) (30% zralost)		
Počet případů (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Medián v měsících ^b (95% CI)	41,20 (35,48; NC)	40,21 (36,50; 43,27)
Poměr rizik ^c	0,87 (0,57; 1,30)	

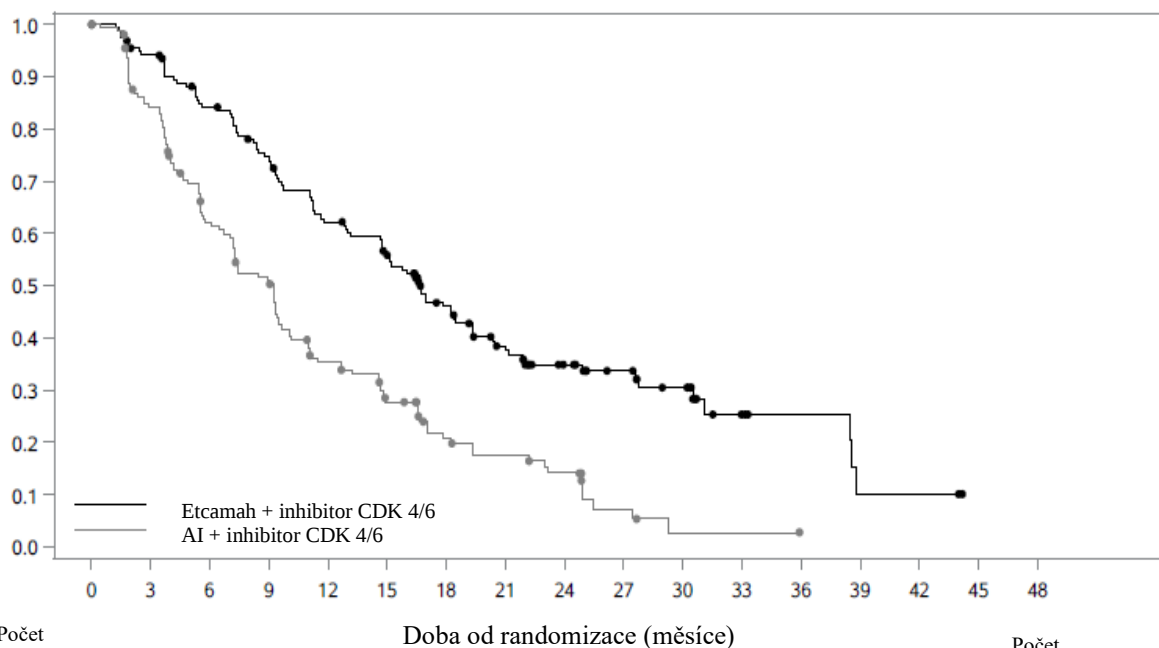
a. Zahrnuje případy progresu, ke kterým došlo během 2 návštěv od posledního vyhodnotitelného vyšetření.

b. Výpočet je založen na Kaplanově-Meierově metodě.

c. Poměr rizik < 1 hovoří ve prospěch léčebné skupiny s přípravkem Etcamah plus inhibitorem CDK4/6.

d. Hodnota $p < 0,00001$ dosažena v DCO1 (28. listopadu 2024).

Obrázek 1 Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresu podle hodnocení zkoušejícího ve studii SERENA-6



	Doba od randomizace (měsíce)															Počet randomizovaných pacientů/počet příhod
Počet pacientů v riziku	000	003	006	009	012	015	018	021	024	027	030	033	036	039	042	045
Měsíce																
Etcamah + inhibitor CDK 4/6	157	143	125	109	90	78	57	42	31	23	17	7	5	2	2	0
AI + inhibitor CDK 4/6	158	127	90	73	48	35	20	16	12	4	1	1	0	0	0	0
																157/99
																158/124

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Etcamah u všech podskupin pediatrické populace u karcinomu prsu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry kamizestrantu byly charakterizovány u zdravých subjektů a u pacientů s karcinomem prsu. Na základě populační farmakokinetické (popFK) analýzy je farmakokinetika kamizestrantu po podání dávky 75 mg charakterizována zdánlivou plazmatickou clearance 69,1 l/h, zdánlivým distribučním objemem (V_{ss}/F) v ustáleném stavu 26,97 l/kg a terminálním poločasem přibližně 23 hodin. Biologická dostupnost kamizestrantu po perorální dávce 75 mg je 43 % a ustáleného stavu je dosaženo do dne 5 při podávání jednou denně.

Absorpce

Po perorálním podání se kamizestrant vstřebává s mediánem doby do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace přibližně 2 až 4 hodiny po podání.

Vliv jídla

Po podání s tučným jídlem nebo po nočním hladovění byly pozorovány podobné expozice, což podporuje možnost užívání kamizestrantu s jídlem i bez jídla. Pokud byl kamizestrant podán po jídle s vysokým obsahem tuků, byly podíly hodnot geometrických průměrů (90% CI) C_{max} a AUC mezi stavy po jídle a nalačno 106,2 % (90% CI: 94,3 %; 119,7 %) a 109,8 % (90% CI: 104,4 %; 115,5 %).

Distribuce

Na základě populační FK analýzy se kamizestrant distribuuje do tkání se zdánlivým periferním distribučním objemem 8,69 l/kg. Zdánlivý distribuční objem kamizestrantu v rovnovážném stavu je 26,97 l/kg.

Vazba kamizestrantu na plazmatické proteiny činí 75,3 % (24,7 % nevázaného léčiva). Neexistují žádné důkazy o vazbě na plazmatické proteiny závislé na koncentraci. Poměr krev/plazma byl 0,99.

Biotransformace

Výsledky ze studií *in vitro* zkoumajících metabolismus na hepatocytech naznačují, že kamizestrant prochází kromě přímé N-glukuronidace také několika oxidačními reakcemi a je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4/5 a UGT1A4. Metabolity kamizestrantu u člověka byly detekovány a kvantifikovány ve farmakokinetických vzorcích od zdravých dobrovolnic, kterým byla podána jedna perorální dávka 75 mg [14C]-kamizestrantu (0,67 MBq). Hlavními látkami souvisejícími s léčivem v krevním oběhu byly N-glukuronidový konjugát kamizestrantu, N-glukuronid kyselého metabolitu a kamizestrant, které představovaly 20,1 %, 11,2 % a 13,6 % radioaktivity v plazmě. Ostatních osm minoritních metabolitů v plazmě, z nichž každý měl relativní zastoupení nižší než 10 % z celkových látek souvisejících s léčivem v plazmě, byly buď oxidační metabolity, nebo glukuronidy oxidačních metabolitů. Nebyly identifikovány žádné aktivní metabolity.

In vitro: Kamizestrant neinhibuje CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2E1, a je slabým ($IC_{50} > 100 \mu M$) inhibitorem UGT1A1 a UGT2B7. Kamizestrant nezpůsobuje časově závislou inhibici CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4/5. Kamizestrant má nízký potenciál vyvolat indukci CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4/5. Ve vztahu k lékovým transportérům kamizestrant neinhibuje OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2K, a není substrátem BCRP, OATP1B1 ani OATP1B3.

Eliminace

Po jednorázovém perorálním podání dávky 75 mg [14C]-kamizestrantu bylo v průměru 82 % podané radioaktivity vyloučeno močí a stolicí. Ve stolici byla zjištěna průměrná celková radioaktivita (65,1 %), což naznačuje, že hlavní cestou eliminace po perorálním podání bylo vylučování stolicí; v moči bylo zjištěno 16,8 % celkové radioaktivity.

Linearita/nelinearita

AUC a C_{max} kamizestrantu vykazovaly nárůst větší než úměrný dávce v rozmezí dávek 25 až 450 mg.

Zvláštní populace

Vliv věku, pohlaví, rasy a tělesné hmotnosti

Na základě populačních FK analýz ($n = 756$) nebyly zjištěny žádné klinicky významné vztahy mezi modelem predikovanou expozicí v rovnovážném stavu, plochou pod křivkou v rovnovážném stavu (AUC_{ss}) a následujícími kovariátami: medián věku ve výchozím stavu 61 let (29 až 89 let) a etnické skupiny. Analýza populační FK ukázala, že medián výchozí tělesné hmotnosti byl 69,9 kg (34,2 až 150 kg) a ovlivňoval zdánlivý distribuční objem (V_2/F), vliv však nebyl klinicky významný; bez významného vlivu na zdánlivou celkovou tělesnou clearance (CL/F) a na AUC_{ss} . Na základě věku, pohlaví, rasy nebo tělesné hmotnosti není nutné provádět žádné úpravy dávkování kamizestrantu.

Porucha funkce ledvin

Analýza populační FK využívala kontinuální clearance kreatininu. Výchozí clearance kreatininu ($CrCL$) byla vypočítána pomocí Cockcroft-Gaultovy rovnice za účelem vyhodnocení vlivu renální funkce na farmakokinetiku kamizestrantu; medián $CrCL$ činil 86,2 ml/min (rozmezí 22,8–303 ml/min). Analýza neprokázala žádný klinicky významný vliv lehké a středně těžké poruchy funkce ledvin na počátku studie na farmakokinetiku kamizestrantu, což naznačuje, že u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávek.

Do klinických studií s kamizestrantem byl zařazen omezený počet pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a nebyl zařazen žádný pacient na dialýze nebo s $CrCL < 15$ ml/min. Proto nebyla stanovena

vhodná dávka kamizestrantu pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty na dialýze (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetické studie u pacientů po podání jednorázové dávky 75 mg byl geometrický průměr expozice kamizestrantu $C_{\max}$ a $AUC_{(0)-\infty}$ u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (stupeň B dle Childa a Pugh) 2,4násobná, respektive 2,7násobná ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Geometrický průměr expozice kamizestrantu $C_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (stupeň C dle Childa a Pugh) byl 3,1násobný, respektive 3,8násobný ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater.

Expozice kamizestrantu je vyšší než úměrná dávce a s časem se zvyšuje až do dosažení rovnovážného stavu. U pacientů s poruchou funkce jater (dle Childa a Pugh) není známo zvýšení expozice kamizestrantu od jednorázové dávky do rovnovážného stavu. Modelování pomocí populační FK neprokázalo, že by lehká porucha funkce jater (dle NCI) byla významnou proměnnou pro expozici kamizestrantu. Jako preventivní opatření se kamizestrant nemá podávat pacientům se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater. Pacienti s lehkou poruchou funkce jater mohou kamizestrant užívat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinická toxicita/toxicita po opakovaném podávání

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u myši, potkanů a psů byl jako cílový orgán s histopatologickými nálezy identifikován reprodukční trakt, nálezy se vyskytovaly při expozicích výrazně nižších (samice) nebo dvojnásobných (samci) než byla maximální doporučená dávka pro člověka (MRHD). Související nálezy byly zaznamenány v nadledvinách (u potkanů a myši) a hypofýze (u myši). Nálezy byly hormonálně podmíněné, založené na farmakologickém účinku kamizestrantu, a proto nejsou relevantní pro ženy po menopauze ani pro ženy v premenopauze či perimenopauze ani pro muže, kterým byl podáván agonista LHRH. Klinicky významné nálezy v samčím reprodukčním traktu jsou popsány v bodě věnovaném fertilitě.

U potkanů a/nebo myši byla zaznamenána agregace makrofágů (v plicích, slezině, thymu a mezenterálních lymfatických uzlinách) a vakuolizace (biliární epitel jater). V plicích potkanů byl tento stav potvrzen jako fosfolipidóza, která byla po jednoměsíční léčbě reverzibilní, avšak u samic potkanů byla v rámci šestiměsíční studie považována za nežádoucí účinek při celkové plazmatické expozici (AUC) přibližně 60násobně vyšší, než je expozice u člověka při maximální doporučené dávce (MRHD).

V mechanistických studiích způsobil kamizestrant dysfunkci tyčinkových bipolárních buněk v sítnici potkanů při klinicky relevantních expozicích (přibližně 5násobek expozice u člověka při MRHD). Účinky na sítnici u potkanů byly reverzibilní a byly v souladu s přechodnými poruchami zraku pozorovanými u lidí.

Kardiovaskulární účinky byly pozorovány a potvrzeny mechanistickými studiemi u různých zvířecích druhů (tj. u psů a potkanů). U zvířat bylo pozorováno snížení srdeční frekvence související se sníženou aktivitou pacemakerového proudu v sinoatriálním uzlu zprostředkovaného iontovými kanály HCN4, a tento nálezy byl potvrzen i klinicky (viz bod 4.4). U psů a potkanů patřily mezi další kardiovaskulární funkční účinky s opožděným nástupem dávkově a časově závislé snížení diastolického krevního tlaku, intervalu QA a intervalu PR, spolu se zvýšením pulzního tlaku, intervalů QT/QTc a parametrů levé srdeční komory ($dP/dt+$ a $dP/dt-$). Při hodnocení u psů přetrvávalo prodloužení intervalu QTc po dobu nejméně 3 dnů až 4 týdnů. Prodloužení intervalu QTc mělo neznámý mechanismus, bylo nezávislé na srdeční frekvenci a nesouviselo s inhibicí hERG, a bylo pozorováno při maximálních nevázaných plazmatických koncentracích ≥ 4 násobku hodnot MRHD u člověka. Další předčasné síňové komplexy (APC; *atrial premature complexes*) byly pozorovány u jednoho psa v telemetrické studii a u jednoho psa v toxikologické studii při maximálních volných plazmatických koncentracích, které dosahovaly 12násobku, respektive 33násobku MRHD u člověka. Kardiomyopatie byla pozorována u samic

potkanů po 6měsíčním podávání při celkové plazmatické expozici ≥ 11 násobku expozice AUC při MRHD u člověka.

U psů vedlo kombinované podávání kamizestrantu s atropinem k významnému zvýšení plazmatické a mozkové expozice atropinu, což bylo považováno za důsledek inhibice metabolismu atropinu, a tedy jev pravděpodobně specifický pro psy.

Mutagenita a karcinogenita

Kamizestrant vykazoval negativní výsledky v Amesově testu a mikrojádérkovém testu *in vitro* i v mikrojádérkové studii *in vivo*. Mezi nálezy ve vaječnících ve studiích s chronickým opakovaným podáváním patřila hyperplazie při celkové plazmatické expozici (AUC) $\geq$ dvojnásobné (granulózní buňky potkana) a 52násobné (stroma pohlavního provazce u psa) ve srovnání s expozicí u člověka při MRHD a benigní nádory granulózových buněk při celkové plazmatické expozici (AUC) přibližně 60násobné (krysy) a 3,5násobné (psi) ve srovnání s expozicí u člověka při MRHD. Byl pozorován adenom intersticiálních (Leydigových) buněk ve varlatech jednoho psa při 13násobné expozici u člověka při MRHD. Na základě farmakologického účinku kamizestrantu se tyto nálezy považují za hormonálně podmíněné, a proto se nepovažují za relevantní pro ženy po menopauze ani pro ženy v premenopauze nebo perimenopauze, ani pro muže, pokud byl podáván agonista LHRH.

Reprodukční toxicita

Embryofetální/vývojová toxicita

Podávání kamizestrantu v modifikované studii embryofetálního vývoje u potkanů vedlo k úplné absenci implantace u samic při podávání v dávce 0,1 mg/kg/den, které bylo zahájeno před implantací. Pokud bylo podávání omezeno na fázi organogeneze, neměl kamizestrant žádný vliv na přežití nebo vývoj embrya a plodu, ale při podávání od implantace přes porod až do laktace vedl kamizestrant k prodloužení březosti, dystokii, zhoršenému přežití a růstu potomstva. Expozice u samic v této studii byly výrazně nižší než expozice u člověka při MRHD.

Fertilita

Ve studii fertility u samic potkanů měl kamizestrant negativní vliv na estrální cykly, pářící chování, fertilitu a přežití raných embryí, který se po 1 měsíci bez podávání dávky zcela zvrátil. Účinky byly pozorovány při maternálních expozicích nižších, než je expozice u člověka při MRHD.

U samců potkanů a psů byly patrné atrofie prostaty, semenných váčků a semenných kanálků, dilatace tubulů varlat a změny v nadvarleti (snížený počet spermií u potkanů a buněčný detrit u psů) již při nejnižší dávce v chronických studiích při expozicích ≥ 2 násobku (potkan) nebo $\geq 3,5$ násobku (pes) expozice u člověka při MRHD a byly považovány za klinicky významné. U samců potkanů byl po 9 týdnech podávání zaznamenán nižší počet spermatid/spermií, vyšší procento abnormalit spermií, nižší pohyblivost spermií a nižší míra páření a březosti, což naznačuje vliv na mužskou fertilitu. Účinky byly pozorovány při celkové plazmatické expozici (AUC) $\geq$ dvojnásobku hodnoty pozorované při klinické dávce 75 mg, ale hladina bez účinku (*no-effect level*) nebyla stanovena. V této studii byla u samic, kterým nebyla podána dávka, spárovaných se samci, kterým byla podána dávka, pozorována ztráta implantace a pokles počtu živých plodů, což naznačuje reprodukční toxicitu zprostředkovanou samci při celkové plazmatické expozici (AUC) 27násobné oproti expozici MRHD u člověka. Reverzibilita nálezů týkajících se fertility samců nebyla hodnocena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokryсталická celulóza

Dihydrát hydrogenfosforečnananu vápenatého
Sodná sůl karboxymetylškrobu
Magnesium-stearát

Potah tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350
Mastek
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al perforované jednodávkové blistry obsahující 28 x 1 potahovanou tabletu. Balení se 2 blistry po 14 potahovaných tabletách.

6.6 Zvláštní opatření při likvidaci

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/26/2046/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku naleznete na webové stránce Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem další charakterizace dlouhodobé účinnosti kamizestrantu v kombinaci s inhibitory CDK4/6 (palbociklib, ribociklib nebo abemaciclib) při léčbě dospělých pacientů s ER-pozitivním, HER2-negativním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po detekci mutace <i>ESR1</i> a bez progresu onemocnění během první linie endokrinní terapie v kombinaci s inhibitory CDK4/6, držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledky závěrečné analýzy OS ze studie SERENA-6, což je randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III.	31. prosince 2028

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ETCAMA 75 mg potahované tablety
kamizestrant

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg kamizestrantu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

28x1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2046/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

etcamah 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

ETCAMAH 75 mg potahované tablety
kamizestrant

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACE

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

ETCAMAH 75 mg potahované tablety kamizestrant

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Etcamah a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Etcamah užívat
3. Jak se přípravek Etcamah užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Etcamah uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Etcamah a k čemu se používá

Co je přípravek Etcamah

Přípravek Etcamah obsahuje léčivou látku kamizestrant. Kamizestrant patří do skupiny léků nazývaných perorální selektivní degradátory estrogenových receptorů (SERD) a antagonisté estrogenových receptorů (ER).

K čemu se přípravek Etcamah používá

Přípravek Etcamah je protinádorový léčivý přípravek používaný u dospělých pacientů v kombinaci s jiným protinádorovým léčivým přípravkem známým jako inhibitor CDK4/6 (palbociklib, ribociklib nebo abemaciklib) k léčbě rakoviny (karcinomu) prsu, která se rozšířila do okolí (lokálně pokročilá) nebo se rozšířila do jiných částí těla (metastazující). Je důležité, abyste si také přečetl(a) příbalovou informaci k těmto dalším léčivým přípravkům. Máte-li jakékoli dotazy ohledně těchto léčivých přípravků, zeptejte se lékaře.

Přípravek Etcamah lze použít pouze tehdy, pokud mají rakovinné buňky na svém povrchu receptory (cíle) nazývané pozitivní na estrogenové receptory (ER-pozitivní) a nemají velké množství receptoru pro lidský epidermální růstový faktor zvaný HER2 (HER2-negativní). Rakovinné buňky musí mít také prokázanou změnu (mutaci) v genu zvaném „ESR1“, která byla zjištěna v době, kdy pacient(ka) užíval(a) anti-hormonální léčbu spolu s inhibitorem CDK4/6 jako první léčbu rakoviny, a kdy se onemocnění nezhoršovalo. Lékař také provede test, aby se ujistil, že je pro vás přípravek Etcamah vhodný.

Pokud se přípravek Etcamah používá u žen, které ještě nejsou v menopauze (ženy v přechodu, u kterých ještě nebylo ukončeno pravidelné menstruační krvácení) (premenopauza nebo perimenopauza), a u mužů, má se podávat s agonistou nebo antagonistou hormonu uvolňujícího

luteinizační hormon (LHRH) (léky, které snižují hladiny hormonů v krvi, jako je estrogen, progesteron a testosteron).

Jak přípravek Etcamah působí

Léčivá látka přípravku Etcamah, kamizestrant, působí tak, že přímo blokuje a ničí estrogenové receptory nacházející se v karcinomu prsu. Estrogenové receptory jsou proteiny, které mohou napomáhat růstu a množení rakoviny prsu. Tím, že blokuje a ničí estrogenové receptory nacházející se v karcinomu prsu, může přípravek Etcamah snížit růst a šíření rakoviny.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Etcamah užívat

Neužívejte přípravek Etcamah

- pokud kojíte.
- pokud jste alergický(á) na kamizestrant nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Etcamah se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- pokud máte sníženou srdeční frekvenci.
- pokud máte jakékoli problémy s játry.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem nebo dospívajícím mladším 18 let. Není totiž známo, jak přípravek Etcamah účinkuje nebo jak je v této věkové skupině bezpečný.

Další léčivé přípravky a přípravek Etcamah

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Etcamah může ovlivnit účinek dalších léčivých přípravků. A některé další léčivé přípravky mohou ovlivnit účinek přípravku Etcamah.

- Následující léčivé přípravky mohou snižovat účinnost přípravku Etcamah snížením jeho množství v krvi:
 - Karbamazepin (užívaný k léčbě křečí)
 - Třezalka tečkovaná (rostlinný lék používaný na depresi)
 - Rifampicin (užívaný k léčbě některých infekcí)
- Fenobarbital (užívaný k léčbě záchvatů) a další známé středně silné induktory CYP3A4/5 mohou snižovat účinnost přípravku Etcamah a mají se užívat s opatrností. Pokud je to možné, lékař zváží alternativní léčivé přípravky.
- Přípravek Etcamah může zvýšit riziko nežádoucích účinků některých jiných léčivých přípravků zvýšením jejich množství v krvi. Patří mezi ně:
 - Omeprazol, pantoprazol (užívané k léčbě stavů způsobených nadměrnou tvorbou žaludeční kyseliny)
 - Warfarin (užívaný k léčbě krevních sraženin)
 - Fenytoin (užívaný k léčbě záchvatů)

Pokud užíváte kterýkoli z výše uvedených léčivých přípravků, lékař ukončí léčbu nejméně 2 týdny před první dávkou přípravku Etcamah a neobnoví ji dříve než za 2 týdny po užití poslední dávky přípravku Etcamah.

- Lansoprazol (užívaný k léčbě stavů způsobených nadměrným množstvím žaludeční kyseliny) a další známé středně citlivé substráty CYP2C9 a/nebo CYP2C19 – mohou být používány s opatrností. Pokud je to možné, lékař zváží alternativní léčivé přípravky.
- Léčivé přípravky známé jako citlivé substráty CYP3A4/5, například:

- Midazolam (užívaný na spaní a/nebo zmírnění úzkosti) a simvastatin (užívaný ke snížení cholesterolu) – mají být používány s opatrností.
- Alfentanil a fentanyl (léky užívané k úlevě od bolesti) – mohou vyžadovat úpravu dávky a lékař může jejich užívání pečlivě sledovat z hlediska možných nežádoucích účinků.
- Užívání přípravku Etcamah s některými léčivými přípravky může zvýšit riziko změny srdečního rytmu, což má za následek abnormální elektrickou aktivitu srdce (prodloužení QT intervalu) a *torsades de pointes* (abnormální elektrická aktivita srdce s život ohrožující poruchou rytmu).
Patří mezi ně:
 - Ciprofloxacin, levofloxacin (používané k léčbě bakteriální infekce)
 - Ondansetron (používaný k léčbě pocitu na zvracení a zvracení)
 - Escitalopram, venlafaxin (používané k léčbě deprese)
 - Flukonazol (používaný k léčbě plísňových infekcí)
 - **Ribociklib** (používaný k léčbě rakoviny prsu) v kombinaci s přípravkem Etcamah

Ribociklib - Užívání přípravku Etcamah spolu s ribociklibem bylo studováno. Lékař Vás bude během léčby těmito léčivými přípravky sledovat a v případě potřeby může upravit dávkování. Další informace naleznete v příbalové informaci ribociklibu.

Co potřebujete vědět o monitorování při užívání přípravku Etcamah a inhibitorů CDK4/6

Před zahájením a v průběhu léčby přípravkem Etcamah a inhibitorem CDK4/6 Vám lékař vyšetří srdce pomocí EKG a provede krevní testy, včetně kontroly hladiny solí v krvi, pokud bude potřeba. Během léčby Vás bude lékař podle potřeby i nadále sledovat a bude se řídit pokyny pro užívání inhibitoru CDK4/6, který užíváte. Pokud dojde ke změnám srdečního rytmu, může být potřeba i častější vyšetření EKG.

Těhotenství, kojení a plodnost

Antikoncepce - informace pro ženy a muže

Pacientky

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte během užívání přípravku Etcamah a alespoň 4 týdny po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Neužívejte antikoncepční pilulky. Zvolte nehormonální metodu antikoncepce, jako je měděné nitroděložní tělísko. Zeptejte se svého lékaře na vhodné metody antikoncepce.

Pacienti

- Během užívání přípravku Etcamah a alespoň 1 týden po užití poslední dávky musíte při pohlavním styku s partnerkou, a to i v případě, že je těhotná, používat kondom.
- Vaše partnerka musí také používat antikoncepci, například antikoncepční pilulky.
- Pokud Vaše partnerka otěhotní, informujte lékaře.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Je to proto, že přípravek Etcamah může poškodit nenarozené dítě.

- Pokud během léčby otěhotníte, ihned to sdělte lékaři. Lékař spolu s Vámi rozhodne, zda máte v užívání přípravku Etcamah pokračovat.
- Během užívání tohoto léčivého přípravku nesmíte otěhotnět. Pokud jste ve věku, kdy můžete otěhotnět, musíte používat účinnou antikoncepci. Viz výše „Antikoncepce - informace pro ženy a muže“.
- Pokud jste žena, která může otěhotnět, lékař Vás před zahájením léčby požádá o provedení těhotenského testu, pro potvrzení, že nejste těhotná. Během užívání přípravku Etcamah také může být nutné pravidelně provádět těhotenské testy.

Kojení

Pokud kojíte, informujte lékaře před užitím přípravku Etcamah. Není známo, zda tento léčivý přípravek přechází do mateřského mléka. Pro bezpečnost Vašeho dítěte nesmíte kojit během léčby přípravkem Etcamah a 4 týdny po užití poslední dávky.

Plodnost

Přípravek Etcamah může snižovat plodnost u mužů a žen. Pokud plánujete otěhotnět, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Etcamah se užívá společně s inhibitory CDK4/6, který může způsobit únavu nebo závratě, což může mírně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Samotný přípravek Etcamah může někdy způsobit krátkodobé změny v okrajových částech zorného pole, například vnímání záblesků světla. Tyto změny jsou obvykle mírné a neovlivňují schopnost řídit. Pokud k tomu dojde, buďte při řízení nebo obsluze nástrojů či strojů opatrný(á).

Přípravek Etcamah obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Etcamah užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře – pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Přípravek Etcamah je k dispozici ve formě potahovaných tablet, které se užívají perorálně (ústí).
- Doporučená dávka přípravku Etcamah je jedna potahovaná tableta 75 mg užívaná jednou denně, každý den ve stejnou dobu.
- Tabletou polykejte celou a zapijte ji vodou. Tabletou nežvýkejte, nedrťte, nerozpouštějte ani nedělte.
- Přípravek Etcamah lze užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Pokud zvracíte, neužívejte další dávku. Další dávku přípravku Etcamah užíjte v obvyklou dobu.
- Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud z ní máte prospěch, nebo dokud se nežádoucí účinky nestanou nevládnutelnými.

Jestliže užijete více přípravku Etcamah, než jste měl(a)

Pokud užijete více přípravku Etcamah, než jste měl(a), kontaktujte lékaře. Vezměte si s sebou tablety a tuto příbalovou informaci.

Jestliže zapomenete užít přípravek Etcamah

Pokud jste zapomněl(a) užít dávku, můžete ji užít ihned do 6 hodin od doby, kdy ji obvykle užíváte. Pokud uplynulo více než 6 hodin od doby, kdy obvykle užíváte dávku, vynechejte tuto dávku a užíjte další dávku přípravku Etcamah v obvyklou dobu. Neužívejte dvojnásobnou dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Etcamah

Nepřerušujte užívání přípravku Etcamah, pokud Vám to nedoporučí lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás během léčby objeví kterýkoli z následujících příznaků, ihned informujte svého lékaře:

horečka, pocení nebo zimnice, kašel, příznaky podobné chřipce, úbytek tělesné hmotnosti, dušnost, bolest břicha a průjem, teplá nebo bolestivá místa na těle nebo pocit silné únavy (známky nebo příznaky infekce) (velmi časté, mohou postihnout více než 1 z 10 osob).

Další nežádoucí účinky:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- Nízká hladina neutrofilů, což je typ bílých krvinek (neutropenie)
- Nízká hladina bílých krvinek (leukopenie)
- Nízká hladina krevních destiček, což je složka krve, která pomáhá jejímu srážení (trombocytopenie)
- Nízký počet červených krvinek (anemie)
- Závrat'
- Bolest hlavy
- Poruchy vidění
- Suché oko
- Pomalý srdeční tep (bradykardie)
- Kašel
- Průjem
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Zvracení
- Bolest zad
- Únava
- Slabost (astenie)

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- Nízké hladiny lymfocytů, což je typ bílých krvinek (lymfopenie)
- Ztráta chuti k jídlu
- Snížená hladina draslíku v krvi, která může vést k poruchám srdečního rytmu (hypokalemie)
- Snížená hladina fosfátů v krvi (hypofosfatemie)
- Snížená hladina vápníku v krvi, která může někdy vést ke křečím (hypokalcemie)
- Pachut' v ústech (dysgeuzie)
- Mdloby (synkopa)
- Krevní sraženina v hluboké žíle, obvykle v noze (hluboká žilní trombóza)
- Dušnost nebo potíže s dýcháním (dyspnoe)
- Zácpa
- Bolest břicha
- Afty nebo vředy v ústech se zánětem dásní (stomatitida)
- Svědění (pruritus)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšená hladina jaterních enzymů, což může být známkou problémů s játry
- Vysoká hladina kreatininu v krvi, (jde o produkt rozpadu svalové tkáně), což může být známkou problémů s ledvinami
- Abnormální elektrická aktivita srdce, která ovlivňuje jeho rytmus (prodloužení QTc intervalu)

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- Nízká hladina bílých krvinek s horečkou v důsledku infekce (febrilní neutropenie)
- Závažný nepravidelný srdeční tep (*torsades de pointes*), který může způsobit závratě, mdloby nebo kolaps
- Ucpání cévy krevní sraženinou (embolie)
- Krevní sraženina v cévě v plicích, která může způsobit bolest na hrudi, dušnost a mdloby (plicní embolie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Etcamah uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a krabičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte přípravek Etcamah, pokud si všimnete, že jsou obal nebo krabička poškozeny nebo že s nimi bylo manipulováno, nebo pokud jsou tablety rozbité, prasklé nebo jinak poškozené.

Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Etcamah obsahuje

- Léčivou látkou je kamizestrant. Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg kamizestrantu.
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, sodná sůl karboxymethylškrobu a magnesium-stearát (viz bod 2 „Přípravek Etcamah obsahuje sodík“).
Potah tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350, mastek, červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Etcamah vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety (tablety) Etcamah 75 mg jsou béžové, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým „CM“ nad číslem „75“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Přibližný průměr: 9 mm.

Přípravek Etcamah se dodává v balení 28 x 1 potahovaná tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech (jedno balení obsahuje 2 blistry se 14 potahovanými tabletami).

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.

Lietuva

Tel: +32 2 370 48 11

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

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>