

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etcamah 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 mg Camizestrant.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Beige, runde, bikonvexe Filmtablette, auf der einen Seite mit der Prägung „CM“ oberhalb von „75“ versehen und auf der anderen Seite glatt. Ungefäher Durchmesser: 9 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Nachweis einer *ESR1*-Mutation und ohne Krankheitsprogression während einer endokrinen Erstlinientherapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor (zur Biomarker-basierten Patientenauswahl, siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sowie bei Männern ist Etcamah plus ein CDK4/6-Inhibitor mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon(LHRH)-Agonisten oder -Antagonisten zu kombinieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung darf nur von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Patientenauswahl

Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom unter endokrin-basierter Erstlinientherapie sind für die Behandlung basierend auf dem Vorliegen von *ESR1*-Mutationen in einer Plasma- oder Tumorprobe auszuwählen, die alle 3 Monate entnommen wird, bis eine *ESR1*-Mutation nachgewiesen wurde. Die Bestimmung hat mithilfe eines CE-gekennzeichneten *In-vitro*-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck zu erfolgen (siehe Abschnitt 5.1). Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor beträgt 75 mg einmal täglich. Der CDK4/6-Inhibitor soll zu Beginn der Behandlung mit Etcamah in der gleichen Dosierung fortgesetzt werden wie zum Zeitpunkt des Nachweises der *ESR1*m.

Für weitere Informationen zur empfohlenen Dosierung wird auf die Fachinformation des CDK4/6-Inhibitors sowie des LHRH-Agonisten oder -Antagonisten verwiesen. Wenn der CDK4/6-Inhibitor dauerhaft abgesetzt wird, muss auch Etcamah abgesetzt werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Etcamah soll fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Versäumte Dosis

Wenn die Einnahme einer Dosis von Etcamah versäumt wurde, kann sie innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt sofort nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, ist die Dosis an diesem Tag auszulassen. Die nächste Dosis von Etcamah ist dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Erbrechen

Wenn ein Patient erbricht, darf keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste Dosis von Etcamah soll zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Überwachung bei Etcamah in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren

Bei der Kombination von Etcamah mit einem CDK4/6-Inhibitor ist ein EKG vor Beginn der Behandlung, etwa an Tag 8 und Tag 15 des ersten Zyklus sowie anschließend bei entsprechender klinischer Indikation durchzuführen. Danach hat die weitere Überwachung während der Kombinationsbehandlung gemäß den Empfehlungen in der Fachinformation des gleichzeitig angewendeten CDK4/6-Inhibitors zu erfolgen. Im Falle einer QTc-Verlängerung während der Behandlung werden häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.

Darüber hinaus darf bei der Kombination von Etcamah mit Ribociclib die Behandlung nur bei Patienten mit QTcF-Werten unter 450 ms begonnen werden. Eine Elektrolytbestimmung ist vor Beginn der Kombinationsbehandlung, an Tag 15 sowie bei entsprechender klinischer Indikation durchzuführen. Für Empfehlungen zur Dosismodifikation und zu anderen relevanten Sicherheitsinformationen wird auf die Fachinformation von Ribociclib verwiesen.

Dosisanpassungen

Die Behandlung mit Etcamah kann vorübergehend unterbrochen und/oder abgesetzt werden, um Nebenwirkungen gemäß den Empfehlungen zur Dosismodifikation in Tabelle 1 zu behandeln.

Tabelle 1 Empfohlene Dosismodifikation für Etcamah

NCI CTCAE (v5.0) Toxizität	Maßnahme
Bradykardie ^a Symptomatisch, CTCAE- Grad ≥ 2	Aussetzen der Behandlung mit Etcamah in Erwägung ziehen, während die gleichzeitig angewendeten Arzneimittel überprüft werden, die bekanntermaßen Bradykardie verursachen. Wird keine zur Bradykardie beitragende Begleitmedikation identifiziert, Aussetzen von Etcamah bis zum Abklingen der Bradykardie-Symptome. Wird eine zur Bradykardie beitragende Begleitmedikation identifiziert, Absetzen oder Dosismodifikation dieser Begleitmedikation in Erwägung ziehen, bis die Bradykardie-Symptome abklingen, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit Etcamah.

NCI CTCAE (v5.0) Toxizität	Maßnahme
	Neubewertung der Herzfrequenz nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Etcamah bei der nächsten klinischen Untersuchung oder bei entsprechender klinischer Indikation in Erwägung ziehen. Bei anhaltender symptomatischer Bradykardie ist Etcamah dauerhaft abzusetzen.
Visuelle Effekte^b CTCAE-Grad ≥ 2/ Einschränkung der instrumentellen ADLs	Überweisung an einen Augenarzt in Erwägung ziehen, wenn die visuellen Symptome fortschreiten, anhalten oder instrumentelle ADLs beeinträchtigen. Die Entscheidung über eine Unterbrechung der Behandlung muss auf der Grundlage einer klinischen Beurteilung getroffen werden.
Unerwünschtes Ereignis des Grades 3 oder höher, bewertet als kausal im Zusammenhang stehend mit Etcamah	Aussetzen der Behandlung mit Etcamah bis zur Besserung auf CTCAE-Grad 2 oder niedriger, danach Wiederaufnahme der Behandlung mit Etcamah. Dauerhaftes Absetzen von Etcamah bei wiederkehrenden UEs des Grades 3 oder höher in Erwägung ziehen.

ADL = Alltagsaktivitäten (*Activities of daily living*); UE = Unerwünschtes Ereignis; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI = *National Cancer Institute*.

a. Bradykardie umfasst Bradykardie und Sinusbradykardie.

b. Visuelle Effekte umfassen Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung, Doppelsehen und Photophobie gemäß der MedDRA-SOC Augenerkrankungen sowie visuelle Perseveration gemäß der MedDRA-SOC Erkrankungen des Nervensystems.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Camizestrant und Abemaciclib oder Palbociclib wurde keine klinisch relevante pharmakokinetische Interaktion beobachtet. Bei Anwendung von Camizestrant 75 mg in Kombination mit Ribociclib erhöhte sich die Camizestrant-Exposition auf Werte, die vergleichbar sind mit denen, die bei einer Monotherapie mit 150 mg beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.9).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Camizestrant erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Camizestrant erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Etcamah nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (NCI-Kriterien) ist keine Dosisanpassung von Camizestrant erforderlich. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Camizestrant bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung zu vermeiden. Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung dürfen Camizestrant einnehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Camizestrant bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette muss im Ganzen mit Wasser geschluckt werden und jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme kann mit oder ohne Nahrung erfolgen. Etcamah darf nicht eingenommen werden, wenn die Tablette zerbrochen ist, Risse oder sonstige Beschädigungen aufweist. Die Tablette darf nicht gekaut, zerkleinert, aufgelöst oder zerteilt werden, da dies nicht in klinischen Studien untersucht wurde.

4.3 Gegenanzeigen

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bradykardie in Kombination mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko einer QTc-Verlängerung erhöhen

Bei der Kombinationsbehandlung mit Camizestrant und einem CDK4/6-Inhibitor wurde über Bradykardie und QTc-Verlängerung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Ein nicht-tödlicher Fall von Torsades de Pointes wurde bei einem Patienten mit Bradykardie und QTc-Verlängerung unter Camizestrant in Kombination mit Ribociclib beobachtet. Da eine Bradykardie im Zusammenhang mit einer potenziellen QTc-Verlängerung das Risiko für Arrhythmien erhöhen kann, ist bei der Anwendung von Camizestrant in Kombination mit Wirkstoffen, die bekanntermaßen eine QTc-Verlängerung verursachen (z. B. Ribociclib), Vorsicht geboten. Es wird auf die Empfehlungen zur Überwachung verwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Camizestrant wird über die Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine erhöhte Exposition gegenüber Camizestrant erwartet. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Camizestrant bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung zu vermeiden. Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung dürfen Camizestrant einnehmen. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (NCI-Kriterien) ist keine Dosisanpassung von Camizestrant erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Camizestrant ist ein reversibler Inhibitor von CYP3A4/5 und CYP2B6 und hemmt die Arzneimitteltransporter P-gp, BCRP und OATP1B1. Camizestrant ist ein potenter, zeitabhängiger, irreversibler Inhibitor von CYP2C9 und CYP2C19. Camizestrant ist ein Substrat für CYP3A4/5 und P-gp.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Camizestrant

CYP3A4/5-Induktoren

Es wird erwartet, dass die Exposition gegenüber Camizestrant bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten und starken CYP3A4/5-Induktoren abnimmt. Klinisch führte eine Einzeldosis von 75 mg Camizestrant, die oral zusammen mit wiederholten Dosen von Carbamazepin, einem starken CYP3A4/5-Induktor, angewendet wurde, zu Verhältnissen der geometrischen Mittelwerte von Camizestrant für C_{max} und AUC von 0,41 [90%-KI: 0,37; 0,46] bzw. 0,29 [90%-KI: 0,28; 0,32]. Die

gleichzeitige Anwendung von Camizestrant und einem starken CYP3A4/5-Induktor (unter anderem Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) ist zu vermeiden. Ein alternatives Arzneimittel, das kein oder nur ein geringes Potenzial zur Induktion von CYP3A4/5 hat, ist in Betracht zu ziehen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Camizestrant in Kombination mit Ribociclib plus einem moderaten CYP3A4/5-Induktor (wie z. B. Bosentan, Nafcillin, Modafinil und Phenobarbital) ist keine Dosisanpassung von Camizestrant erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Camizestrant in Kombination mit Abemaciclib oder Palbociclib ist die Anwendung solcher moderaten CYP3A4/5-Induktoren zu vermeiden, indem auf ein alternatives Begleitarzneimittel umgestellt wird (siehe Abschnitt 5.2).

CYP3A4/5-Inhibitoren

In einer klinischen Studie erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, einem starken CYP3A4/5-Inhibitor, die geometrischen Mittelwerte der $C_{\max}$ und $AUC_{\inf}$ von Camizestrant um das 1,37-Fache bzw. 1,90-Fache. Camizestrant in Kombination mit Ribociclib ist bei Patienten, die starke CYP3A4/5-Inhibitoren einnehmen, zu vermeiden. Darüber hinaus ist Vorsicht geboten bei der Kombination von Camizestrant und Ribociclib mit schwachen (z. B. Chlorzoxazon und Fosaprepitant) und moderaten (z. B. Aprepitant und Diltiazem) CYP3A4/5-Inhibitoren.

Wirkungen von Camizestrant auf andere Arzneimittel

CYP2C9- und CYP2C19-Substrate

In-vitro-Daten in Verbindung mit mechanistischer statischer Modellierung zeigen, dass Camizestrant ein potenter irreversibler, zeitabhängiger Inhibitor sowohl von CYP2C9 als auch von CYP2C19 ist. Das bedeutet, dass die Inhibierung irreversibel ist und die Enzyme zur Wiederherstellung der Funktionalität neu synthetisiert werden müssen. Daher ist zu erwarten, dass Camizestrant die Expositionswerte von Arzneimitteln erhöht, die Substrate von CYP2C9 und/oder CYP2C19 sind. Es liegen keine klinischen *In-vivo*-Daten vor. Arzneimittel, die sensitive Substrate sind (unter anderem Clobazam, Omeprazol, Pantoprazol und Proguanil) oder Substrate mit engem therapeutischem Index von CYP2C9 und/oder CYP2C19 (unter anderem Phenytoin und Warfarin), müssen mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis von Etcamah abgesetzt werden und dürfen für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis von Etcamah nicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Camizestrant und mäßig sensitiven Substraten von CYP2C9 (unter anderem Flurbiprofen, Siponimod und Glibenclamid) und/oder CYP2C19 (unter anderem Esomeprazol, Voriconazol und Lansoprazol) kann mit Vorsicht erfolgen; nach Möglichkeit sind jedoch alternative Arzneimittel in Erwägung zu ziehen.

CYP3A4/5-Substrate

In einer klinischen Studie erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Camizestrant den geometrischen Mittelwert der $C_{\max}$ von Midazolam, einem sensitiven CYP3A4/5-Substrat, um das 1,50-Fache bzw. der AUC um das 1,99-Fache, daher ist Camizestrant ein schwacher Inhibitor von CYP3A4/5. Camizestrant ist bei gleichzeitiger Anwendung mit sensitiven CYP3A4/5-Substraten (unter anderem Budesonid, Buspiron, Dronedaron, Ivabradin, Lurasidon, Midazolam, Quetiapin, Sildenafil und Simvastatin) mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung von CYP3A4/5-Substraten mit engem therapeutischem Index (z. B. Alfentanil und Fentanyl) kann eine Dosisanpassung erfordern und ist engmaschig zu überwachen.

OATP1B1-sensitive Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass Camizestrant ein Inhibitor von OATP1B1 ist. Daher kann Camizestrant die Expositionswerte von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von OATP1B1 sind, unter anderem Glibenclamid und Lovastatin. Es liegen keine klinischen *In-vivo*-Daten vor. Arzneimittel mit einem engen therapeutischen Index, die sensitive Substrate von OATP1B1 sind, sind zu vermeiden. Arzneimittel, die sensitive Substrate von OATP1B1 sind, dürfen angewendet werden, jedoch ist Vorsicht geboten und die Patienten sind engmaschig auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zu überwachen.

BCRP-sensitive Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass Camizestrant ein Inhibitor des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) ist. Daher kann Camizestrant die Expositionswerte von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von BCRP sind. Es liegen keine klinischen *In-vivo*-Daten vor. Arzneimittel, die sensitive Substrate von BCRP sind, z. B. Rosuvastatin, Sulfasalazin und Sofosbuvir, dürfen angewendet werden, jedoch ist Vorsicht geboten und die Patienten sind engmaschig auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zu überwachen. Arzneimittel mit einem engen therapeutischen Index, die sensitive Substrate von BCRP sind, sind zu vermeiden.

P-gp-sensitive Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass Camizestrant ein Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp) ist. Daher kann Camizestrant die Expositionswerte von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von P-gp sind, unter anderem Edoxaban, Digoxin, Fexofenadin und Dabigatranetexilat. Es liegen keine klinischen *In-vivo*-Daten vor. Arzneimittel mit einem engen therapeutischen Index, die sensitive Substrate von P-gp sind, sind zu vermeiden. Arzneimittel, die sensitive Substrate von P-gp sind, dürfen angewendet werden, jedoch ist Vorsicht geboten und die Patienten sind engmaschig auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zu überwachen.

CYP2B6-sensitive Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass Camizestrant ein Inhibitor von Cytochrom P450 2B6 (CYP2B6) ist. Daher kann Camizestrant die Expositionswerte von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von CYP2B6 sind. Es liegen keine klinischen *In-vivo*-Daten vor. Arzneimittel, die sensitive Substrate von CYP2B6 sind, unter anderem Bupropion, Nevirapin, Ketamin und Cyclophosphamid sind zu vermeiden. Alle anderen CYP2B6-Substrate dürfen angewendet werden, jedoch ist Vorsicht geboten und die Patienten sind engmaschig auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zu überwachen.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Camizestrant in Kombination mit Ribociclib wurde klinisch untersucht; ein nicht-tödlicher Fall von Torsades de Pointes wurde bei einem Patienten mit Bradykardie und QTc-Verlängerung unter Camizestrant in Kombination mit Ribociclib beobachtet. Es wird empfohlen, die Patienten klinisch zu überwachen und die Dosierung gemäß der zugelassenen Fachinformation für Ribociclib anzupassen. Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und/oder ein bekanntes Risiko für Torsades de Pointes aufweisen (z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ondansetron, Escitalopram, Venlafaxin, Fluconazol, Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Azithromycin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin, Bepridil und Pimozid), ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, hat eine EKG-Kontrolle entsprechend der klinischen Indikation zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund seines Wirkmechanismus und präklinischer Daten kann Camizestrant bei Anwendung während der Schwangerschaft den Fetus schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit Camizestrant eine Schwangerschaft zu vermeiden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt und als negativ bestätigt werden. Während der gesamten Behandlung sind erneute Tests in Erwägung zu ziehen.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Camizestrant und für die folgenden Zeiträume nach Beendigung der Behandlung

mit Camizestrant eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden: mindestens 4 Wochen bei Frauen und 1 Woche bei Männern.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Camizestrant bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich Embryoletalität und Dystokie (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Daten aus tierexperimentellen Studien und des Wirkmechanismus soll Camizestrant während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Camizestrant.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Camizestrant und seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Aufgrund von Daten aus tierexperimentellen Studien (siehe Abschnitt 5.3) kann ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen muss vor Beginn der Behandlung mit Camizestrant beendet werden und darf erst 4 Wochen nach der letzten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Camizestrant auf die Fertilität beim Menschen vor. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien haben gezeigt, dass Camizestrant bei Mäusen, Ratten und Hunden deutliche Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane sowie bei Ratten funktionelle Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da die Kombination Fatigue und Schwindel auslösen kann (siehe Abschnitt 4.8). Etcamah kann vorübergehende visuelle Effekte im peripheren Sichtfeld verursachen, die hauptsächlich in Form von Photopsien auftreten und keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit haben. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, müssen jedoch darauf hingewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Zusammenfassung des Sicherheitsprofils von Etcamah beruht auf gepoolten Daten von 263 Patienten, die Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor in den Studien der Phase III (SERENA-6) und der Phase I (SERENA-1) erhielten.

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 15 %) bei Anwendung von Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor waren Neutropenie (59,7 %), visuelle Effekte (40,7 %), Infektionen (38,4 %), Diarrhö (21,3 %), Übelkeit (21,3 %), Anämie (21,3 %), Fatigue (20,5 %), Bradykardie (19,8 %) und Leukopenie (15,6 %). Unter diesen waren die für Etcamah identifizierten UAWs visuelle Effekte (40,7 %) und Bradykardie (19,8 %).

Häufige Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 (≥ 2 %) bei Anwendung von Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor waren Neutropenie (46,4 %), Leukopenie (9,1 %), Anämie (3,4 %), Infektionen (3,4 %) und Erhöhung der Alaninaminotransferase (2,3 %).

Häufige schwerwiegende Nebenwirkungen ($\geq 1\%$), die bei Patienten berichtet wurden, die Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor erhielten, umfassten Infektionen (3,4 %) und Fieber (1,1 %).

Nebenwirkungen, die zum Behandlungsabbruch mit Etcamah bei Patienten führten, die Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor erhielten, waren Neutropenie (0,4 %) und eine QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (0,4 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 2\%$), die zu einer Dosismodifikation von Etcamah bei Patienten führten, die Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor erhielten, waren Infektionen (6,8 %), Neutropenie (6,5 %), Bradykardie (4,2 %), QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (3,4 %), Diarrhö (2,3 %), Erbrechen (2,3 %) und visuelle Effekte (2,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen von Etcamah in der Kombination von Etcamah mit CDK4/6-Inhibitoren wurden visuelle Effekte und Bradykardie identifiziert. In Tabelle 2 sind darüber hinaus die für die Kombination aus Etcamah und CDK4/6-Inhibitoren identifizierten Nebenwirkungen sowie deren jeweilige Inzidenz aus den gepoolten Daten zu Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor (n = 263) aufgeführt.

In der SERENA-6-Studie betrug die mediane Dauer der Exposition gegenüber Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor 15,54 Monate und die mediane Dauer der Exposition gegenüber AI in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor 7,36 Monate.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen aus den klinischen Studien basieren auf den Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse jeglicher Ursache. Dabei kann ein Teil der Ereignisse einer Nebenwirkung andere Ursachen als das Arzneimittel haben, wie z. B. die Grunderkrankung, andere Arzneimittel oder nicht damit zusammenhängende Ursachen.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und nach abnehmender Häufigkeit des MedDRA-Gruppenbegriffs aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 2 Berichtete Nebenwirkungen bei der Kombination von Etcamah und CDK4/6-Inhibitor (n = 263) ^a

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	Häufigkeits-kategorie aller Grade	Häufigkeits-kategorie Grad 3 oder 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen ^{d,e,f,g}	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie ^{e,f,g,h}	Sehr häufig	Sehr häufig
	Anämie ^{e,f,g,i}	Sehr häufig	Häufig
	Leukopenie ^{e,f,g,j}	Sehr häufig	Häufig
	Thrombozytopenie ^{e,f,g,k}	Sehr häufig	Häufig
	Lymphopenie ^{f,g}	Häufig	Gelegentlich

	Febrile Neutropenie ^{e,f,g}	Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert ^{e,f,g}	Häufig	Gelegentlich
	Hypokaliämie ^g	Häufig	Häufig
	Hypophosphatämie ^g	Häufig	Gelegentlich
	Hypokalzämie ^g	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel ^{f,g}	Sehr häufig	Gelegentlich
	Kopfschmerzen ^{f,g}	Sehr häufig	Gelegentlich
	Dysgeusie ^{e,f}	Häufig	Gelegentlich
	Synkope ^g	Häufig	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Visuelle Effekte ^b	Sehr häufig	Gelegentlich
	Trockenes Auge ^{e,g}	Sehr häufig	-
Herzerkrankungen	Bradykardie ^c	Sehr häufig	-
	Torsades de Pointes ^g	Gelegentlich	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Tiefe Venenthrombose ^{e,f}	Häufig	Gelegentlich
	Embolie ^e	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten ^g	Sehr häufig	-
	Dyspnoe ^g	Häufig	Gelegentlich
	Lungenembolie ^{e,f}	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ^{e,f,g}	Sehr häufig	Häufig
	Übelkeit ^{e,f,g}	Sehr häufig	Gelegentlich
	Erbrechen ^{e,f,g}	Sehr häufig	Gelegentlich
	Obstipation ^g	Häufig	-
	Abdominalschmerz ^g	Häufig	Häufig
	Stomatitis ^{e,f,g}	Häufig	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus ^{f,g}	Häufig	-
	Alopezie ^{e,f,g}	Häufig	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen ^g	Sehr häufig	Häufig

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue ^{e,f,g}	Sehr häufig	Häufig
	Asthenie ^{e,g}	Sehr häufig	Gelegentlich
	Fieber ^{e,f,g}	Häufig	Gelegentlich
Untersuchungen	Aspartatamino-transferase erhöht ^{e,f,g}	Häufig	Gelegentlich
	Alaninaminotransferase erhöht ^{e,f,g}	Häufig	Häufig
	Kreatinin im Blut erhöht ^{e,g}	Häufig	-
	Elektrokardiogramm QT verlängert	Häufig	Häufig

- a. Einstufung gemäß den *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* des *National Cancer Institute*, Version 5.0.
- b. Visuelle Effekte umfassen Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung, Doppelsehen und Photophobie gemäß der MedDRA-SOC Augenerkrankungen sowie visuelle Perseveration gemäß der MedDRA-SOC Erkrankungen des Nervensystems. Zusätzlich zu Camizestrant ist verschwommenes Sehen eine UAW unter Palbociclib und Photopsie eine UAW unter Abemaciclib.
- c. Bradykardie umfasst Bradykardie und Sinusbradykardie.
- d. Alle PTs unter der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.
- e. UAW für die Kombination von Camizestrant und Palbociclib.
- f. UAW für die Kombination von Camizestrant und Abemaciclib.
- g. UAW für die Kombination von Camizestrant und Ribociclib.
- h. Neutropenie umfasst Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt.
- i. Anämie umfasst Anämie, makrozytäre Anämie und Eisenmangelanämie.
- j. Leukopenie umfasst Leukopenie und Leukozytenzahl erniedrigt.
- k. Thrombozytopenie umfasst Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl vermindert.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bradykardie

Von den 19,8 % der Patienten, bei denen Bradykardie berichtet wurde, wiesen 85 % der Patienten eine asymptomatische Bradykardie vom CTCAE-Grad 1 auf, während bei den verbliebenen 15 % Nebenwirkungen vom Grad 2 berichtet wurden. Die Bradykardie zeigte einen zeitabhängigen Verlauf, bei dem eine allmähliche Abnahme der Herzfrequenz einen stabilen Nadir (tiefster Punkt) nach etwa 14 Tagen erreichte. Die Herzfrequenz normalisierte sich im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung innerhalb eines ähnlichen Zeitraums.

Bradykardie bei Vorliegen einer arzneimittelinduzierten QTc-Verlängerung hat das Potenzial, das Risiko für Arrhythmien zu erhöhen. Eine QTc-Verlängerung wurde bei der Kombination von Etcamah und einem CDK4/6-Inhibitor bei 18 Patienten (6,8 %) als Nebenwirkung berichtet (siehe Tabelle 2). Davon wurden 14 Fälle als Grad 1 oder Grad 2 berichtet; 3 wurden als Grad 3 berichtet und ein Fall von Torsades de Pointes (Grad 4) wurde bei einem Patienten mit Bradykardie und QTc-Verlängerung unter Camizestrant in Kombination mit Ribociclib in einer Phase-1-Studie beobachtet. Die Ereignisse vom Grad 3 und Grad 4 traten in Kombination mit Ribociclib auf. Eine zusätzliche Überwachung wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Visuelle Effekte

Von den 40,7 % der Patienten, die visuelle Effekte berichteten, traten bei der Mehrheit (92,5 %) Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad 1 auf, während bei 6,5 % der Patienten Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad 2 auftraten und bei 0,9 % eine Nebenwirkung vom CTCAE-Grad 3 (Photopsie) auftrat.

Der häufigste visuelle Effekt war Photopsie (24,0 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten visuellen Effekts betrug 9 Tage. UAWs in Form von visuellen Effekten traten in der Regel intermittierend auf, waren von kurzer Dauer und hielten nicht den ganzen Tag über an. Es wurde berichtet, dass sich die visuellen Effekte bei den Patienten im Laufe der Zeit nicht verschlechterten. Die augenärztliche Untersuchung von Patienten, die über visuelle Effekte berichteten, ergab keine Hinweise auf strukturelle Auswirkungen auf das Auge oder klinisch bedeutsame Veränderungen der Sehschärfe, die auf Etcamah zurückzuführen waren (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Etcamah-Überdosierung. In den Phase-I-Studien, in denen Patienten eine tägliche Monotherapie-Dosis von bis zu 450 mg erhielten, wurde keine maximal tolerierte Dosis (MTD) erreicht. Das Sicherheitsprofil der Patienten, die mit einer einmal täglichen Dosis von 150 mg Etcamah behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Etcamah bei der empfohlenen Dosis von einmal täglich 75 mg (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf eine Überdosierung sind die Patienten engmaschig zu überwachen und müssen, falls erforderlich, symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Antiestrogene, ATC-Code: L02BA05

Wirkmechanismus

Camizestrant ist ein oraler, selektiver Östrogenrezeptor-*Degrader* (SERD) und ein Östrogenrezeptor(ER)-Antagonist.

Camizestrant bindet an die Ligandenbindungsdomäne von ER α , antagonisiert die Aktivität von ER α , der sowohl von Wildtyp-*ESR1* als auch von mutiertem *ESR1* kodiert wird, und induziert den Proteasom-abhängigen Abbau von ER α , ohne ER α zu agonisieren.

Kardiale Elektrophysiologie

Eine Expositions-Wirkungs-Analyse der potenziellen QTcI-Verlängerung bei einer Monotherapie mit täglich 75 mg bis 300 mg Camizestrant wurde bei 30 Patienten untersucht. Die prognostizierte arzneimittelbedingte mittlere QTcI-Verlängerung betrug 2,99 ms (95%-KI: [-0,75; 6,73]) bei der mittleren *steady state* C_{max} mit einer Obergrenze von 6,09 ms (90%-KI) nach einer täglichen Einnahme von 75 mg Camizestrant. Bei der empfohlenen Dosis von 75 mg Camizestrant wurde kein mittlerer Anstieg des QTcI > 10 ms beobachtet.

Klinische Wirksamkeit

ER-positives, HER2-negatives lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

SERENA-6-Studie

Die SERENA-6-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, zirkulierende Tumor-DNA(ctDNA)-gesteuerte Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung auf Etcamah plus einen CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib) im Vergleich zur Fortsetzung der

AI-Behandlung (Letrozol oder Anastrozol) plus einen CDK4/6-Inhibitor bei erwachsenen prä-/peri-/postmenopausalen Frauen und Männern mit ER-positivem/HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit nachweisbarer *ESR1*-Mutation, bestimmt durch ctDNA-Testung, ohne Progression der Erkrankung während einer Erstlinien-Behandlung mit einem AI plus einem CDK4/6-Inhibitor. Alle Patienten mussten sich aktuell in Behandlung befinden und ≥ 6 Monate eine AI-plus-CDK4/6-Inhibitor-Behandlung als initiale endokrine Behandlung erhalten haben, ohne dass es nach Einschätzung des Prüfarztes Anzeichen für eine Krankheitsprogression gab. Die Patienten durften vor Beginn der Behandlung mit einem AI plus einem CDK4/6-Inhibitor eine vorherige Chemotherapie erhalten haben. Patienten mit ECOG > 1 , Vorliegen einer ausgedehnten symptomatischen metastasierten viszeralen Erkrankung, frühzeitiger Progression unter einem CDK4/6-Inhibitor, schwerer und unkontrollierter kardialer Komorbidität, schwerer Leberfunktionsstörung und/oder QTc-Verlängerung (definiert als > 480 ms bei Kombination mit Palbociclib oder Abemaciclib bzw. ≥ 450 ms bei Kombination mit Ribociclib) wurden ausgeschlossen. Der *ESR1*-Mutationsstatus wurde prospektiv anhand von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus dem Plasma unter Verwendung des Guardant360-CDx-Assays bestimmt. *ESR1*-Mutationen, die zu den angegebenen Aminosäureveränderungen führen, waren für den Einschluss geeignet: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Basierend auf den Ergebnissen des Guardant360-Assays waren die häufigsten *ESR1*-Alterationen die Varianten an den Aminosäuren D538G, Y537S und Y537N, die bei 44,6 %, 38,9 % bzw. 18,5 % der Patienten mit einer geeigneten *ESR1*-Mutation nachgewiesen wurden.

Insgesamt wurden 315 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Etcamah (n = 157, 75 mg einmal täglich) plus einen CDK4/6-Inhibitor und ein AI-Placebo oder weiterhin einen AI plus einen CDK4/6-Inhibitor und ein Etcamah-Placebo (n = 158). Der Gesamtanteil der randomisierten Patienten, die Palbociclib erhielten, betrug 75,6 %, Ribociclib erhielten 14,9 % und Abemaciclib erhielten 9,5 %. Die Wahl des CDK4/6-Inhibitors und dessen Dosierung blieb zum Zeitpunkt der Randomisierung in beiden Armen unverändert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach der Lokalisation der Erkrankung (viszerale Erkrankung versus nicht-viszerale Erkrankung), dem Nachweis von *ESR1*m (erster Test versus nachfolgende ctDNA-Tests), der Zeit von dem Beginn der AI-plus-CDK4/6-Inhibitor-Behandlung bis zur Randomisierung (< 18 Monate versus ≥ 18 Monate) und der Art des CDK4/6-Inhibitors (Palbociclib versus Ribociclib versus Abemaciclib). Prä-/perimenopausale Patientinnen und männliche Patienten, die gleichzeitig mit einem LHRH-Agonisten behandelt wurden, erhielten diesen auch nach der Randomisierung weiterhin. Die Behandlung mit Etcamah wurde bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Der primäre Endpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (*progression free survival*, PFS), bewertet gemäß den Ansprechkriterien für solide Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) v1.1. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder Tod (*time from randomisation to second progression or death*, PFS2) und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS).

Demografie- und Baseline-Charakteristika waren zwischen den Armen gut ausgewogen. Bei den 315 Patienten betrug das mediane Alter 61,0 Jahre (Bereich 29,0 bis 89,0 Jahre und 36,8 % waren über 65 Jahre); weiblich (99,0 %); männlich (1,0 %); weiß (63,2 %); asiatisch (23,2 %); schwarz (1,9 %) und anderer ethnischer Herkunft (1,0 %). Der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-*Performance*-Status war 0 (65,1 %) oder 1 (33,0 %); 79,4 % waren postmenopausale Frauen und 20,6 % waren prä-/perimenopausale Frauen oder Männer.

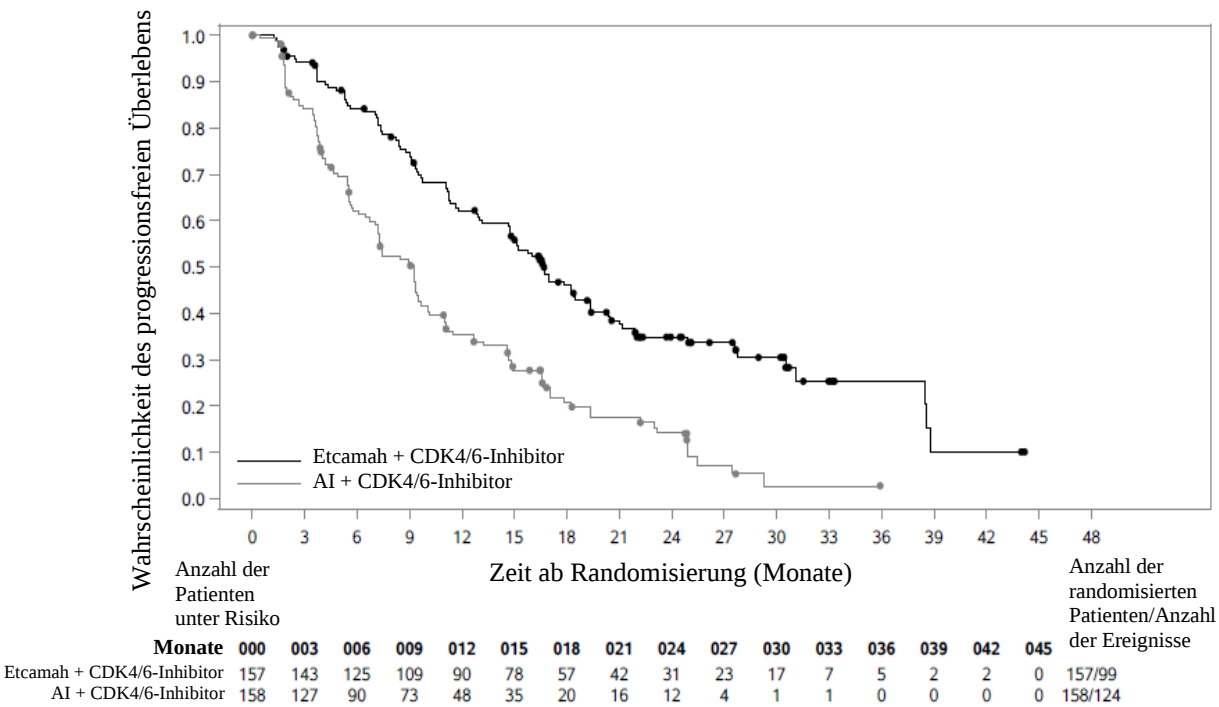
Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3 und Abbildung 1 zusammengefasst.

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse der SERENA-6-Studie (DCO3: 02. Jan. 2026)

	Etcamah plus ein CDK4/6-Inhibitor (n = 157)	AI plus ein CDK4/6-Inhibitor (n = 158)
Progressionsfreies Überleben (PFS) beurteilt durch den Prüfarzt		
Anzahl Ereignisse ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Median in Monaten ^b (95%-KI)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Hazard Ratio ^c (95%-KI)	0,45 (0,34; 0,59)	
p-Wert ^d	< 0,00001	
Gesamtüberleben (OS) (30 % Datenreife)		
Anzahl Ereignisse (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Median in Monaten ^b (95%-KI)	41,20 (35,48; NB)	40,21 (36,50; 43,27)
Hazard Ratio ^c	0,87 (0,57; 1,30)	

- a. Umfasst Progressionsereignisse, die innerhalb von 2 Visiten nach der letzten auswertbaren Beurteilung auftreten.
- b. Berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode.
- c. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt den Behandlungsarm mit Etcamah-plus-CDK4/6-Inhibitor.
- d. Der p-Wert < 0,00001 wurde bei DCO1 (28. Nov. 2024) erreicht.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt in der SERENA-6-Studie



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Etcamah eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Camizestrant wurden bei gesunden Probanden und bei Mammakarzinom-Patienten ermittelt. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen (popPK)-Analyse ist die Pharmakokinetik von Camizestrant bei einer Dosis von 75 mg durch eine apparente Plasmaclearance von 69,1 l/h, ein apparentes Verteilungsvolumen (V_{ss}/F) im *steady state* von 26,97 l/kg und eine terminale Halbwertszeit von etwa 23 Stunden charakterisiert. Die orale Bioverfügbarkeit der 75-mg-Dosis von Camizestrant beträgt 43 % und der *steady state* wird bei einmal täglicher Einnahme am 5. Tag erreicht.

Resorption

Nach oraler Gabe wird Camizestrant resorbiert, wobei mediane Spitzenplasmakonzentrationen ungefähr 2 bis 4 Stunden nach der Einnahme erreicht werden.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Nach der Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit oder nach einer Nacht ohne Nahrungsaufnahme wurden ähnliche Expositionen beobachtet. Dies unterstützt eine Einnahme mit oder ohne Nahrung. Nach einer fettreichen Mahlzeit betrugen die Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte von C_{max} und AUC (90%-KI) in Bezug auf einen nicht-nüchternen zu nüchternem Zustand 106,2 % (90%-KI: 94,3 %; 119,7 %) bzw. 109,8 % (90%-KI: 104,4 %; 115,5 %).

Verteilung

Basierend auf einer popPK-Analyse kommt es zu einer Verteilung von Camizestrant in den Geweben, mit einem apparenten peripheren Verteilungsvolumen von 8,69 l/kg. Das apparente Verteilungsvolumen von Camizestrant im *steady state* beträgt 26,97 l/kg.

Die Plasmaproteinbindung von Camizestrant beträgt 75,3 % (24,7 % ungebunden). Es gibt keinen Hinweis auf eine konzentrationsabhängige Plasmaproteinbindung. Der Blut-zu-Plasma-Quotient betrug 0,99.

Biotransformation

Ergebnisse aus *In-vitro*-Hepatozytenstudien zum Metabolismus deuten darauf hin, dass Camizestrant zusätzlich zu der direkten N-Glucuronidierung mehrere Oxidationsreaktionen durchläuft und hauptsächlich über CYP3A4/5 und UGT1A4 metabolisiert wird. Humane Metaboliten von Camizestrant wurden in pharmakokinetischen Proben von gesunden weiblichen Probanden, die eine orale Einzeldosis von 75 mg [^{14}C]-Camizestrant (0,67 MBq) erhielten, nachgewiesen und quantifiziert. Die wichtigsten arzneimittelbezogenen zirkulierenden Komponenten waren das N-Glucuronid-Konjugat von Camizestrant, das N-Glucuronid des sauren Metaboliten und Camizestrant, auf die 20,1 %, 11,2 % bzw. 13,6 % der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma entfielen. Die anderen acht geringfügigen Metaboliten im Plasma, die jeweils eine relative Häufigkeit von weniger als 10 % der gesamten arzneimittelbezogenen Komponenten im Plasma aufwiesen, waren entweder oxidative Metaboliten oder Glucuronide von oxidativen Metaboliten. Es wurden keine aktiven Metaboliten identifiziert.

In-vitro: Camizestrant inhibiert nicht CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2E1 und ist ein schwacher ($IC_{50} > 100 \mu M$) Inhibitor von UGT1A1 und UGT2B7. Camizestrant ist kein zeitabhängiger Inhibitor von CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4/5. Camizestrant hat ein geringes Potenzial zur Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4/5. Camizestrant inhibiert nicht die Arzneimitteltransporter OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 und MATE2K und ist kein Substrat von BCRP, OATP1B1 oder OATP1B3.

Elimination

Nach einmaliger oraler Gabe von 75 mg [^{14}C]-Camizestrant wurden durchschnittlich 82 % der verabreichten Radioaktivität im Urin und in den Fäzes wiedergefunden. Die mittlere Gesamt-Radioaktivität (65,1 %) wurde in den Fäzes wiedergefunden, was darauf hindeutet, dass die Ausscheidung über die Fäzes der Hauptausscheidungsweg nach oraler Anwendung war; 16,8 % der gesamten Radioaktivität wurden im Urin wiedergefunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUC und die $C_{\max}$ von Camizestrant stiegen im Dosisbereich von 25 bis 450 mg überproportional zur Dosis an.

Besondere Patientengruppen

Einfluss von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft und Gewicht

Basierend auf popPK-Analysen ($n = 756$) wurden keine klinisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der vom Modell prognostizierten *steady-state*-Exposition, der Fläche unter der Kurve im *steady state* (AUC_{ss}) und den folgenden Kovariaten identifiziert: medianes Alter zu Studienbeginn 61 Jahre (29 bis 89 Jahre) und ethnische Herkunft. Eine popPK-Analyse zeigte, dass das mediane Ausgangskörpergewicht 69,9 kg (34,2 bis 150 kg) betrug und dieses das apparente Verteilungsvolumen (V_2/F) beeinflusste, dies jedoch nicht klinisch relevant war; es hatte keinen signifikanten Einfluss auf die apparente Gesamtkörper-Clearance (CL/F) oder die AUC_{ss} . Es sind keine Dosisanpassungen für Camizestrant in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft oder Körpergewicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei der popPK-Analyse wurde eine kontinuierliche Kreatinin-Clearance verwendet. Die Kreatinin-Clearance ($CrCL$) zu Studienbeginn wurde anhand der Cockcroft-Gault-Gleichung berechnet, um die Auswirkung der Nierenfunktion auf die PK von Camizestrant zu bewerten; die mediane $CrCL$ betrug 86,2 ml/min (Bereich 22,8–303 ml/min). Die Analyse zeigte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung zu Studienbeginn auf die PK von Camizestrant, was darauf hindeutet, dass bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

In die klinischen Studien zu Camizestrant wurden nur wenige Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und keine Dialysepatienten oder Patienten mit einer $CrCL < 15$ ml/min eingeschlossen. Daher ist eine geeignete Dosis von Camizestrant für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und für Dialysepatienten nicht festgelegt worden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Basierend auf einer pharmakokinetischen Studie an Patienten nach einer Einzeldosis von 75 mg betrugen die geometrischen Mittelwerte von $C_{\max}$ und AUC_{0-INF} der Camizestrant-Exposition bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) das 2,4-Fache bzw. 2,7-Fache im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion. Die geometrischen Mittelwerte von $C_{\max}$ und AUC_{0-INF} der Camizestrant-Exposition bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) betrugen das 3,1-Fache bzw. 3,8-Fache im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion.

Die Exposition gegenüber Camizestrant ist überproportional zur Dosis und nimmt bis zum Erreichen des *steady state* im Zeitverlauf zu. Der Anstieg der Exposition gegenüber Camizestrant von der Einzeldosis bis zum *steady state* ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (Child-Pugh) nicht bekannt. Eine popPK-Modellierung identifizierte eine leichte Leberfunktionsstörung (NCI) nicht als signifikante Kovariate für die Camizestrant-Exposition. Als Vorsichtsmaßnahme ist Camizestrant bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung zu vermeiden. Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung dürfen Camizestrant einnehmen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Prälinik/Toxizität nach wiederholter Gabe

In Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe an Mäusen, Ratten und Hunden wurde der Fortpflanzungstrakt als Zielorgan identifiziert, wobei histopathologische Befunde bei Expositionen auftraten, die deutlich unter der (weiblich) oder bei der 2-fachen (männlich) humanen Exposition bei der für den Menschen maximal empfohlenen Dosis (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) lagen. Auch in den Nebennieren (Ratten und Mäuse) und in den Hypophysen (Mäuse) fanden sich analoge Befunde. Die Befunde waren hormonell bedingt, basierten auf der pharmakologischen Wirkung von Camizestrant und sind daher für postmenopausale Frauen bzw. für prä- oder perimenopausale Frauen oder Männer, die einen LHRH-Agonisten erhalten, nicht relevant. Befunde im männlichen Fortpflanzungstrakt, die von klinischer Relevanz sind, werden im Abschnitt Fertilität beschrieben.

Bei der Ratte und/oder der Maus wurden Makrophagenaggregation (Lunge, Milz, Thymus und Mesenteriallymphknoten) und Vakuolisierung (Gallengangsepithel der Leber) festgestellt. Dies wurde als Phospholipidose in der Lunge der Ratte bestätigt, war nach einmonatiger Verabreichung reversibel, wurde jedoch bei weiblichen Ratten in der 6-monatigen Studie als unerwünscht eingestuft bei einer Gesamtplasmaexposition (AUC) von etwa dem 60-Fachen der humanen Exposition bei der MRHD.

In mechanistischen Studien verursachte Camizestrant bei Ratten eine Dysfunktion der bipolaren Stäbchenzellen in der Retina bei klinisch relevanten Expositionen (ungefähr das 5-Fache der humanen Exposition bei der MRHD). Die Auswirkungen auf die Retina bei Ratten waren reversibel und stimmen mit den beim Menschen beobachteten vorübergehenden visuellen Effekten überein.

Kardiovaskuläre Effekte wurden speziesübergreifend (d. h. bei Hunden und Ratten) beobachtet und durch mechanistische Studien gestützt. Eine Herzfrequenzreduktion, bedingt durch eine verminderte Schrittmacheraktivität des Sinusknotens über HCN4-Ionenkanäle, wurde bei Tieren beobachtet und klinisch bestätigt (siehe Abschnitt 4.4). Bei Hunden und Ratten umfassten zusätzliche verzögert einsetzende kardiovaskuläre Funktionseffekte dosis- und zeitabhängige Abnahmen des diastolischen Blutdrucks, des QA-Intervalls und des PR-Intervalls, mit Zunahmen des Pulsdrucks, der QT/QTc-Intervalle und linksventrikulärer Parameter (dP/dt+ und dP/dt-). Bei der Beurteilung an Hunden persistierte die QTc-Verlängerung über mindestens 3 Tage bis zu 4 Wochen. Der Mechanismus der QTc-Verlängerung war unbekannt, unabhängig von der Herzfrequenz und ohne Zusammenhang mit einer hERG-Inhibition und wurde bei maximalen ungebundenen Plasmakonzentrationen beobachtet, die dem ≥ 4 -Fachen derjenigen bei der MRHD beim Menschen entsprachen. Darüber hinaus wurden atriale Extrasystolen (*atrial premature complexes*, APCs) bei einem Telemetrierhund und bei einem Hund der allgemeinen Toxikologiestudie bei maximalen freien Plasmaspiegeln beobachtet, die dem 12-Fachen bzw. 33-Fachen der MRHD beim Menschen entsprachen. Eine Kardiomyopathie wurde bei weiblichen Ratten nach 6-monatiger Verabreichung bei Gesamtplasmaexpositionen beobachtet, die dem ≥ 11 -Fachen der humanen AUC-Exposition bei der MRHD beim Menschen entsprachen.

Bei Hunden führte die kombinierte Verabreichung von Camizestrant und Atropin zu einem signifikanten Anstieg der Atropin-Exposition im Plasma und im Gehirn. Dieser Anstieg ist vermutlich auf eine Inhibition des Atropin-Metabolismus zurückzuführen und ist daher wahrscheinlich spezifisch für Hunde.

Mutagenität und Karzinogenität

Camizestrant war in den *In-vitro*-Ames- und Mikronukleus-Tests sowie in der *In-vivo*-Mikronukleus-Studie negativ. Die Befunde in den Ovarien in chronischen Studien mit wiederholter Verabreichung umfassten Hyperplasie bei Gesamtplasmaexpositionen (AUC) des ≥ 2 -Fachen (Granulosazellen bei der Ratte) und des 52-Fachen (Keimstrang-Stroma beim Hund) im Vergleich zur humanen Exposition bei der MRHD sowie gutartige Granulosazelltumore bei Gesamtplasmaexpositionen (AUC) von etwa dem 60-Fachen (Ratten) und dem 3,5-Fachen (Hunde) im Vergleich zur humanen Exposition bei der MRHD. Bei einem einzelnen Hund wurde bei dem 13-Fachen der humanen Exposition bei der MRHD

ein interstitielles (Leydig-) Zellenadenom im Hoden beobachtet. Die Befunde werden aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Camizestrant als hormonell bedingt angesehen und sind daher nicht relevant für postmenopausale Frauen bzw. für prä- oder perimenopausale Frauen oder für Männer, die einen LHRH-Agonisten erhalten.

Reproduktionstoxizität

Embryofetale-/Entwicklungstoxizität

Die Verabreichung von Camizestrant in einer modifizierten Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten führte zu einem vollständigen Ausbleiben der Implantation bei weiblichen Tieren, wenn die Dosierung mit 0,1 mg/kg/Tag vor der Implantation begonnen wurde. Wenn die Verabreichung auf die Phase der Organogenese beschränkt war, hatte Camizestrant keinen Einfluss auf das embryofetale Überleben oder die embryofetale Entwicklung. Bei der Verabreichung von der Implantation über die Geburt bis hin zur Laktation führte Camizestrant jedoch zu einer Verlängerung der Trächtigkeit, Dystokie und einer Beeinträchtigung des Überlebens und des Wachstums der Nachkommen. Die maternalen Expositionen in dieser Studie lagen weit unterhalb der humanen Exposition bei der MRHD.

Fertilität

In einer Fertilitätsstudie an weiblichen Ratten wirkte sich Camizestrant negativ auf Östruszyklen, das Paarungsverhalten, die Fertilität und das frühe embryonale Überleben aus, was sich nach einem Monat ohne Dosierung vollständig zurückbildete. Die Effekte wurden bei maternalen Expositionen unterhalb der humanen Exposition bei der MRHD beobachtet.

Bei männlichen Ratten und Hunden waren eine Atrophie der Prostata, der Samenbläschen und der Samenkanälchen, eine tubuläre Dilatation der Hoden und Veränderungen im Nebenhoden (verringerte Anzahl an Spermien bei Ratten und Zelltrümmer bei Hunden) bereits bei der niedrigsten Dosis in chronischen Studien bei einer Exposition des ≥ 2 -Fachen (Ratte) bzw. des $\geq 3,5$ -Fachen (Hund) der humanen Exposition bei der MRHD erkennbar und wurden als klinisch relevant angesehen. Bei männlichen Ratten wurden nach einer 9-wöchigen Verabreichung eine niedrigere Anzahl an Spermatozoen/Spermien, ein höherer Prozentsatz an Spermienanomalien, eine geringere Spermienmotilität und niedrigere Paarungs- und Trächtigkeitsraten festgestellt, was auf eine Auswirkung auf die männliche Fertilität hindeutet. Effekte wurden bei einer Gesamtplasmaexposition (AUC) beobachtet, die ≥ 2 -fach so hoch war wie die bei einer klinischen Dosis von 75 mg, jedoch wurde kein *No-Effect-Level* festgestellt. In dieser Studie wurden Implantationsverluste und eine Abnahme der Anzahl lebender Feten bei nicht behandelten Weibchen beobachtet, die mit behandelten Männchen gepaart waren, was auf eine durch Männchen vermittelte Reproduktionstoxizität bei einer Gesamtplasmaexposition (AUC) hindeutet, die 27-fach höher ist als die humane Exposition bei der MRHD. Die Reversibilität der Befunde zur männlichen Fertilität wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (Typ 102)
Calciumhydrogenphosphat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350

Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

28 x 1 Filmtabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen.
2 Blisterpackungen mit jeweils 14 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2046/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit von Camizestran in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib) zur Behandlung erwachsener Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Nachweis einer <i>ESR1</i> -Mutation und ohne Krankheitsprogression während einer endokrinen Erstlinientherapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor hat der MAH die Ergebnisse der finalen OS-Analyse aus der SERENA-6-Studie, einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie, vorzulegen.	31. Dezember 2028

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ETCAMAH 75 mg Filmtabletten
Camizestrant

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 75 mg Camizestrant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette
28 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2046/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

etcamah 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ETCAMAH 75 mg Tabletten
Camizestrant

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Etcamah 75 mg Filmtabletten

Camizestrant

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Etcamah und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Etcamah beachten?
3. Wie ist Etcamah einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Etcamah aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Etcamah und wofür wird es angewendet?

Was Etcamah ist

Etcamah enthält den Wirkstoff Camizestrant. Camizestrant gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als orale selektive Östrogenrezeptor-*Degrader* (Östrogenrezeptor-abbauende Substanzen, SERD) und Östrogenrezeptor(ER)-Antagonisten bezeichnet werden.

Wofür Etcamah angewendet wird

Etcamah ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das bei Erwachsenen zusammen mit einem anderen Arzneimittel gegen Krebs, einem sogenannten CDK4/6-Hemmer (Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib), angewendet wird. Es dient zur Behandlung von Brustkrebs, der sich in benachbarte Bereiche ausgebreitet hat (lokal fortgeschritten) oder in andere Regionen des Körpers gestreut hat (metastasiert). Es ist wichtig, dass Sie auch die Packungsbeilage dieser anderen Arzneimittel lesen. Wenn Sie Fragen zu diesen Arzneimitteln haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Etcamah kann nur angewendet werden, wenn die Krebszellen bestimmte Rezeptoren (Bindungsstellen) auf ihrer Oberfläche haben. Dies wird als Östrogenrezeptor-positiv (ER-positiv) bezeichnet. Zudem haben die Krebszellen nur geringe Mengen eines Rezeptors für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor namens HER2 (HER2-negativ). Außerdem muss nachgewiesen worden sein, dass die Krebszellen eine Veränderung (Mutation) in einem Gen namens „*ESR1*“ aufweisen, die festgestellt wurde, während Sie als Erstbehandlung gegen den Krebs eine antihormonelle Therapie zusammen mit einem CDK4/6-Hemmer erhielten und der Krebs dabei nicht schlimmer geworden ist. Ihr Arzt wird außerdem einen Test durchführen, um sicherzustellen, dass Etcamah für Sie geeignet ist.

Wenn Etcamah bei Frauen vor den Wechseljahren (prämenopausal oder perimenopausal) sowie bei Männern angewendet wird, wird es zusammen mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon(LHRH)-Agonisten oder -Antagonisten gegeben (Arzneimittel, die die Werte bestimmter Hormone im Blut senken, wie Östrogen, Progesteron und Testosteron).

Wie Etcamah wirkt

Der Wirkstoff in Etcamah, Camizestrant, wirkt durch direkte Blockierung und Zerstörung von Östrogenrezeptoren, die bei Brustkrebs vorkommen. Östrogenrezeptoren sind Eiweiße, die das Wachstum und die Vermehrung von Brustkrebs begünstigen können. Durch die Blockierung und Zerstörung von Östrogenrezeptoren, die bei Brustkrebs vorkommen, kann Etcamah das Wachstum und die Ausbreitung von Brustkrebs verringern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Etcamah beachten?

Etcamah darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie stillen.
- wenn Sie allergisch gegen Camizestrant oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Etcamah einnehmen,

- wenn Sie eine verminderte Herzfrequenz haben.
- wenn Sie Probleme im Zusammenhang mit Ihrer Leber haben.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden. Dies liegt daran, dass nicht bekannt ist, wie gut Etcamah wirkt oder wie sicher es in dieser Altersgruppe ist.

Einnahme von Etcamah zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Etcamah kann die Wirkweise einiger anderer Arzneimittel beeinflussen. Einige andere Arzneimittel können ebenfalls die Wirkweise von Etcamah beeinflussen.

- Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Etcamah verringern, indem sie die Menge von Etcamah im Blut senken:
 - Carbamazepin (zur Behandlung von Krampfanfällen)
 - Johanniskraut (ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen)
 - Rifampicin (zur Behandlung bestimmter Infektionen)
- Phenobarbital (zur Behandlung von Krampfanfällen) und andere bekannte moderate CYP3A4/5-Induktoren können die Wirksamkeit von Etcamah verringern und müssen mit Vorsicht angewendet werden. Wenn möglich, kann Ihr Arzt alternative Arzneimittel in Betracht ziehen.
- Etcamah kann das Risiko für Nebenwirkungen einiger anderer Arzneimittel erhöhen, indem es die Menge dieser Arzneimittel im Blut erhöht. Dazu gehören:
 - Omeprazol, Pantoprazol (zur Behandlung von Erkrankungen, die durch überschüssige Magensäure verursacht werden)
 - Warfarin (zur Behandlung von Blutgerinnseln)
 - Phenytoin (zur Behandlung von Krampfanfällen)

Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt die Behandlung mindestens 2 Wochen vor Ihrer ersten Einnahme von Etcamah absetzen und frühestens 2 Wochen nach Ihrer letzten Einnahme von Etcamah wieder beginnen.

- Lansoprazol (zur Behandlung von Erkrankungen, die durch überschüssige Magensäure verursacht werden) und andere bekannte mäßig empfindliche Substrate von CYP2C9 und/oder CYP2C19 –

sollten mit Vorsicht angewendet werden. Wenn möglich, kann Ihr Arzt alternative Arzneimittel in Betracht ziehen.

- Arzneimittel, die als empfindliche CYP3A4/5-Substrate bekannt sind, zum Beispiel:
 - Midazolam (zur Schlafunterstützung und/oder zur Linderung von Angstzuständen) und Simvastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels) – müssen mit Vorsicht angewendet werden.
 - Alfentanil und Fentanyl (Arzneimittel zur Schmerzlinderung) – erfordern möglicherweise eine Anpassung der Dosis und Ihr Arzt wird deren Anwendung im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
- Die Einnahme von Etcamah zusammen mit einigen Arzneimitteln kann das Risiko für Veränderungen Ihres Herzrhythmus erhöhen. Dies kann zu einer abnormen elektrischen Aktivität des Herzens führen (QT-Verlängerung) und zu Torsades de Pointes (eine abnorme elektrische Aktivität des Herzens mit lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörung). Dazu gehören:
 - Ciprofloxacin, Levofloxacin (zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
 - Ondansetron (zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen)
 - Escitalopram, Venlafaxin (zur Behandlung von Depressionen)
 - Fluconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
 - **Ribociclib** (zur Behandlung von Brustkrebs in Kombination mit Etcamah)

Ribociclib – Die gleichzeitige Einnahme von Etcamah zusammen mit Ribociclib wurde untersucht. Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung mit diesen Arzneimitteln überwachen und, falls notwendig, die Dosierung anpassen. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage von Ribociclib.

Was Sie über die Überwachung bei Anwendung von Etcamah zusammen mit CDK4/6-Hemmern wissen müssen

Vor und nach Beginn Ihrer Behandlung mit Etcamah und einem CDK4/6-Hemmer wird Ihr Arzt Ihr Herz mit einem EKG untersuchen und Blutuntersuchungen durchführen, einschließlich einer Überprüfung der Salze in Ihrem Blut, falls erforderlich. Während der Behandlung wird Ihr Arzt Sie nach Bedarf weiterhin überwachen und dabei die Anweisungen für den CDK4/6-Hemmer befolgen, den Sie einnehmen. Wenn sich Veränderungen Ihres Herzrhythmus zeigen, benötigen Sie möglicherweise häufigere EKG-Kontrollen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Empfängnisverhütung (Kontrazeption) – Informationen für Frauen und Männer

Patientinnen

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, müssen Sie während der Behandlung mit Etcamah und für mindestens 4 Wochen nach Ihrer letzten Einnahme ein zuverlässiges Verhütungsmittel anwenden. Verwenden Sie keine Antibabypillen. Wählen Sie eine nicht-hormonelle Methode wie eine Kupferspirale. Fragen Sie Ihren Arzt nach geeigneten Verhütungsmethoden.

Männliche Patienten

- Während der Einnahme von Etcamah und für mindestens 1 Woche nach Einnahme der letzten Dosis müssen Sie beim Geschlechtsverkehr mit einer Partnerin ein Kondom verwenden, auch wenn diese schwanger ist.
- Ihre Partnerin muss ebenfalls ein Verhütungsmittel anwenden, wie die Antibabypille.
- Wenn Ihre Partnerin schwanger wird, müssen Sie Ihren Arzt informieren.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat, da Etcamah Ihrem ungeborenen Baby schaden kann.

- Wenn Sie während der Behandlung schwanger werden, müssen Sie umgehend mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird gemeinsam mit Ihnen entscheiden, ob Sie Etcamah weiter einnehmen dürfen.

- Sie dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels nicht schwanger werden. Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie ein zuverlässiges Verhütungsmittel anwenden. Siehe oben „Empfängnisverhütung (Kontrazeption) – Informationen für Frauen und Männer“.
- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, wird Ihr Arzt Sie bitten, vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um zu überprüfen, ob Sie bereits schwanger sind. Möglicherweise müssen Sie während der Behandlung mit Etcamah regelmäßig Schwangerschaftstests durchführen.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Einnahme von Etcamah, wenn Sie stillen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Um die Sicherheit Ihres Kindes zu gewährleisten, dürfen Sie während der Behandlung mit Etcamah und für 4 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis nicht stillen.

Fortpflanzungsfähigkeit

Etcamah kann die Fruchtbarkeit bei Männern und Frauen verringern. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, um Rat zu erhalten, wenn Sie planen, ein Kind zu bekommen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Einnahme von Etcamah zusammen mit einem CDK4/6-Inhibitor kann dazu führen, dass Sie sich müde oder schwindelig fühlen. Dies kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Etcamah allein kann manchmal zu kurzzeitigen Veränderungen im seitlichen Blickfeld führen, wie zum Beispiel das Sehen von Lichtblitzen. Diese Veränderungen sind für gewöhnlich leicht und beeinträchtigen normalerweise nicht die Fahrtüchtigkeit. Seien Sie in diesem Fall vorsichtig beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen.

Etcamah enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Etcamah einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Etcamah ist als Filmtabletten erhältlich, die zum Einnehmen sind.
- Die empfohlene Dosis von Etcamah ist eine 75-mg-Filmtablette, die einmal täglich immer zur gleichen Zeit eingenommen wird.
- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit Wasser. Kauen, zerkleinern oder teilen Sie die Tablette nicht; lösen Sie die Tablette nicht auf.
- Etcamah kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.
- Wenn Sie sich erbrechen, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein. Nehmen Sie die nächste Dosis von Etcamah zur gewohnten Zeit ein.
- Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie Sie davon profitieren oder bis die Nebenwirkungen nicht mehr kontrollierbar sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Etcamah eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Etcamah eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Nehmen Sie die Tabletten und diese Packungsbeilage mit.

Wenn Sie die Einnahme von Etcamah vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, können Sie diese innerhalb von 6 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit sofort nachholen. Wenn mehr als 6 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, lassen Sie diese Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis von

Etcamah zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Etcamah abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Etcamah nicht ab, bevor Ihr Arzt es Ihnen sagt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Bitte sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen eines der nachfolgenden Symptome während der Behandlung auftritt:

Fieber, Schwitzen oder Schüttelfrost, Husten, grippeähnliche Symptome, Gewichtsverlust, Kurzatmigkeit, Bauchschmerzen und Durchfall, warme oder schmerzhaft Stellen am Körper oder starke Müdigkeit (Anzeichen oder Symptome von Infektionen) (sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).

Weitere Nebenwirkungen:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Niedrige Anzahl an Neutrophilen, eine Art weißer Blutkörperchen (Neutropenie)
- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie)
- Niedrige Anzahl an Blutplättchen, ein Blutbestandteil, der die Blutgerinnung unterstützt (Thrombozytopenie)
- Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Visuelle Effekte
- Trockene Augen
- Langsamer Herzschlag (Bradykardie)
- Husten
- Durchfall
- Übelkeit
- Erbrechen
- Rückenschmerzen
- Müdigkeit (Fatigue)
- Schwäche (Asthenie)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Niedrige Anzahl an Lymphozyten, eine Art weißer Blutkörperchen (Lymphopenie)
- Appetitlosigkeit
- Niedriger Kaliumwert im Blut, der zu Herzrhythmusstörungen führen kann (Hypokaliämie)
- Niedriger Phosphatwert im Blut (Hypophosphatämie)
- Niedriger Kalziumwert im Blut, was manchmal zu Krämpfen führen kann (Hypokalzämie)
- Ungewöhnlicher Geschmack im Mund (Dysgeusie)
- Ohnmacht (Synkope)
- Blutgerinnsel in einer tiefen Vene, meist im Bein (tiefe Venenthrombose)
- Kurzatmigkeit oder Schwierigkeiten beim Atmen (Dyspnoe)
- Verstopfung

- Bauchschmerzen
- Wunde Stellen im Mund oder Geschwüre mit Zahnfleischentzündung (Stomatitis)
- Juckreiz (Pruritus)
- Haarausfall (Alopezie)
- Erhöhte Leberenzymwerte, was ein Anzeichen für Leberprobleme sein kann
- Hohe Kreatininwerte im Blut, ein Muskelabbauprodukt, was ein Anzeichen für Nierenprobleme sein kann
- Abnorme elektrische Aktivität des Herzens, die seinen Rhythmus beeinträchtigt (QTc-Verlängerung)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen mit Fieber aufgrund einer Infektion (febrile Neutropenie)
- Schwere Herzrhythmusstörung (Torsades de Pointes), die Schwindel, Ohnmacht oder Kreislaufkollaps verursachen kann
- Verstopfung eines Blutgefäßes durch ein Gerinnsel (Embolie)
- Gerinnsel in einem Blutgefäß in der Lunge, das Brustschmerzen, Atemnot und Ohnmacht verursachen kann (Lungenembolie)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Etcamah aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen Etcamah nicht anwenden, wenn Sie bemerken, dass der Umkarton oder die Blisterpackung Anzeichen von Beschädigung oder Manipulation aufweisen oder wenn die Tabletten zerbrochen, rissig oder anderweitig nicht intakt sind.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Etcamah enthält

- Der Wirkstoff ist Camizestrant. Jede 75-mg-Filmtablette enthält 75 mg Camizestrant.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (Typ 102), Calciumhydrogenphosphat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) und Magnesiumstearat (siehe Abschnitt 2 „Etcamah enthält Natrium“).
Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie Etcamah aussieht und Inhalt der Packung

Etcamah 75 mg Filmtabletten (Tabletten) sind beige, runde, bikonvexe Filmtabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „CM“ oberhalb von „75“ versehen und auf der anderen Seite glatt. Ungefäher Durchmesser: 9 mm.

Etcamah ist in perforierten Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen mit 28 x 1 Filmtabletten erhältlich (jede Packung enthält 2 Blisterpackungen mit 14 Filmtabletten).

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.