

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Etcamah 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg καμιζεστράντης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Μπεζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με ανάγλυφη την ένδειξη «CM» επάνω από το «75» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη. Διάμετρος περίπου: 9 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Etcamah, σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 (παλμποσικλίμπη, ριμποσικλίμπη ή αμπεμασικλίμπη) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ER-θετικό, HER2-αρνητικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, μετά την ανίχνευση *ESR1*-μετάλλαξης και απουσία εξέλιξης της νόσου κατά τη διάρκεια της ενδοκρινικής θεραπείας πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 (για επιλογή ασθενών βάσει βιοδείκτη, βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Σε προ- ή περί-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άνδρες, το Etcamah μαζί με έναν αναστολέα CDK4/6 πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με έναν αγωνιστή ή ανταγωνιστή της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LHRH).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επιλογή ασθενών

Ασθενείς με ER-θετικό, HER2-αρνητικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν ενδοκρινική θεραπεία πρώτης γραμμής πρέπει να επιλέγονται για θεραπεία βάσει της παρουσίας *ESR1*-μετάλλαξης σε πλάσμα ή σε δείγμα όγκου, το οποίο συλλέγεται κάθε 3 μήνες, έως ότου ανιχνευθεί *ESR1*-μετάλλαξη, και το οποίο αξιολογείται από ένα *in vitro* διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν (IVD) με σήμανση CE, με τον αντίστοιχο προβλεπόμενο σκοπό χρήσης (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν δεν είναι διαθέσιμο IVD με σήμανση CE, πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτική επικυρωμένη μέθοδος.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Etcamah σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 είναι 75 mg μία φορά ημερησίως. Ο αναστολέας CDK4/6 πρέπει να συνεχίζεται στην ίδια δοσολογία κατά την έναρξη της θεραπείας με Etcamah, όπως όταν ανιχνεύτηκε η *ESR1m*.

Παρακαλείστε να ανατρέξετε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του αναστολέα CDK4/6 ή του αγωνιστή ή ανταγωνιστή της LHRH για τις συνιστώμενες οδηγίες δοσολογίας. Εάν ο αναστολέας CDK4/6 διακοπεί οριστικά, το Etcamah πρέπει επίσης να διακοπεί.

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με Etcamah πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος ή έως ότου εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Etcamah, μπορεί να ληφθεί άμεσα εντός 6 ωρών από την ώρα που λαμβάνεται συνήθως. Ύστερα από περισσότερες από 6 ώρες, η δόση πρέπει να παραλειφθεί για τη συγκεκριμένη ημέρα. Η επόμενη δόση του Etcamah πρέπει να ληφθεί τη συνήθη ώρα.

Έμετος

Εάν ο ασθενής κάνει έμετο, δεν πρέπει να ληφθεί επιπλέον δόση. Η επόμενη δόση του Etcamah πρέπει να ληφθεί τη συνήθη ώρα.

Παρακολούθηση για το Etcamah σε συνδυασμό με αναστολείς CDK4/6

Για τον συνδυασμό του Etcamah με αναστολέα CDK4/6, το ΗΚΓ πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας, περίπου την 8η και 15η ημέρα του πρώτου κύκλου, και στη συνέχεια όπως υποδεικνύεται κλινικά. Κατόπιν, η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης θεραπείας πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις συστάσεις της ΠΧΠ του συγχρηγούμενου αναστολέα CDK4/6. Σε περίπτωση παράτασης του QTc κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση ΗΚΓ.

Επιπλέον, για τον συνδυασμό του Etcamah με τη ριμποσικλίμπη, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά μόνο σε ασθενείς με τιμές QTcF μικρότερες από 450 msec, και η ανάλυση ηλεκτρολυτών πρέπει να διενεργείται πριν την έναρξη της συνδυασμένης θεραπείας, την 15η ημέρα και όπως ενδείκνυται κλινικά. Αναφερθείτε στην ΠΧΠ της ριμποσικλίμπης για κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης και άλλες σχετικές πληροφορίες ασφάλειας.

Προσαρμογές της δόσης

Η θεραπεία με Etcamah μπορεί να διακόπτεται προσωρινά ή/και να διακόπτεται οριστικά για τη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών, σύμφωνα με τις οδηγίες τροποποίησης της δόσης που παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Συνιστώμενη τροποποίηση της δόσης για το Etcamah

Τοξικότητα κατά NCI CTCAE (v5.0)	Ενέργεια
Βραδυκαρδία ^a Συμπτωματική, Βαθμού ≥ 2 κατά CTCAE	Να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναστολής της χορήγησης του Etcamah κατά την αξιολόγηση συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία. Εάν δεν εντοπιστεί συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που να συμβάλλει στην εμφάνιση της βραδυκαρδίας, αναστείλετε τη χορήγηση του Etcamah έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα της βραδυκαρδίας. Εάν εντοπιστεί ένα συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συμβάλλει στην εμφάνιση της βραδυκαρδίας, εξετάστε τη διακοπή ή την τροποποίηση της δόσης του εν λόγω παράγοντα.

Τοξικότητα κατά NCI CTCAE (v5.0)	Ενέργεια
	έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα βραδυκαρδίας και στη συνέχεια ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του Etcamah. Εξετάστε την επαναξιολόγηση του καρδιακού ρυθμού μετά την επανέναρξη της χορήγησης του Etcamah κατά την επόμενη κλινική επίσκεψη ή όπως ενδείκνυται κλινικά. Διακόψτε οριστικά το Etcamah σε περίπτωση επίμονης συμπτωματικής βραδυκαρδίας.
Οπτικές επιδράσεις^β Βαθμού ≥ 2 κατά CTCAE / περιορισμός σημαντικών ADL	Εξετάστε το ενδεχόμενο να απευθυνθείτε σε οφθαλμίατρο, εάν τα οπτικά συμπτώματα είναι προοδευτικά, επίμονα ή επηρεάζουν σημαντικές ADL. Η απόφαση σχετικά με τη διακοπή της θεραπείας πρέπει να βασίζεται στην κλινική αξιολόγηση.
Ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερου, που αξιολογήθηκε ως αιτιολογικά σχετιζόμενη με το Etcamah	Αναστείλετε τη χορήγηση του Etcamah μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμού 2 κατά CTCAE ή χαμηλότερου· στη συνέχεια επανεκκινήστε τη χορήγηση του Etcamah. Εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του Etcamah για υποτροπιάζουσες ΑΕ Βαθμού 3 ή υψηλότερου.

ADL = Δραστηριότητες καθημερινής ζωής (Activities of daily living)· AE = Ανεπιθύμητη ενέργεια· CTCAE = Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών (Common Terminology Criteria for Adverse Events)· NCI = Εθνικό Ινστιτούτο για τον Καρκίνο (National Cancer Institute).

α. Η βραδυκαρδία περιλαμβάνει τη βραδυκαρδία και τη φλεβοκομβική βραδυκαρδία.

β. Οπτικές επιδράσεις περιλαμβάνουν φωτοψία, όραση θαμπή, ελάττωση της όρασης, διπλωπία και φωτοφοβία από την SOC διαταραχές του οφθαλμού κατά MedDRA, και οπτική επιμονή από την SOC διαταραχές του νευρικού συστήματος κατά MedDRA.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση όταν η καμιζεστράντη συγχορηγήθηκε με αμπεμασικλίμπη ή παλμποσικλίμπη. Όταν 75 mg καμιζεστράντης χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ριμποσικλίμπη, η έκθεση στην καμιζεστράντη αυξήθηκε σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρούνται με μονοθεραπεία δόσης 150 mg (βλ. παράγραφο 4.9).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της καμιζεστράντης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της καμιζεστράντης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το Etcamah δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της καμιζεστράντης σε ασθενείς με ήπια (κριτήρια NCI) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Ως προληπτικό μέτρο, η χρήση της καμιζεστράντης σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να αποφεύγεται. Οι ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας μπορούν να λαμβάνουν καμιζεστράντη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της καμιζεστράντης σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με νερό και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή, περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Το Etcamah δεν πρέπει να καταπίνεται εάν είναι σπασμένο, ραγισμένο ή με οποιονδήποτε τρόπο μη ακεραίο. Το δισκίο δεν πρέπει να μασάται, να συνθλίβεται, να διαλύεται ή να διαιρείται, καθώς αυτές οι μέθοδοι δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές μελέτες.

4.3 Αντενδείξεις

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Βραδυκαρδία, όταν συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc

Βραδυκαρδία και παράταση του διαστήματος QTc έχουν αναφερθεί σε θεραπεία συνδυασμού καμιζεστράντης και αναστολέων CDK4/6 (βλ. παράγραφο 4.8). Μη θανατηφόρα περίπτωση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου παρατηρήθηκε σε ασθενή με βραδυκαρδία και παράταση QTc κατά τη χορήγηση καμιζεστράντης σε συνδυασμό με ριμποσικλίμπη. Η βραδυκαρδία στο πλαίσιο πιθανής παράτασης του QTc μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αρρυθμίας και θα πρέπει να ληφθεί μέριμνα κατά τη χορήγηση καμιζεστράντης με παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του QTc, όπως η ριμποσικλίμπη. Ανατρέξτε στις συστάσεις παρακολούθησης (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η καμιζεστράντη μεταβολίζεται από το ήπαρ. Οι ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία αναμένεται να έχουν αυξημένη έκθεση στη καμιζεστράντη. Ως προληπτικό μέτρο, η χρήση του Etcamah σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να αποφεύγεται. Οι ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας επιτρέπεται να λαμβάνουν καμιζεστράντη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της καμιζεστράντης για ασθενείς με ήπια (κριτήρια NCI) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Περιεκτικότητα νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η καμιζεστράντη είναι αναστρέψιμος αναστολέας των CYP3A4/5 και CYP2B6 και προκαλεί αναστολή των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP και OATP1B1. Η καμιζεστράντη είναι ένας ισχυρός, χρονοεξαρτώμενος, μη αναστρέψιμος αναστολέας των CYP2C9 και CYP2C19. Η καμιζεστράντη είναι υπόστρωμα για τα CYP3A4/5 και P-gp

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην καμιζεστράντη

Επαγωγείς του CYP3A4/5

Η έκθεση στην καμιζεστράντη αναμένεται να μειωθεί εάν συγχωρηγηθεί με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5. Κλινικά, η συγχωρήγηση από του στόματος μίας εφάπαξ δόσης 75 mg καμιζεστράντης με επαναλαμβανόμενες δόσεις καρβαμαζεπίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4/5, οδήγησε σε λόγους γεωμετρικού μέσου της καμιζεστράντης για το C_{max} και το AUC ίσους με 0,41 [90% CI: 0,37, 0,46] και 0,29 [90% CI: 0,28, 0,32], αντίστοιχα. Η συγχωρήγηση της καμιζεστράντης με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4/5 (περιλαμβανομένων ενδεικτικά των: καρβαμαζεπίνης, φαινοτοΐνης, ριφαμπικίνης και βαλσαμόχορτου) θα πρέπει να αποφεύγεται. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση εναλλακτικού φαρμακευτικού προϊόντος χωρίς ή με ασθενή δυναμική επαγωγή του CYP3A4/5.

Όταν η καμιζεστράντη συγχωρηγείται σε συνδυασμό με ριμποσικλίμη και με μέτριο επαγωγέα του CYP3A4/5 (συμπεριλαμβανομένων ενδεικτικά: βοσεντάνη, ναφκιλλίνη, μοδαφινίλη και φαινοβαρβιτάλη), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της καμιζεστράντης. Όταν η καμιζεστράντη συγχωρηγείται σε συνδυασμό με αμπεμσικλίμη ή παλμποςικλίμη, η χρήση τέτοιων μέτρων επαγωγών του CYP3A4/5 θα πρέπει να αποφεύγεται, αλλάζοντας σε εναλλακτικό συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 5.2).

Αναστολείς του CYP3A4/5

Σε μια κλινική μελέτη, η ταυτόχρονη χρήση της ιτρακοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα CYP3A4/5, αύξησε τη γεωμετρική μέση τιμή του C_{max} και του AUC_{inf} της καμιζεστράντης κατά 1,37 φορές και 1,90 φορές, αντίστοιχα. Η καμιζεστράντη σε συνδυασμό με ριμποσικλίμη πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5. Επιπλέον, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τον συνδυασμό καμιζεστράντης και ριμποσικλίμης σε συνδυασμό με ασθενείς (π.χ. γλωρζοξαζόνη, φοσαπρεπιτάνη) και μέτριους (π.χ. απρεπιτάνη, διλτιαζέμη) αναστολείς του CYP3A4/5.

Επίδραση της καμιζεστράντης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα του CYP2C9 και του CYP2C19

Δεδομένα *in vitro*, σε συνδυασμό με μηχανιστική στατική μοντελοποίηση, δείχνουν ότι η καμιζεστράντη είναι ισχυρός μη αναστρέψιμος, εξαρτώμενος από τον χρόνο αναστολέας τόσο του CYP2C9 όσο και του CYP2C19. Αυτό σημαίνει ότι η αναστολή είναι μη αναστρέψιμη και, για να αποκατασταθεί η λειτουργία των ενζύμων, απαιτείται νέα σύνθεση αυτών. Κατά συνέπεια, αναμένεται ότι η καμιζεστράντη θα αυξήσει τα επίπεδα έκθεσης φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP2C9 ή/και του CYP2C19. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα *in vivo*. Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα (συμπεριλαμβανομένων ενδεικτικά: κλοβαζάμη, ομεπραζόλη, παντοπραζόλη και προγουανίλη) ή υποστρώματα με στενό θεραπευτικό δείκτη του CYP2C9 ή/και του CYP2C19 (συμπεριλαμβανομένων ενδεικτικά: φαινοτοΐνη και βαρφαρίνη) θα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την πρώτη δόση του Etcamah και να μην χρησιμοποιείται για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Etcamah.

Η συγχωρήγηση καμιζεστράντης με μέτριας ευαισθησίας υποστρώματα του CYP2C9 (συμπεριλαμβανομένων ενδεικτικά: φλουρμπιπροφαίνη, σιπονιμόδη και γλιμπενκλαμίδη) ή/και υποστρώματα του CYP2C19 (συμπεριλαμβανομένων ενδεικτικά: εσομεπραζόλη, βορικοναζόλη και λανσοπραζόλη) μπορεί να επιτραπεί με προσοχή. Ωστόσο, πρέπει να εξετάζεται η χρήση εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων, εφόσον είναι δυνατόν.

Υποστρώματα του CYP3A4/5

Σε μία κλινική μελέτη, η ταυτόχρονη χρήση της καμιζεστράντης αύξησε τη γεωμετρική μέση τιμή του C_{max} και του AUC της midazolam, ενός ευαίσθητου υποστρώματος CYP3A4/5, κατά 1,50 φορές και 1,99 φορές αντίστοιχα. Συνεπώς, η καμιζεστράντη αποτελεί ασθενή αναστολέα του CYP3A4/5. Η καμιζεστράντη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συγχωρηγείται με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4/5 (συμπεριλαμβανομένων ενδεικτικά: βουδεσονίδη, βουσπιρόνη, δρονηδαρόνη, ιβαμπραδίνη, λουρασιδόνη, μιδαζολάμη, κουετιαπίνη, σιλδεναφίλη και σιμβαστατίνη).

Υποστρώματα του CYP3A4/5 με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αλφαιντανίλη και φαιντανύλη) ενδέχεται να απαιτούν προσαρμογή της δόσης και πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Ευαίσθητα υποστρώματα του OATP1B1

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η καμιζεστράντη είναι αναστολέας του OATP1B1. Επομένως, η καμιζεστράντη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα έκθεσης σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του OATP1B1, συμπεριλαμβανομένων, αλλά χωρίς να περιορίζεται σε αυτά, της γλιβουρίδης και της λοβαστατίνης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα *in vivo*. Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων με στενό θεραπευτικό δείκτη που είναι ευαίσθητα υποστρώματα του OATP1B1 πρέπει να αποφεύγεται. Εκείνα τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα του OATP1B1 μπορούν να χορηγηθούν αλλά απαιτείται προσοχή και στενή παρακολούθηση των ασθενών για ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων.

Ευαίσθητα υποστρώματα της BCRP

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η καμιζεστράντη είναι ένας αναστολέας της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας του καρκίνου του μαστού (BCRP). Κατά συνέπεια, η καμιζεστράντη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα έκθεσης φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα της BCRP. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα *in vivo*. Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα της BCRP, π.χ. ροσουβαστατίνη, σουλφασαλαζίνη και σοφοσμπουβίρη, επιτρέπονται, αλλά πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη και είναι ευαίσθητα υποστρώματα της BCRP πρέπει να αποφεύγονται.

Ευαίσθητα υποστρώματα της P-gp

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η καμιζεστράντη είναι αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Κατά συνέπεια, η καμιζεστράντη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα έκθεσης φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα της P-gp, συμπεριλαμβανομένων ενδεικτικά: εδοξαμπάνη, διγοξίνη, φεξοφενιδίνη και ετεξιλική δαβιγατράνη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα *in vivo*. Φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που είναι ευαίσθητα υποστρώματα της P-gp πρέπει να αποφεύγονται. Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα της P-gp επιτρέπονται, αλλά πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων.

Ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2B6

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η καμιζεστράντη είναι αναστολέας του κυτοχρώματος P450 2B6 (CYP2B6). Κατά συνέπεια, η καμιζεστράντη ενδέχεται να αυξήσει τα επίπεδα έκθεσης φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP2B6. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα *in vivo*. Φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2B6, συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιοριζόμενων σε: βουπροπιόνη, νεβιραπίνη, κεταμίνη και κυκλοφωσφamide, θα πρέπει να αποφεύγονται. Όλα τα υπόλοιπα υποστρώματα του CYP2B6 επιτρέπονται, αλλά πρέπει να λαμβάνεται προσοχή και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά για πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων..

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT

Η καμιζεστράντη σε συνδυασμό με ριμποσικλίμη έχει μελετηθεί κλινικά, μια μη θανατηφόρα περίπτωση κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου παρατηρήθηκε σε ασθενή με βραδυκαρδία και παράταση του διαστήματος QTc κατά τη χορήγηση καμιζεστράντης σε συνδυασμό με ριμποσικλίμη. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση των ασθενών και η προσαρμογή των δόσεων σύμφωνα με όσα ορίζονται στην εγκεκριμένη ΠΧΠ της ριμποσικλίμης. Η συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή/και έχουν γνωστό κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (π.χ. σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, ονδανσετρόνη, εσιταλοπράμη, βενλαφαξίνη, φλουκοναζόλη, χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, κλαριθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη, αλοπεριδόλη, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, βεπριδίλη και πιμοζίδη) πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση με ΗΚΓ, όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Βάσει του μηχανισμού δράσης του και των προκλινικών δεδομένων, η καμιζεστράντη ενδέχεται να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αποφεύγουν την επίτευξη κύησης ενώ λαμβάνουν καμιζεστράντη. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, θα πρέπει να διενεργείται έλεγχος κύησης και να επιβεβαιώνεται ότι το αποτέλεσμα είναι αρνητικό πριν από την έναρξη της θεραπείας και πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επαναληπτικής δοκιμασίας κύησης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες με συντρόφους γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καμιζεστράντη και για τις ακόλουθες περιόδους μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με καμιζεστράντη: τουλάχιστον 4 εβδομάδες για τις γυναίκες και 1 εβδομάδα για τους άνδρες.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της καμιζεστράντης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής θνησιμότητας και της δυστοκίας (βλ. παράγραφο 5.3). Βάσει των δεδομένων από ζώα και του μηχανισμού δράσης του, η καμιζεστράντη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με καμιζεστράντη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η καμιζεστράντη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Βάσει δεδομένων από μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3), ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με καμιζεστράντη και δεν πρέπει να ξεκινήσει ξανά μέχρι να περάσουν 4 εβδομάδες από την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.3)..

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της καμιζεστράντης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η καμιζεστράντη έχει σημαντικές επιδράσεις στα ανδρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους και λειτουργικές επιδράσεις στη γυναικεία και ανδρική γονιμότητα σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Etcamah σε συνδυασμό με αναστολέα CDK4/6 έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων καθώς ο συνδυασμός ενδέχεται να προκαλέσει κόπωση και ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8). Το Etcamah ενδέχεται να προκαλέσει παροδικές οπτικές επιδράσεις στην περιφερική όραση, που συνίστανται κυρίως σε φωτοψία, οι οποίες δεν έχουν καμία ή έχουν ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης. Ωστόσο, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να συμβουλευούνται να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η περίληψη του προφίλ ασφάλειας του Etcamah βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 263 ασθενείς που έλαβαν Etcamah σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 σε μελέτες φάσης III (SERENA-6) και φάσης I (SERENA-1).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 15\%$) του Etcamah σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 ήταν ουδετεροπενία (59,7%), οπτικές επιδράσεις (40,7%), λοιμώξεις (38,4%), διάρροια (21,3%), ναυτία (21,3%), αναιμία (21,3%), κόπωση (20,5%), βραδυκαρδία (19,8%) και λευκοπενία (15,6%). Μεταξύ αυτών, οι ΑΕ που αποδόθηκαν στο Etcamah ήταν οι οπτικές επιδράσεις (40,7%) και η βραδυκαρδία (19,8%).

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 ($\geq 2\%$) του Etcamah σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 ήταν ουδετεροπενία (46,4%), λευκοπενία (9,1%), αναιμία (3,4%), λοιμώξεις (3,4%) και αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (2,3%).

Οι συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 1\%$) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Etcamah σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 περιλάμβαναν λοιμώξεις (3,4%) και πυρεξία (1,1%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με Etcamah σε ασθενείς που έλαβαν Etcamah σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 ήταν ουδετεροπενία (0,4%) και ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT (0,4%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 2\%$) που οδήγησαν σε τροποποίηση της δόσης του Etcamah σε ασθενείς που έλαβαν Etcamah σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 ήταν λοιμώξεις (6,8%), ουδετεροπενία (6,5%), βραδυκαρδία (4,2%), ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT (3,4%), διάρροια (2,3%), έμετος (2,3%) και οπτικές επιδράσεις (2,3%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδόθηκαν στο Etcamah στον συνδυασμό Etcamah και αναστολέων CDK4/6 είναι οπτικές επιδράσεις και βραδυκαρδία. Στον Πίνακα 2 περιλαμβάνονται επίσης οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η αντίστοιχη συχνότητά τους, που εντοπίστηκαν για τον συνδυασμό Etcamah και αναστολέων CDK4/6, στην ομάδα του Etcamah σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 ($n = 263$).

Στη SERENA-6, η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο Etcamah σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 ήταν 15,54 μήνες και στην ΑΙ σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 ήταν 7,36 μήνες.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες βασίζονται σε συχνότητες ανεπιθύμητων συμβάντων όλων των αιτιών, όπου ένα ποσοστό των συμβάντων για μια ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να οφείλεται σε άλλα αίτια από το φάρμακο, όπως η νόσος, άλλα φάρμακα ή μη σχετιζόμενες αιτίες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) του MedDRA και κατά φθίνουσα συχνότητα του ομαδοποιημένου όρου MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον συνδυασμό Etcamah και αναστολέα CDK4/6 ($n = 263$)^a

MedDRA SOC	Όρος MedDRA	Όλοι οι βαθμοί κατηγορία	Βαθμός 3 ή 4 κατηγορία
------------	-------------	--------------------------	------------------------

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις ^{δ,ε,στ,ζ}	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία ^{ε,στ,ζ,η}	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Αναιμία ^{ε,στ,ζ,θ}	Πολύ συχνές	Συχνές
	Λευκοπενία ^{ε,στ,ζ,ι}	Πολύ συχνές	Συχνές
	Θρομβοπενία ^{ε,στ,ζ,ια}	Πολύ συχνές	Συχνές
	Λεμφοπενία ^{στ,ζ}	Συχνές	Όχι συχνές
	Εμπύρετη ουδετεροπενία ^{ε,στ,ζ}	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη ^{ε,στ,ζ}	Συχνές	Όχι συχνές
	Υποκαλιαιμία ^ς	Συχνές	Συχνές
	Υποφωσφαταιμία ^ς	Συχνές	Όχι συχνές
	Υπασβεστιαίμία ^ς	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη ^{στ,ζ}	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Κεφαλαλγία ^{στ,ζ}	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Δυσγευσία ^{ε,στ}	Συχνές	Όχι συχνές
	Συγκοπή ^ς	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του οφθαλμού	Οπτικές επιδράσεις ^β	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Ξηρός οφθαλμός ^{ε,ζ}	Πολύ συχνές	-
Καρδιακές διαταραχές	Βραδυκαρδία ^γ	Πολύ συχνές	-
	Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου ^ς	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ^{ε,στ}	Συχνές	Όχι συχνές
	Εμβολή ^ε	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Βήχας ^ς	Πολύ συχνές	-
	Δύσπνοια ^ς	Συχνές	Όχι συχνές
	Πνευμονική εμβολή ^{ε,στ}	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Διάρροια ^{ε,στ,ζ}	Πολύ συχνές	Συχνές

Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία ^{ε,στ,ζ}	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Έμετος ^{ε,στ,ζ}	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Δυσκοιλιότητα ^ζ	Συχνές	-
	Κοιλιακό άλγος ^ζ	Συχνές	Συχνές
	Στοματίτιδα ^{ε,στ,ζ}	Συχνές	-
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός ^{στ,ζ}	Συχνές	-
	Αλωπεκία ^{ε,στ,ζ}	Συχνές	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πόνος σε ράχη ^ζ	Πολύ συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση ^{ε,στ,ζ}	Πολύ συχνές	Συχνές
	Εξασθένηση ^{ε,ζ}	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Πυρεξία ^{ε,στ,ζ}	Συχνές	Όχι συχνές
Διερευνήσεις	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ^{ε,στ,ζ}	Συχνές	Όχι συχνές
	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ^{ε,στ,ζ}	Συχνές	Συχνές
	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^{ε,ζ}	Συχνές	-
	Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT	Συχνές	Συχνές

- ^{α.} Βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο, έκδοση 5.0.
- ^{β.} Οι οπτικές διαταραχές περιλαμβάνουν φωτοψία, όραση θαμπή, διαταραχή της όρασης, διπλωπία, και φωτοφοβία των διαταραχών του οφθαλμού σύμφωνα με την SOC κατά MedDRA, και οπτική επιμονή των διαταραχών του νευρικού συστήματος σύμφωνα με την SOC κατά MedDRA. Επιπλέον της καμίζεστράντης, η θαμπή όραση είναι μια ΑΕ της παλμποσικλίκιμης και η φωτοψία είναι μια ανεπιθύμητη ενέργεια της αμπεμασικλίκιμης.
- ^{γ.} Η βραδυκαρδία περιλαμβάνει βραδυκαρδία και φλεβοκομβική βραδυκαρδία.
- ^{δ.} Όλοι οι προτιμώμενοι όροι (PTs) της SOC λοιμώξεις και παρασιτώσεις.
- ^{ε.} ΑΕ για τον συνδυασμό καμίζεστράντης και παλμποσικλίκιμης.
- ^{στ.} ΑΕ για τον συνδυασμό καμίζεστράντης και αμπεμασικλίκιμης.
- ^{ζ.} ΑΕ για τον συνδυασμό καμίζεστράντης και ριμποσικλίκιμης.
- ^{η.} Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει ουδετεροπενία και μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων.
- ^{θ.} Η αναιμία περιλαμβάνει αναιμία, μακροκυτταρική αναιμία και σιδηροπενική αναιμία.
- ^{ι.} Η λευκοπενία περιλαμβάνει λευκοπενία και μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων.
- ^{ια.} Η θρομβοπενία περιλαμβάνει θρομβοπενία και μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Βραδυκαρδία

Μεταξύ του 19,8% των ασθενών στους οποίους αναφέρθηκε βραδυκαρδία, στο 85% των ασθενών η βραδυκαρδία αναφέρθηκε ως ασυμπτωματική Βαθμού 1 κατά CTCAE, ενώ στο υπόλοιπο 15% αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2. Η βραδυκαρδία εμφάνισε χρονικά εξαρτώμενη έναρξη, με σταδιακή μείωση του καρδιακού ρυθμού, η οποία μπορεί να φθάσει σε σταθερό κατώτατο επίπεδο περίπου στις 14 ημέρες, και γενικά υποχωρούσε μετά τη διακοπή της θεραπείας με παρόμοια χρονική πορεία.

Η βραδυκαρδία παρουσία φαρμακοεπαγόμενης παράτασης του διαστήματος QTc ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αρρυθμίας. Παράταση του διαστήματος QTc έχει αναφερθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε 18 ασθενείς (6,8%) εντός του συνδυασμού Etcamah και αναστολέα CDK4/6 (βλ. Πίνακα 2). Από αυτούς, 14 αναφέρθηκαν ως Βαθμού 1 ή Βαθμού 2, 3 αναφέρθηκαν ως Βαθμού 3 και μια κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Βαθμού 4) παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή με βραδυκαρδία και παράταση του QTc για τη καμίζεστράντη σε συνδυασμό με ριμποσικλίμπη σε μελέτη φάσης 1. Τα συμβάντα Βαθμού 3 και 4 σημειώθηκαν σε συνδυασμό με ριμποσικλίμπη. Συνιστάται πρόσθετη παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Οπτικές επιδράσεις

Από το 40,7% των ασθενών που ανέφεραν οπτικές επιδράσεις, η πλειονότητα (92,5%) παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 1 κατά CTCAE, ενώ 6,5% των ασθενών παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2 κατά CTCAE και εμφανίστηκε 0,9% ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 κατά CTCAE (φωτοψία). Η πιο συχνή οπτική επίδραση ήταν η φωτοψία (24,0%). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της πρώτης οπτικής επίδρασης ήταν 9 ημέρες. Οι ΑΕ οπτικών επιδράσεων ήταν συνήθως διαλείπουσες, βραχείας διάρκειας και δεν ήταν συνεχείς καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Αναφέρθηκε ότι οι οπτικές επιδράσεις δεν επιδεινώνονταν με την πάροδο του χρόνου στους ασθενείς. Οφθαλμολογική ανασκόπηση ασθενών που ανέφεραν οπτικές επιδράσεις δεν έδειξε ενδείξεις δομικών επιδράσεων του οφθαλμού ή κλινικά σημαντικών μεταβολών της οπτικής οξύτητας που να αποδίδονται στο Etcamah (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με Etcamah. Δεν επιτεύχθηκε Μέγιστη Ανεκτή Δόση (MTD) στις μελέτες φάσης I στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν ημερήσια δόση μονοθεραπείας έως 450 mg. Το προφίλ ασφάλειας των ασθενών που έλαβαν δόσεις Etcamah 150 mg μία φορά ημερησίως ήταν σύμφωνο με το καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας του Etcamah στη συνιστώμενη δόση των 75 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν συμπτωματική θεραπεία, εάν είναι απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ενδοκρινική θεραπεία, Αντι-οιστρογόνα, κωδικός ATC: L02BA05

Μηχανισμός δράσης

Η καμιζεστράντη είναι ένας από στόματος εκλεκτικός αποικοδομητής του οιστρογονικού υποδοχέα (SERD) και ανταγωνιστής του υποδοχέα οιστρογόνου (ER).

Η καμιζεστράντη δεσμεύεται στην περιοχή πρόσδεσης του συνδέτη του ERα, ανταγωνιζόμενη τη δράση του ERα που κωδικοποιείται τόσο από τον άγριου τύπου *ESR1* όσο και από τον μεταλλαγμένο *ESR1*, και επάγοντας εξαρτώμενη από το πρωτεάσωμα αποικοδόμηση του ERα, χωρίς να αγωνίζεται τον ERα.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η ανάλυση της έκθεσης-ανταπόκρισης για την πιθανή παράταση του QTcI με ημερήσια μονοθεραπεία με 75 mg έως 300 mg καμιζεστράντης αξιολογήθηκε σε 30 ασθενείς. Η προβλεπόμενη μέση παράταση του QTcI που σχετίζεται με το φάρμακο ήταν 2,99 msec (95% CI: (-0,75, 6,73)) στη μέση C_{max} σταθερής κατάστασης με ανώτερο όριο τα 6,09 msec (90% CI) μετά από 75 mg καμιζεστράντης ημερησίως. Στη συνιστώμενη δόση των 75 mg καμιζεστράντης, δεν παρατηρήθηκε μέση αύξηση του QTcI > 10 msec.

Κλινική αποτελεσματικότητα

ER-θετικός, HER2-αρνητικός τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος του μαστού

SERENA-6

Η SERENA-6 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, καθοδηγούμενη από κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μετάβασης σε Etcamah σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 (παλμποσικλίμπη, ριμποσικλίμπη ή αμπεμασικλίμπη) έναντι της συνεχιζόμενης ΑΙ (λετροζόλη ή αναστροζόλη) σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 σε ενήλικες προ/περι/μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες με ER-θετικό/HER2-αρνητικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με ανιχνεύσιμη μετάλλαξη *ESR1*, όπως αξιολογήθηκε με έλεγχο ctDNA χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρώτης γραμμής 1L με ΑΙ σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να βρίσκονται επί του παρόντος σε θεραπεία και να έχουν λάβει θεραπεία με ΑΙ σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 για ≥ 6 μήνες ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία, χωρίς ενδείξεις εξέλιξης της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Οι ασθενείς μπορούσαν να έχουν λάβει μία προηγούμενη γραμμή χημειοθεραπείας πριν την έναρξη της θεραπείας με ΑΙ σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6. Ασθενείς με ECOG > 1, με παρουσία εκτεταμένης συμπτωματικής μεταστατικής σπλαχνικής νόσου, με πρόιμη εξέλιξη της νόσου υπό αναστολέα CDK4/6, με σοβαρή και μη ελεγχόμενη καρδιακή συννοσηρότητα, με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή/και παράταση του διαστήματος QTc (οριζόμενη ως > 480 msec για συνδυασμό με παλμποσικλίμπη ή αμπεμασικλίμπη ή ≥ 450 msec για συνδυασμό με ριμποσικλίμπη) αποκλείστηκαν. Η κατάσταση μετάλλαξης *ESR1* προσδιορίστηκε προοπτικά μέσω ελέγχου του κυκλοφορούντος DNA όγκου (ctDNA) που προέρχεται από το πλάσμα χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Guardant 360 CDx. Οι μεταλλάξεις στο *ESR1* που προκαλούν τις υποδεικνυόμενες αλλαγές στα αμινοξέα ήταν επιλέξιμες για ένταξη: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμασίας Guardant 360, οι πιο συχνές αλλαγές του *ESR1* ήταν παραλλαγές στα αμινοξέα D538G, Y537S και Y537N που ανιχνεύθηκαν στο 44,6%, 38,9% και 18,5% των ασθενών με επιλέξιμη μετάλλαξη *ESR1*, αντίστοιχα.

Συνολικά 315 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε Etcamah (n = 157, 75 mg μία φορά ημερησίως) μαζί με έναν αναστολέα CDK4/6 και ένα εικονικό φάρμακο του ΑΙ ή ΑΙ μαζί με έναν αναστολέα CDK4/6 και εικονικό φάρμακο του Etcamah (n = 158). Το συνολικό ποσοστό των τυχαιοποιημένων ασθενών που έλαβαν παλμποσικλίμπη ήταν 75,6%, ριμποσικλίμπη ήταν 14,9% και αμπεμασικλίμπη ήταν 9,5%. Η επιλογή του αναστολέα CDK4/6 και η δόση του παρέμειναν οι ίδιες κατά τη στιγμή της τυχαιοποίησης και για τα δύο σκέλη. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανάλογα με την εντόπιση της νόσου (σπλαχνική νόσος έναντι μη σπλαχνικής νόσου), την ανίχνευση *ESR1*m (πρώτη δοκιμή έναντι επακόλουθων δοκιμών ctDNA), τον χρόνο από την έναρξη του ΑΙ μαζί με

αναστολέα CDK4/6 έως την τυχαιοποίηση (< 18 μήνες έναντι ≥ 18 μηνών) και τον τύπο του αναστολέα CDK4/6 (παλμωσική έναντι ριμωσικής έναντι αμπεμωσικής). Οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ασθενείς και οι άνδρες ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα αγωνιστή LHRH συνέχισαν να τον λαμβάνουν μετά την τυχαιοποίηση. Η θεραπεία με Etcamah συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) v1.1. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη εξέλιξη της νόσου ή τον θάνατο (PFS2) και η συνολική επιβίωση (OS).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών. Από τους 315 ασθενείς, η διάμεση ηλικία ήταν 61,0 έτη (εύρος 29,0 έως 89,0 έτη και το 36,8% ήταν άνω των 65 ετών): γυναίκες (99,0%), άνδρες (1,0%), Λευκοί (63,2%), Ασιάτες (23,2%), Μαύροι (1,9%) και άλλες φυλές (1,0%). Λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών (ECOG) 0 (65,1%) ή 1 (33,0%): 79,4% ήταν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και 20,6% ήταν προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 3 και την Εικόνα 1.

Πίνακας 3 Δεδομένα Αποτελεσματικότητας στη SERENA-6 (DCO3: 02 Ιαν 2026)

	Etcamah μαζί με έναν αναστολέα CDK4/6 (n = 157)	AI μαζί με έναν αναστολέα CDK4/6 (n = 158)
Ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (PFS) σύμφωνα με την αξιολόγηση του Ερευνητή		
Αριθμός συμβάντων ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Διάρκεση μήνες ^β (95% CI)	16,76 (14,72, 19,35)	9,23 (7,23, 9,66)
Αναλογία κινδύνου ^γ (95% CI)	0,45 (0,34, 0,59)	
Τιμή p ^δ	< 0,00001	
Συνολική επιβίωση (OS) (30% ωριμότητα)		
Αριθμός συμβάντων (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Διάρκεση μήνες ^β (95% CI)	41,20 (35,48, NC)	40,21 (36,50, 43,27)
Αναλογία κινδύνου ^γ	0,87(0,57, 1,30)	

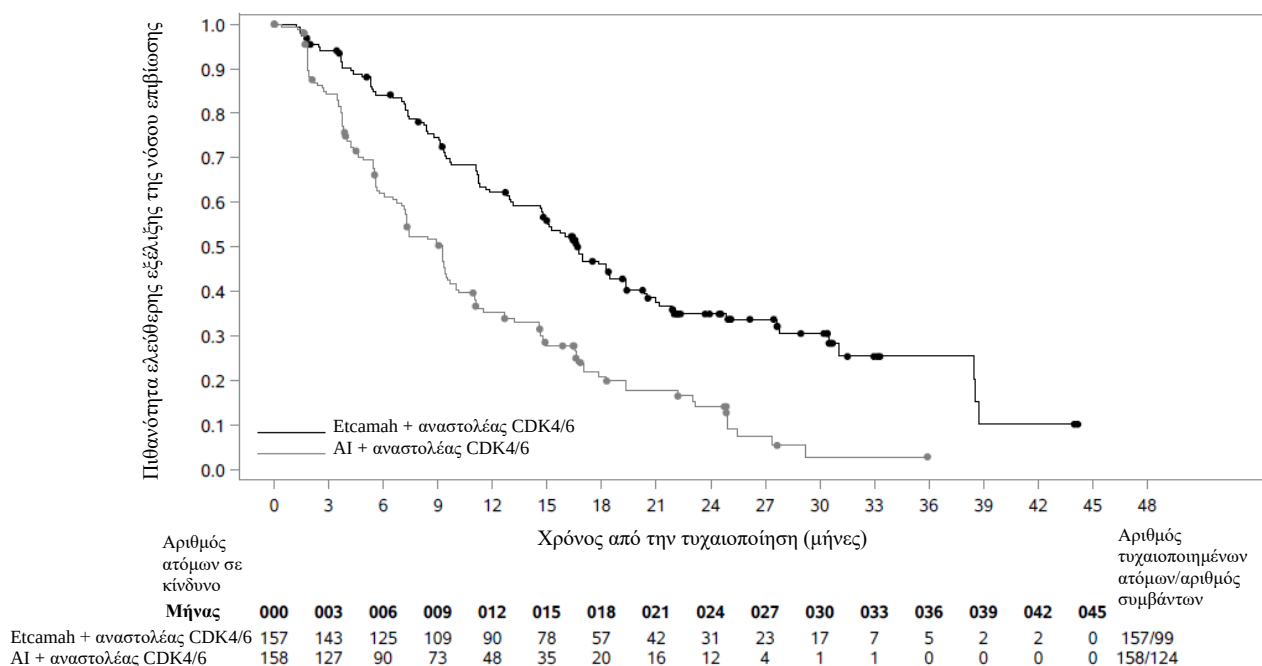
α. Περιλαμβάνει συμβάντα εξέλιξης της νόσου που συμβαίνουν εντός 2 επισκέψεων από την τελευταία αξιολογήσιμη αξιολόγηση.

β. Ο υπολογισμός βασίζεται στη μέθοδο Kaplan-Meier.

γ. Μια αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί το σκέλος θεραπείας του Etcamah μαζί με αναστολέα CDK4/6.

δ. Τιμή p < 0,00001 επιτεύχθηκε στη DCO1 (28 Νοε 2024).

Εικόνα 1 Διάγραμμα Kaplan-Meier της ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή στη SERENA-6



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ETCAMAH σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού. (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε παιδιά)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της καμιζεστράντης έχουν χαρακτηριστεί σε υγιείς ασθενείς και ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού (popPK), η φαρμακοκινητική της καμιζεστράντης στη δόση των 75 mg χαρακτηρίζεται από φαινόμενη κάθαρση πλάσματος 69,1 l/h, φαινόμενο όγκο κατανομής (V_{ss}/F) σε σταθερή κατάσταση 26,97 l/kg και τελικό χρόνο ημιζωής περίπου 23 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος δόσης καμιζεστράντης των 75 mg είναι 43% και η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται έως την Ημέρα 5 ακολουθώντας δοσολογία άπαξ ημερησίως.

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η καμιζεστράντη απορροφάται με τις διάμεσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται μεταξύ περίπου 2 έως 4 ωρών μετά τη λήψη της δόσης.

Επίδραση της τροφής

Παρόμοιες εκθέσεις παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή νηστεία όλη τη νύχτα, υποστηρίζοντας τη λήψη καμιζεστράντης με ή χωρίς τροφή. Μετά από γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, οι λόγοι των γεωμετρικών μέσων C_{max} και AUC (90% CI) μετά τη λήψη τροφής προς νηστεία ήταν 106,2% (90% CI: 94,3%, 119,7%) και 109,8% (90% CI: 104,4%, 115,5%), αντίστοιχα.

Κατανομή

Με βάση την ανάλυση popPK, η καμιζεστράντη κατανέμεται σε ιστούς με φαινόμενο περιφερικό όγκο κατανομής 8,69 l/kg. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της καμιζεστράντης σε σταθερή κατάσταση είναι 26,97 l/kg.

Η δέσμευση της καμιζεστράντης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 75,3% (24,7% ελεύθερη). Δεν υπάρχουν ενδείξεις εξαρτώμενης από τη συγκέντρωση δέσμευσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η αναλογία αίματος προς πλάσμα ήταν 0,99.

Βιομετασχηματισμός

Τα αποτελέσματα μεταβολισμού από *in vitro* μελέτες σε ηπατοκύτταρα υποδηλώνουν ότι η καμιζεστράντη υφίσταται πολλαπλές αντιδράσεις οξειδωσης επιπρόσθετα της άμεσης N-γλυκουρονιδίωσης και μεταβολίζεται κυρίως από τα CYP3A4/5 και UGT1A4. Ανθρώπινοι μεταβολίτες της καμιζεστράντης ανιχνεύθηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν σε φαρμακοκινητικά δείγματα από υγιείς γυναίκες εθελόντριες που έλαβαν μία μόνο από στόματος δόση 75 mg [14C]-καμιζεστράντη (0,67 MBq). Τα κύρια σχετιζόμενα με το φάρμακο υλικά στην κυκλοφορία ήταν το συζυγές N-γλυκουρονίδιο της καμιζεστράντης, το N-γλυκουρονίδιο του όξινου μεταβολίτη και η καμιζεστράντη, τα οποία αντιπροσώπευαν το 20,1%, το 11,2% και το 13,6% της ραδιενέργειας που κυκλοφορούσε στο πλάσμα. Οι άλλοι οκτώ δευτερεύοντες μεταβολίτες στο πλάσμα, καθένας από τους οποίους είχε σχετική αφθονία χαμηλότερη από το 10% των συνολικών υλικών που σχετίζονται με το φάρμακο στο πλάσμα, ήταν είτε οξειδωτικοί μεταβολίτες είτε γλυκουρονίδια οξειδωτικών μεταβολιτών. Δεν εντοπίστηκαν ενεργοί μεταβολίτες.

In vitro: Η καμιζεστράντη δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2E1 και αποτελεί ασθενή ($IC_{50} > 100 \mu M$) αναστολέα των UGT1A1 και UGT2B7. Η καμιζεστράντη δεν προκαλεί εξαρτώμενη από τον χρόνο αναστολή των CYP1A2, CYP2D6 και CYP3A4/5. Η καμιζεστράντη έχει χαμηλό δυναμικό για επαγωγή των CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4/5. Όσον αφορά τους μεταφορείς φαρμάκων, η καμιζεστράντη δεν αναστέλλει τους OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 και MATE2K και δεν αποτελεί υπόστρωμα των BCRP, OATP1B1 ή OATP1B3.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση 75 mg [14C]-καμιζεστράντη, κατά μέσο όρο το 82% της χορηγούμενης ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα. Η μέση συνολική ραδιενέργεια (65,1%) ανακτήθηκε στα κόπρανα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η κύρια οδός αποβολής μετά την από στόματος χορήγηση ήταν η απέκκριση με τα κόπρανα, με το 16,8% της συνολικής ραδιενέργειας να ανακτάται από τα ούρα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Οι AUC και C_{max} της καμιζεστράντης έδειξαν μεγαλύτερη από την αναλογική με τη δόση αύξηση στο εύρος δόσεων 25 έως 450 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Επίδραση ηλικίας, φύλου, φυλής και βάρους

Με βάση τις αναλύσεις popPK ($n = 756$), δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές σχέσεις μεταξύ της προβλεπόμενης από το μοντέλο έκθεσης σε σταθερή κατάσταση, της περιοχής κάτω από την καμπύλη σε σταθερή κατάσταση (AUC_{ss}) και των ακόλουθων συμμεταβλητών: διάμεση ηλικία κατά την έναρξη 61 έτη (29 έως 89 έτη) και φυλετικές ομάδες. Η ανάλυση PopPK έδειξε ότι το διάμεσο σωματικό βάρος κατά την έναρξη ήταν 69,9 kg (34,2 έως 150 kg) και επηρέασε τον φαινόμενο όγκο κατανομής (V_2/F), αλλά αυτό δεν ήταν κλινικά σημαντικό· δεν επηρέασε σημαντικά τη φαινόμενη συνολική κάθαρση από τον οργανισμό (CL/F) ή την AUC_{ss} . Δεν απαιτούνται προσαρμογές δόσης για την καμιζεστράντη με βάση την ηλικία, το φύλο, τη φυλή ή το σωματικό βάρος.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ανάλυση popPK χρησιμοποίησε συνεχή κάθαρση κρεατινίνης. Η κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) κατά την έναρξη υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση Cockcroft-Gault για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής λειτουργίας στη ΦΚ της καμιζεστράντης. Η διάμεση CrCL ήταν 86,2 ml/min (εύρος 22,8-303 ml/min). Η ανάλυση δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση της ήπιας και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας κατά την έναρξη στη ΦΚ της καμιζεστράντης, υποδεικνύοντας ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Υπήρχε περιορισμένος αριθμός ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και κανένας ασθενής σε αιμοκάθαρση ή με CrCL < 15 ml/min δεν συμπεριλήφθηκε στις κλινικές μελέτες της καμιζεστράντης. Ως εκ τούτου, δεν έχει καθοριστεί κατάλληλη δόση της καμιζεστράντης για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Με βάση μια φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς μετά από εφάπαξ δόση 75 mg, ο γεωμετρικός μέσος όρος C_{max} και AUC_{0-INF} έκθεσης στην καμιζεστράντη σε ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh B) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ήταν 2,4 φορές και 2,7 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Ο γεωμετρικός μέσος όρος C_{max} και η AUC_{0-INF} έκθεσης στην καμιζεστράντη σε ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh C) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας ήταν 3,1 φορές και 3,8 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Η έκθεση σε καμιζεστράντη είναι υψηλότερη από αναλογική με τη δόση και αυξάνει με τον χρόνο μέχρι τη σταθερή κατάσταση. Η αύξηση της έκθεσης στην καμιζεστράντη από εφάπαξ δόση σε σταθερή κατάσταση δεν είναι γνωστή σε άτομα με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Child-Pugh). Η PopPK δεν έδειξε ότι η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατά τα κριτήρια NCI) αποτελεί σημαντική συμμεταβλητή για την έκθεση στη καμιζεστράντη. Ως προληπτικό μέτρο, η καμιζεστράντη πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα με μέτρια και σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας επιτρέπεται να λαμβάνουν καμιζεστράντη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά/τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους, η αναπαραγωγική οδός αναγνωρίστηκε ως όργανο-στόχος με ιστοπαθολογικά ευρήματα που εμφανίστηκαν σε εκθέσεις σημαντικά χαμηλότερες (θηλυκά) ή 2 φορές (αρσενικά) της έκθεσης στον άνθρωπο στη Μέγιστη Συνιστώμενη Δόση για τον Άνθρωπο (MRHD). Υπήρξαν σχετικά ευρήματα στα επινεφρίδια (αρουραίοι και ποντίκια) και στην υπόφυση (ποντίκια). Τα ευρήματα ήταν ορμονοεξαρτώμενα, με βάση τη φαρμακολογική δράση της καμιζεστράντης και επομένως δεν θεωρούνται σχετικά για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες στους οποίους χορηγείται αγωνιστής LHRH. Τα ευρήματα στην ανδρική αναπαραγωγική οδό με κλινική σημασία περιγράφονται στην παράγραφο της γονιμότητας.

Στον αρουραίο ή/και το ποντίκι παρατηρήθηκε συσσωμάτωση μακροφάγων (πνεύμονας, σπλήνας, θύμος αδένας και μεσεντέριοι λεμφαδένες) και κενотоπίαση (χοληφόρο επιθήλιο του ήπατος). Αυτό επιβεβαιώθηκε ως φωσφολιπίδωση στον πνεύμονα του αρουραίου, ήταν αναστρέψιμο μετά από 1 μήνα χορήγησης, αλλά θεωρήθηκε ανεπιθύμητο σε θηλυκούς αρουραίους στην εξάμηνη μελέτη με συνολική έκθεση στο πλάσμα (AUC) περίπου 60 φορές την ανθρώπινη έκθεση στην MRHD.

Σε μηχανιστικές μελέτες, η καμιζεστράντη προκάλεσε δυσλειτουργία των διπολικών κυττάρων των ραβδίων στον αμφιβληστροειδή αρουραίων σε κλινικά σχετικές εκθέσεις (περίπου 5 φορές της ανθρώπινης έκθεσης στην MRHD). Οι επιδράσεις στον αμφιβληστροειδή σε αρουραίους ήταν αναστρέψιμες και συνάδουν με τις παροδικές οπτικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε διάφορα είδη (δηλ. σε σκύλους και επίμους) και υποστηρίχθηκαν από μηχανιστικές μελέτες. Μείωση του καρδιακού ρυθμού, η οποία σχετίζεται με μειωμένη δραστηριότητα του ρεύματος του βηματοδότη του φλεβόκομβου μέσω των διαύλων ιόντων

HCN4, παρατηρήθηκε σε ζώα και επιβεβαιώθηκε κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4). Σε σκύλους και επίμους, πρόσθετες καρδιαγγειακές λειτουργικές επιδράσεις καθυστερημένης έναρξης περιλάμβαναν δοσοεξαρτώμενες και χρονοεξαρτώμενες μειώσεις στη διαστολική αρτηριακή πίεση, στο διάστημα QA και στο διάστημα PR, με αυξήσεις στην πίεση σφυγμού, στα διαστήματα QT/QTc και στις παραμέτρους της αριστερής κοιλίας (dP/dt+ και dP/dt-). Όταν αξιολογήθηκε σε σκύλους, η παράταση του QTc επέμεινε για τουλάχιστον 3 ημέρες έως και 4 εβδομάδες. Η παράταση του QTc ήταν άγνωστου μηχανισμού, ανεξάρτητη από τον καρδιακό ρυθμό και μη σχετιζόμενη με αναστολή του hERG, και παρατηρήθηκε σε μέγιστες συγκεντρώσεις ελεύθερου πλάσματος ≥ 4 πλασίου από εκείνες στη MRHD στον άνθρωπο. Πρόσθετες κολπικές έκτακτες συστολές (APCs) παρατηρήθηκαν σε έναν σκύλο τηλεμετρίας και σε έναν σκύλο τοξικολογίας σε μέγιστα επίπεδα ελεύθερου πλάσματος 12 πλασίου και 33 πλασίου από τη MRHD στον άνθρωπο, αντίστοιχα. Μυοκαρδιοπάθεια παρατηρήθηκε σε θηλυκούς επίμους μετά από χορήγηση δόσης για 6 μήνες σε συνολικές εκθέσεις πλάσματος ≥ 11 πλασίου από την έκθεση AUC στη MRHD στον άνθρωπο.

Σε σκύλους, ο συνδυασμός χορήγησης καμιζεστράντης με ατροπίνη οδήγησε σε σημαντική αύξηση της έκθεσης σε ατροπίνη στο πλάσμα και τον εγκέφαλο, που θεωρείται ότι οφείλεται στην αναστολή του μεταβολισμού της ατροπίνης κι επομένως είναι πιθανώς ειδική για τους σκύλους.

Μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση

Η καμιζεστράντη ήταν αρνητική στις *in vitro* δοκιμασίες Ames και μικροπυρήνων, και στην *in vivo* μελέτη μικροπυρήνων. Τα ευρήματα στις ωθήκες σε μελέτες χρόνιας επαναλαμβανόμενης δόσης περιλάμβαναν υπερπλασία σε συνολικές εκθέσεις στο πλάσμα (AUC) ≥ 2 φορές (κοκκιώδη κύτταρα αρουραίου) και 52 φορές (στρωματική γεννητική χορδή του σκύλου) σε σχέση με την έκθεση στον άνθρωπο στην MRHD και καλοήθεις όγκους κοκκιωδών κυττάρων σε συνολικές εκθέσεις στο πλάσμα (AUC) περίπου 60 φορές (αρουραίοι) και 3,5 φορές (σκύλοι) σε σχέση με την έκθεση στον άνθρωπο στην MRHD. Ένα διάμεσο αδένωμα (Leydig) κυττάρων παρατηρήθηκε στον όρχι ενός μόνο σκύλου σε έκθεση 13 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη έκθεση στην MRHD. Τα ευρήματα θεωρούνται ορμονοεξαρτώμενα, με βάση τη φαρμακολογική δράση της καμιζεστράντης και επομένως δεν θεωρούνται σχετικά για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή για προ- ή περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες στους οποίους χορηγείται αγωνιστής LHRH.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Εμβρυική/αναπτυξιακή τοξικότητα

Η χορήγηση καμιζεστράντης σε μια μελέτη τροποποιημένης εμβρυικής ανάπτυξης σε αρουραίους οδήγησε σε πλήρη έλλειψη εμφύτευσης σε θηλυκά όταν η δοσολογία των 0,1 mg/kg/ημέρα ξεκίνησε πριν από την εμφύτευση. Όταν η χορήγηση περιορίστηκε στη φάση της οργανογένεσης, η καμιζεστράντη δεν είχε καμία επίδραση στην εμβρυική επιβίωση ή ανάπτυξη, αλλά όταν χορηγήθηκε από την εμφύτευση έως τον τοκετό και στη γαλουχία, η καμιζεστράντη είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη διάρκεια κύησης, δυστοκία, μειωμένη επιβίωση και ανάπτυξη των απογόνων. Οι μητρικές εκθέσεις σε αυτήν τη μελέτη ήταν πολύ χαμηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση στην MRHD.

Γονιμότητα

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους, η καμιζεστράντη επηρέασε αρνητικά τους οιστρικούς κύκλους, τη συμπεριφορά ζευγαρώματος, τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή επιβίωση, οι οποίες αντιστράφηκαν πλήρως μετά από 1 μήνα διακοπής της δόσης. Οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε μητρικές εκθέσεις κάτω από την ανθρώπινη έκθεση στην MRHD.

Σε αρσενικούς αρουραίους και σκύλους, ατροφία του αδένου του προστάτη, της σπερματοδόχου κύστης και των σπερματοδόχων σωληναρίων, σωληνοειδής διαστολή του όρχι και αλλαγές στην επιδιδυμίδα (μειωμένο σπέρμα σε αρουραίους και κυτταρικά υπολείμματα σε σκύλους) ήταν εμφανείς από τη χαμηλότερη δόση σε χρόνιες μελέτες σε εκθέσεις ≥ 2 φορές (αρουραίοι) ή $\geq 3,5$ φορές (σκύλος) την έκθεση στον άνθρωπο στην MRHD και θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Σε αρσενικούς αρουραίους μετά από 9 εβδομάδες δοσολογίας, παρατηρήθηκε χαμηλότερος αριθμός σπερματίδων/σπερματοζωαρίων, υψηλότερο ποσοστό σπερματικών ανωμαλιών, χαμηλότερη κινητικότητα

σπέρματος και χαμηλότερα ποσοστά ζευγαρώματος και εγκυμοσύνης υποδεικνύοντας επίδραση στην γονιμότητα των αρσενικών. Επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε συνολική έκθεση στο πλάσμα (AUC) ≥ 2 φορές από αυτήν που παρατηρήθηκε σε κλινική δόση 75 mg, αλλά δεν τεκμηριώθηκε επίπεδο μηδενικής επίδρασης. Σε αυτήν τη μελέτη, παρατηρήθηκε απώλεια εμφύτευσης και μείωση στον αριθμό των ζώντων εμβρύων σε θηλυκά που δεν έλαβαν δόση που ζευγάρωσαν με αρσενικά που έλαβαν δόση, γεγονός που υποδηλώνει διαμεσολαβούμενη από τα αρσενικά αναπαραγωγική τοξικότητα σε συνολική έκθεση στο πλάσμα (AUC) 27 φορές της ανθρώπινης έκθεσης στην MRHD. Η αναστρεψιμότητα των ευρημάτων γονιμότητας των αρσενικών δεν αξιολογήθηκε.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (τύπου 102)
Ασβέστιο φωσφορικό όξινο
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπου Α)
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

28x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης αλουμινίου/αλουμινίου. 2 κυψέλες με 14 δισκία η καθεμία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2046/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Σουηδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν αυτό εντός 6 μηνών από την έγκριση κυκλοφορίας.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μελέτη αποτελεσματικότητας μετά την έγκριση κυκλοφορίας (PAES): Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της καμιζεστράντης σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 (παλμποσικλίμη, ριμποσικλίμη ή αμπεμασικλίμη,)	31 Δεκεμβρίου 2028

για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ER-θετικό, HER2-αρνητικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού μετά την ανίχνευση μετάλλαξης ESR1 και χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ενδοκρινικής θεραπείας πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της τελικής ανάλυσης της OS από τη μελέτη SERENA-6, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης ΙΙΙ.	
--	--

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Etcamah 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καμίζεστράντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg καμίζεστράντης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
28x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ**

ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2046/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

etcamah 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Etcamah 75 mg δισκία
καμιζεστράντη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Etcamah 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία καμιζεστράντη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Etcamah και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Etcamah
3. Πώς να πάρετε το Etcamah
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Etcamah
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Etcamah και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Etcamah

Το Etcamah περιέχει τη δραστική ουσία καμιζεστράντη. Η καμιζεστράντη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται από στόματος εκλεκτικοί αποικοδομητές του οιστρογονικού υποδοχέα (SERD) και ανταγωνιστές του υποδοχέα οιστρογόνου (ER).

Ποια είναι η χρήση του Etcamah

Το Etcamah είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που χρησιμοποιείται σε ενήλικες σε συνδυασμό με ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο γνωστό ως αναστολέας CDK4/6 (παλμποσικλίμπη, ριμποσικλίμπη ή αμπεμασικλίμπη) για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού που έχει εξαπλωθεί τοπικά (τοπικά προχωρημένος) ή που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος (μεταστατικός). Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης για αυτά τα άλλα φάρμακα. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Το Etcamah μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο όταν τα καρκινικά κύτταρα διαθέτουν υποδοχείς (στόχους) στην επιφάνειά τους (θετικά για οιστρογονικό υποδοχέα· ER-θετικά) και δεν έχουν μεγάλες ποσότητες ενός υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα που ονομάζεται HER2 (HER2-αρνητικά). Τα καρκινικά κύτταρα πρέπει επίσης να έχει δείχθει ότι έχουν μία αλλαγή (μετάλλαξη) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται «*ESR1*» η οποία ανιχνεύθηκε ενώ ο ασθενής λάμβανε αντι-ορμονική θεραπεία μαζί με έναν αναστολέα CDK4/6 ως πρώτη θεραπεία για τον καρκίνο, όσο ο καρκίνος δεν επιδεινώνεται. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει επίσης μία εξέταση για να βεβαιωθεί ότι το Etcamah είναι κατάλληλο για σας.

Όταν το Etcamah χρησιμοποιείται σε γυναίκες που δεν έχουν φτάσει ακόμη στην εμμηνόπαυση (προ-εμμηνοπαυσιακές ή περιεμμηνοπαυσιακές) και σε άνδρες, πρέπει να χορηγείται με έναν αγωνιστή ή ανταγωνιστή της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LHRH) (φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα ορμονών στο αίμα, όπως οιστρογόνο, προγεστερόνη και τεστοστερόνη).

Πώς δρα το Etcamah

Η δραστική ουσία στο Etcamah, η καμιζεστράντη, δρα αποκλείοντας άμεσα και καταστρέφοντας τους οιστρογονικούς υποδοχείς που βρίσκονται στον καρκίνο του μαστού. Οι οιστρογονικοί υποδοχείς είναι πρωτεΐνες οι οποίες μπορεί να βοηθήσουν τον καρκίνο του μαστού να αναπτυχθεί και να πολλαπλασιαστεί. Αποκλείοντας και καταστρέφοντας τους οιστρογονικούς υποδοχείς που βρίσκονται στον καρκίνο του μαστού, το Etcamah μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη και την εξάπλωση του καρκίνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Etcamah

Μην πάρετε το Etcamah

- εάν θηλάζετε
- σε περίπτωση αλλεργίας στη καμιζεστράντη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Etcamah

- εάν έχετε μειωμένο καρδιακό ρυθμό
- εάν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα που σχετίζεται με το ήπαρ

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει επειδή δεν είναι γνωστό πόσο καλά δρα το Etcamah ή πόσο ασφαλές είναι σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Etcamah

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Etcamah μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Etcamah.

- Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Etcamah μειώνοντας την ποσότητα του Etcamah στο αίμα:
 - Καρβαμαζεπίνη (χρησιμοποιείται για επιληπτικές κρίσεις)
 - Βαλσαμόχορτο (ένα φάρμακο φυτικής προέλευσης που χρησιμοποιείται για κατάθλιψη)
 - Ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων)
- Η φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιείται για επιληπτικές κρίσεις) και άλλοι γνωστοί μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4/5 μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Etcamah, και πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Εάν είναι δυνατόν, ο γιατρός σας ενδέχεται να εξετάσει το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών φαρμάκων.
- Το Etcamah μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με ορισμένα άλλα φάρμακα αυξάνοντας την ποσότητα αυτών των φαρμάκων στο αίμα. Αυτά περιλαμβάνουν:
 - Ομεπραζόλη, παντοπραζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παθήσεων που προκαλούνται από υπερβολικό οξύ του στομάχου)
 - Βαρφαρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία θρόμβων αίματος)
 - Φαινυτοΐνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων)

Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας θα διακόψει τη θεραπεία τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την πρώτη σας δόση του Etcamah και δεν θα την ξαναρχίσει παρά μόνο τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία σας δόση του Etcamah.

- Λανσπραζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παθήσεων που προκαλούνται από υπερβολικό οξύ του στομάχου) και άλλα γνωστά μετρίως ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2C9 ή/και του CYP2C19 – μπορούν να χρησιμοποιηθούν με προσοχή. Εάν είναι δυνατόν, ο γιατρός σας ενδέχεται να εξετάσει το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών φαρμάκων.
- Φάρμακα που είναι γνωστά ως ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4/5, για παράδειγμα:
 - Μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται για τον ύπνο ή/και την ανακούφιση από το άγχος) και σιμβαστατίνη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης) – πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.
 - Αλφεντανίλη και φεντανύλη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο) – μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης και ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθεί στενά τη χρήση τους για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Η λήψη του Etcamah με ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο μεταβολής του καρδιακού σας ρυθμού με αποτέλεσμα μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (παράταση του διαστήματος QT) και κοιλιακές ταχυκαρδίες δίκην ριπιδίου (μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα στην καρδιά με απειλητική για τη ζωή διαταραχή του ρυθμού). Αυτά περιλαμβάνουν:
 - Σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
 - Ονδανσετρόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ναυτίας και εμέτου)
 - Εσιταλοπράμη, βενλαφαζίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία κατάθλιψης)
 - Φλουκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
 - **Ριμποσικλίμπη** (χρησιμοποιείται για τον καρκίνο του μαστού σε συνδυασμό με το Etcamah)

Ριμποσικλίμπη - Η λήψη Etcamah μαζί με ριμποσικλίμπη έχει μελετηθεί. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτά τα φάρμακα και ενδέχεται να προσαρμόσει τις δόσεις, εάν είναι απαραίτητο. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμποσικλίμπης για περισσότερες πληροφορίες.

Τι πρέπει να γνωρίζετε για την παρακολούθηση κατά τη θεραπεία με Etcamah και αναστολείς CDK4/6.

Πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας με Etcamah και έναν αναστολέα CDK4/6, ο γιατρός σας θα ελέγξει την καρδιά σας με ένα ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) και θα κάνει εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου των αλάτων του αίματός σας, εάν απαιτείται. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας παρακολουθεί ανάλογα με τις ανάγκες και θα ακολουθεί τις οδηγίες για τον αναστολέα CDK4/6 που λαμβάνετε. Εάν υπάρξουν αλλαγές στον καρδιακό σας ρυθμό, ενδέχεται να χρειαστείτε συχνότερους ελέγχους με ΗΚΓ.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Έλεγχος εγκυμοσύνης (αντισύλληψη) - πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες

Γυναίκες ασθενείς

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια λήψης του Etcamah και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία σας δόση. Μην χρησιμοποιείτε αντισυλληπτικά χάπια. Επιλέξτε μια μη ορμονική μέθοδο όπως ένα σπιράλ χαλκού. Ρωτήστε τον γιατρό σας σχετικά με κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Άνδρες ασθενείς

- Πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό όταν έχετε σεξουαλική επαφή με μία γυναίκα, ακόμα και εάν είναι έγκυος, κατά τη διάρκεια της λήψης του Etcamah και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.
- Η σύντροφός σας πρέπει επίσης να χρησιμοποιεί αντισύλληψη όπως το αντισυλληπτικό χάπι.
- Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν η σύντροφός σας μείνει έγκυος.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό συμβαίνει γιατί το Etcamah μπορεί να βλάψει το αγέννητο παιδί σας.

- Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Etcamah.
- Μην μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη. Βλέπε «Έλεγχος εγκυμοσύνης (αντισύλληψη) - πληροφορίες για γυναίκες και άνδρες» παραπάνω.
- Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία για να ελέγξει εάν είστε ήδη έγκυος. Μπορεί επίσης να χρειαστεί να κάνετε τακτικά τεστ εγκυμοσύνης ενώ παίρνετε το Etcamah.

Θηλασμός

Πριν πάρετε το Etcamah, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Για την ασφάλεια του μωρού σας, δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Etcamah και για 4 εβδομάδες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.

Γονιμότητα

Το Etcamah μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες. Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Etcamah λαμβάνεται μαζί με έναν αναστολέα CDK4/6, μπορεί να σας προκαλέσει κόπωση ή ζάλη και αυτό μπορεί να επηρεάσει ελαφρώς την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα. Το Etcamah από μόνο του μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει σύντομες αλλαγές στην όρασή σας, όπως να βλέπετε λάμπεις φωτός. Αυτές οι αλλαγές είναι συνήθως ήπιες και συνήθως δεν επηρεάζουν την οδήγηση. Εάν συμβεί αυτό, να είστε προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό εργαλείων ή μηχανημάτων.

Το Etcamah περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Etcamah

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας - εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Το Etcamah διατίθεται σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων που λαμβάνονται από το στόμα.
- Η συνιστώμενη δόση του Etcamah είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 75 mg που λαμβάνεται μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με νερό. Μην μασάτε, θρυμματίζετε, διαλύετε ή διαιρείτε το δισκίο.
- Το Etcamah μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.
- Εάν κάνετε εμετό, μην πάρετε επιπλέον δόση. Πάρτε την επόμενη δόση του Etcamah στη συνήθη ώρα σας.
- Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ωφελείστε από αυτήν ή οι παρενέργειες καθίστανται μη διαχειρίσιμες.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Etcamah από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Etcamah από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Πάρτε μαζί σας τα δισκία και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Etcamah

Εάν ξεχάσατε να πάρετε μία δόση, μπορείτε να την πάρετε αμέσως εντός 6 ωρών από την ώρα που την παίρνετε συνήθως. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 6 ώρες από την ώρα που συνήθως παίρνετε τη δόση σας, τότε παραλείψτε αυτήν τη δόση και πάρτε την επόμενη δόση Etcamah τη συνήθη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τις μεμονωμένες δόσεις που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Etcamah

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Etcamah εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που δεν αναφέρονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

Πυρετό, εφίδρωση ή ρίγη, βήχα, συμπτώματα γρίπης, απώλεια βάρους, δύσπνοια, κοιλιακό άλγος και διάρροια, ζεστές ή επώδυνες περιοχές στο σώμα σας ή αίσθημα μεγάλης κόπωσης (σημεία ή συμπτώματα λοιμώξεων) (πολύ συχνές, μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)
- Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία)
- Χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων, ενός συστατικού που βοηθά στην πήξη του αίματος (θρομβοπενία)
- Χαμηλό επίπεδο ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Ζάλη
- Πονοκέφαλος
- Οπτικές διαταραχές
- Ξηροφθαλμία
- Αργός καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία)
- Βήχας
- Διάρροια
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Έμετος
- Πόνος στην πλάτη
- Εξάντληση (κόπωση)
- Αδυναμία (εξασθένηση)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοπενία)
- Απώλεια όρεξης
- Μειωμένο επίπεδο καλίου στο αίμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του καρδιακού ρυθμού (υποκαλιαιμία)
- Μειωμένο επίπεδο φωσφορικών στο αίμα (υποφωσφαταιμία)
- Μειωμένο επίπεδο ασβεστίου στο αίμα, το οποίο μπορεί μερικές φορές να οδηγήσει σε κράμπες (υπασβεστιαϊμία)
- Παράξενη γεύση στο στόμα (δυσγευσία)
- Λιποθυμία (συνκοπή)
- Θρόμβος αίματος σε βαθιά φλέβα, συνήθως στο πόδι (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)

- Δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- Δυσκοιλιότητα
- Κοιλιακός πόνος
- Πληγές ή έλκη στο στόμα με φλεγμονή των ούλων (στοματίτιδα)
- Φαγούρα (κνησμός)
- Τριχόπτωση (αλωπεκία)
- Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, τα οποία μπορεί να είναι σημείο ηπατικών προβλημάτων
- Υψηλά επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα, ενός προϊόντος διάσπασης των μυών, το οποίο μπορεί να είναι σημείο νεφρικών προβλημάτων
- Μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που επηρεάζει τον ρυθμό της (παράταση QTc)

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό λόγω λοίμωξης (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- Σοβαρός ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) που μπορεί να προκαλέσει ζάλη, λιποθυμία ή κατάρρευση
- Απόφραξη αιμοφόρου αγγείου από θρόμβο (εμβολή)
- Θρόμβος σε αιμοφόρο αγγείο στους πνεύμονες που μπορεί να προκαλέσει πόνο στο στήθος, δύσπνοια και λιποθυμία (πνευμονική εμβολή)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Etcamah

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να μη χρησιμοποιείτε το Etcamah εάν παρατηρήσετε ότι το κουτί ή ο περιέκτης εμφανίζουν σημεία ζημιάς ή παραβίασης ή εάν τα δισκία είναι σπασμένα, ραγισμένα ή με οποιονδήποτε τρόπο μη ακέραια.

Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Etcamah

- Η δραστική ουσία είναι η καμιζεστράντη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg καμιζεστράντης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (τύπου 102), ασβέστιο φωσφορικό όξινο, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπου Α) και μαγνήσιο στεατικό (βλ. παράγραφο 2

«Το Etcamah περιέχει νάτριο»).

Επικάλυψη δισκίου: Πολυβινυλαλκοόλη, τιτανίου διοξειδίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάλκης, σιδήρου οξειδίου ερυθρό (E172), σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172) και σιδήρου οξειδίου μέλαν (E172).

Εμφάνιση του Etcamah και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Etcamah 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι μπεζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με ανάγλυφη την ένδειξη «CM» επάνω από το «75» στη μία πλευρά και δε φέρουν ενδείξεις στην άλλη πλευρά. Διάμετρος περίπου: 9 mm.

Το Etcamah παρέχεται σε 28x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης αλουμινίου/αλουμινίου (κάθε συσκευασία περιέχει 2 κυψέλες με 14 δισκία).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Σουηδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>