

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Etcamah 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg kamisestranti.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Beež ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis kohakuti „CM“ ja „75“ ning mille teine külg on tühi. Ligikaudne läbimõõt: 9 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Etcamah kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga (palbotsikliib, ribotsikliib või abematsikliib) on näidustatud östrogeenretseptor (ER)-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on tuvastatud *ESR1*-mutatsioon ning kelle haigus ei ole progresseerunud esmavaliku endokriinravi ajal kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga (patsientide valik biomarkerite põhjal vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Pre- või perimenopausis naistel ning meestel tuleb Etcamahi pluss CDK4/6 inhibiitorit kombineerida luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni agonisti või antagonistiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arst.

Patsientide valik

ER-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsiendid, kes saavad esmavaliku endokriinravi, tuleb raviks valida *ESR1*-mutatsioonide olemasolu põhjal plasma- või kasvaproovis, mis kogutakse iga 3 kuu järel kuni *ESR1*-mutatsiooni tuvastamiseni ning mida tuleb hinnata vastaval eesmärgil välja töötatud CE-märgisega *in vitro* diagnostilise testi (*in vitro diagnostic*, IVD) abil (vt lõik 5.1). Kui CE-märgisega IVD-d ei ole saadaval, tuleb kasutada alternatiivset valideeritud testi.

Annustamine

Etcamahi soovitatav annus kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga on 75 mg üks kord ööpäevas. CDK4/6 inhibiitori kasutamist tuleb Etcamahiga ravi alustamise ajal jätkata samas annuses nagu *ESR1*-mutatsiooni tuvastamise ajal.

Soovitav annustamisteave on toodud CDK4/6 inhibiitori või luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (*luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH) agonisti või antagonist ravimi omaduste kokkuvõttes. Kui ravi CDK4/6 inhibiitoriga lõpetatakse alaliselt, tuleb lõpetada ka Etcamahi kasutamine.

Ravi kestus

Ravi Etcamahiga tuleb jätkata senikaua, kui patsient saab ravist kliinilist kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Vahelejäädud annus

Kui Etcamahi annus jääb võtmata, võib selle võtta kohe 6 tunni jooksul pärast tavapärasest manustamisaega. Pärast rohkem kui 6 tunni möödumist tuleb selle päeva annus jätta võtmata. Etcamahi järgmine annus tuleb võtta tavalisel ajal.

Oksendamine

Oksendamise korral ei tohi lisaannust võtta. Etcamahi järgmine annus tuleb võtta tavalisel ajal.

Jälgimine Etcamahi kasutamisel kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoritega

Etcamahi kasutamisel kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga tuleb EKG-d hinnata enne ravi alustamist, ligikaudu esimese tsükli 8. päeval ja 15. päeval ning järgnevalt vastavalt kliinilisele vajadusele. Seejärel peab kombinatsioonravi aegne jälgimine toimuma vastavalt samaaegselt manustatava CDK4/6 inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttes toodud soovitudele. Kui ravi ajal tekib QTc pikenemine, on soovitatav sagedasem EKG jälgimine.

Lisaks tohib Etcamahi ja ribotsikliibi kombinatsiooni puhul ravi alustada ainult patsientidel, kelle QTcF väärtused on alla 450 ms, ning elektrolüütide analüüs tuleb teha enne kombinatsioonravi alustamist, 15. päeval ja vastavalt kliinilisele vajadusele. Annuse muutmise soovitusel ja muu asjakohane ohutusteave on toodud ribotsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttes.

Annuse kohandamine

Kõrvaltoimete ohjamiseks võib ravi Etcamahiga ajutiselt katkestada ja/või lõpetada vastavalt tabelis 1 toodud annuse muutmise soovitudele.

Tabel 1. Etcamahi annuse muutmise soovitusel

NCI CTCAE (v5.0) kõrvaltoime	Tegevus
Bradükardia ^a sümptomatiline, CTCAE aste ≥ 2	Kaaluda tuleb Etcamahi annustamise katkestamist, hinnates samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis põhjustavad teadaolevalt bradükardiat. Kui vastavat ravimit ei tuvastata, ei tohi Etcamahi manustada kuni bradükardia sümptomite taandumiseni. Kui tuvastatakse bradükardiat põhjustav samaaegselt kasutatav ravim, tuleb kaaluda selle ravimi kasutamise lõpetamist või annuse muutmist kuni bradükardia sümptomite taandumiseni ning seejärel alustada uuesti Etcamahi annustamist. Pärast ravi taas alustamist Etcamahiga tuleb kaaluda südame löögisageduse uuesti hindamist järgmisel visiidil või vastavalt kliinilisele vajadusele. Püsiva sümptomatilise bradükardia korral tuleb ravi Etcamahiga alaliselt lõpetada.
Nägemisega seotud toimed ^b CTCAE aste ≥ 2 /piiratud instrumentaalsed igapäevatoimingud	Kui nägemisega seotud sümptomid on progresseeruvad, püsivad või segavad instrumentaalseid igapäevatoiminguid, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti konsultatsioonile. Ravi katkestamise otsus peab tuginema kliinilisel hindamisel.

NCI CTCAE (v5.0) kõrvaltoime	Tegevus
3. või suurema astme kõrvaltoime, millel on hinnatavalt põhjuslik seos Etcamahiga	Etcamahi annustamine tuleb katkestada, kuni kõrvaltoime on taandunud CTCAE 2. või väiksema astmeni, seejärel alustada uuesti Etcamahi annustamist. Korduvate 3. või suurema astme kõrvaltoimete korral tuleb kaaluda Etcamahi kasutamise alalist lõpetamist.

ADL = igapäevatoimingud (*activities of daily living*); AE = kõrvaltoime (*Adverse Event*);
CTCAE = kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); NCI = Riiklik Vähiinstituut (National Cancer Institute).

a. Bradükardia hõlmab bradükardiat ja siinusbradükardiat.

b. Nägemisega seotud toimed hõlmavad fotopsiat, ähmast nägemist, nägemishäireid, kahelinägemist ja fotofoobiat MedDRA organsüsteemi klassis „Silma kahjustused“ ning palinopsiat MedDRA organsüsteemi klassis „Närvisüsteemi häired“.

Kamisesrandi manustamisel koos abematsikliibi või palbotsikliibiga kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet ei täheldatud. 75 mg kamisesrandi manustamisel koos ribotsikliibiga suurenes kamisesrandi ekspositsioon väärtusteni, mis olid võrreldavad 150 mg monoterapia annuse kasutamisel täheldatud väärtustega (vt lõik 4.9).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja kamisesrandi annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja kamisesrandi annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei soovitata Etcamahi kasutada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (NCI kriteeriumid) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja kamisesrandi annust kohandada. Ettevaatusabinõuna tuleb mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel kamisesrandi kasutamist vältida. Kerge maksakahjustusega patsientidel on lubatud kamisesrandi kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Kamisesrandi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablett tuleb neelata tervelt koos veega ja seda võib võtta koos toiduga või ilma, iga päev ligikaudu samal kellaajal. Etcamahi ei tohi manustada, kui tablett on purunenud, mõranenud või muul viisil mitteintaktne. Tabletti ei tohi närida, purustada, lahustada ega poolitada, sest selliseid manustamisviise ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

4.3 Vastunäidustused

Imetamine (vt lõik 4.6).

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bradükardia teke kasutamisel koos ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad QTc pikenemise riski

Kombinatsioonravi puhul kamisestrandi ja CDK4/6 inhibiitoriga on teatatud bradükardiast ja QTc pikenemisest (vt lõik 4.8). Kamisestrandi kasutamisel kombinatsioonis ribotsikliibiga täheldati ühel bradükardia ja QTc pikenemisega patsiendil mittefataalse *torsades de pointes*'i teket. Arvestades sellega, et bradükardia võib võimaliku QTc pikenemise kontekstis arütmia tekkeriski suurendada, peab rakendama ettevaatust kamisestrandi manustamisel koos ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad QTc pikenemist (nt ribotsikliib). Lugege jälgimise soovitusi (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kamisestrant metaboliseeritakse maksas. Maksafunktsiooni häirega patsientidel on oodata kamisestrandi ekspositsiooni suurenemist. Ettevaatusabinõuna tuleb mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel kamisestrandi kasutamist vältida. Kerge maksakahjustusega patsientidel on lubatud kamisestranti kasutada. Kerge (NCI kriteeriumid) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja kamisestrandi annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kamisestrant on CYP3A4/5 ja CYP2B6 pöörduv inhibiitor ning põhjustab ravimtransporterite P-gp, BCRP ja OATP1B1 inhibeerimist. Kamisestrant on tugev aegsõltuv CYP2C9 ja CYP2C19 pöördumatu inhibiitor. Kamisestrant on CYP3A4/5 ja P-gp substraat.

Teiste ravimite toime kamisestrandile

CYP3A4/5 indutseerijad

Manustamisel koos mõõdukate ja tugevate CYP3A4/5 indutseerijatega on oodata kamisestrandi ekspositsiooni vähenemist. Kliiniliselt viis kamisestrandi 75 mg üksikannuse samaaegne suukaudne manustamine koos tugeva CYP3A4/5 indutseerija karbamasepiini korduvannustega kamisestrandi geomeetriliste keskmiste suheteni C_{max} -i ja AUC puhul vastavalt 0,41 [90% CI: 0,37; 0,46] ja 0,29 [90% CI: 0,28; 0,32]. Kamisestrandi ja tugeva CYP3A4/5 indutseerija (sealhulgas, kuid mitte ainult: karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin ja liht-naistepuna) koosmanustamist tuleb vältida. Kaaluda tuleb mõne teise ravimi kasutamist, mille CYP3A4/5 indutseeriv toime on nõrk või puudub.

Kamisestrandi manustamisel koos ribotsikliibi pluss mõõduka CYP3A4/5 indutseerijaga (sealhulgas, kuid mitte ainult: bosentaan, naftsilliin, modafiniil ja fenobarbitaal) ei ole vaja kamisestrandi annust kohandada. Kamisestrandi manustamisel koos abematsikliibi või palbotsikliibiga tuleb mõõdukate CYP3A4/5 indutseerijate kasutamist vältida ja minna üle alternatiivsele samaaegselt manustatavale ravimpreparaadile (vt lõik 5.2).

CYP3A4/5 inhibiitorid

Kliinilises uuringus suurenesid tugeva CYP3A4/5 inhibiitori itrakonasooli samaaegsel kasutamisel kamisestrandi geomeetiline keskmine C_{max} ja AUC_{inf} vastavalt 1,37 ja 1,90 korda. Kamisestrandi kasutamist kombinatsioonis ribotsikliibiga tuleb vältida patsientidel, kes võtavad tugevaid CYP3A4/5 inhibiitoreid. Lisaks peab rakendama ettevaatust kamisestrandi ja ribotsikliibi kasutamisel kombinatsioonis nõrkade (nt klooroksasoon ja fosaprepitant) ning mõõdukate (nt aprepitant ja diltiaseem) CYP3A4/5 inhibiitoritega.

Kamisestrandi toime teistele ravimitele

CYP2C9 ja CYP2C19 substraadid

In vitro andmed koos mehhanistliku staatilise modelleerimisega näitavad, et kamisestrant on nii CYP2C9 kui ka CYP2C19 tugev pöördumatu aegsõltuv inhibiitor. See tähendab, et inhibeerimine on pöördumatu ja funktsionaalsuse taastamiseks tuleb need ensüümid uuesti sünteesida. Seetõttu on kamisestrandi toimel oodata CYP2C9 ja/või CYP2C19 substraatideks olevate ravimite ekspositsiooni suurenemist. *In vivo* kliinilised andmed puuduvad. Ravimite, mis on CYP2C9 ja/või CYP2C19 tundlikud substraadid (sealhulgas, kuid mitte ainult: klobasaam, omeprasool, pantoprasool ja proguaanil) või kitsa terapeutilise indeksiga substraadid (sealhulgas, kuid mitte ainult: fenütoin ja varfariin), kasutamine tuleb lõpetada vähemalt 2 nädalat enne Etcamahi esimest annust ja neid ei tohi kasutada vähemalt 2 nädalat pärast Etcamahi viimast annust.

Kamisestrandi ja CYP2C9 (sealhulgas, kuid mitte ainult: flurbiprofeen, siponimood ja gliburiid) ja/või CYP2C19 (sealhulgas, kuid mitte ainult: esomeprasool, vorikonasool ja lansoprasool) mõõdukalt tundlike substraatide koosmanustamist võib lubada ettevaatusega, kuid võimalusel tuleks kaaluda teiste ravimite kasutamist.

CYP3A4/5 substraadid

Kliinilises uuringus suurenes kamisestrandi samaaegsel manustamisel tundliku CYP3A4/5 substraadi midasolaami geomeetriline keskmine C_{max} 1,50 korda ja AUC 1,99 korda, seetõttu on kamisestrant nõrk CYP3A4/5 inhibiitor. Kamisestranti tuleb ettevaatusega kasutada koos tundlike CYP3A4/5 substraatidega (sealhulgas, kuid mitte ainult: budesoniid, buspiroon, dronedaroon, ivabradiin, lurasidoon, midasolaam, kvetiapiin, sildenafiliil ja simvastatiin). Kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4/5 substraatide (nt alfentaniil ja fentanüül) annus võib vajada kohandamist ning vajalik on hoolikas jälgimine.

OATP1B1 tundlikud substraadid

In vitro andmed näitavad, et kamisestrant on OATP1B1 inhibiitor. Seetõttu võib kamisestrandi toimel suurened OATP1B1 substraatideks olevate ravimite (sealhulgas, kuid mitte ainult gliburiid ja lovastatiin) ekspositsioon. *In vivo* kliinilised andmed puuduvad. Hoiduda tuleb ravimitest, millel on kitsas terapeutiline indeks ja mis on OATP1B1 tundlikud substraadid. Ravimid, mis on OATP1B1 tundlikud substraadid, on lubatud, kuid rakendada tuleb ettevaatust ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimalike ravimkoostoimete suhtes.

BCRP tundlikud substraadid

In vitro andmed näitavad, et kamisestrant on rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) inhibiitor. Seetõttu võib kamisestrandi toimel suurened BCRP substraatideks olevate ravimite ekspositsioon. *In vivo* kliinilised andmed puuduvad. Ravimid, mis on BCRP tundlikud substraadid (nt rosuvastatiin, sulfasalasiin ja sofosbuvüür), on lubatud, kuid rakendada tuleb ettevaatust ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimalike ravimkoostoimete suhtes. Hoiduda tuleb ravimitest, millel on kitsas terapeutiline indeks ja mis on BCRP tundlikud substraadid.

P-gp tundlikud substraadid

In vitro andmed näitavad, et kamisestrant on P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor. Seetõttu võib kamisestrandi toimel suurened P-gp substraatideks olevate ravimite (sealhulgas, kuid mitte ainult: edoksabaan, digoksiin, feksofenadiin ja dabigatraaneteksilat) ekspositsioon. *In vivo* kliinilised andmed puuduvad. Hoiduda tuleb ravimitest, millel on kitsas terapeutiline indeks ja mis on P-gp tundlikud substraadid. Ravimid, mis on P-gp tundlikud substraadid, on lubatud, kuid rakendada tuleb ettevaatust ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimalike ravimkoostoimete suhtes.

CYP2B6 tundlikud substraadid

In vitro andmed näitavad, et kamisestrant on tsütokroom P450 2B6 (CYP2B6) inhibiitor. Seetõttu võib kamisestrandi toimel suurened CYP2B6 substraatideks olevate ravimite ekspositsioon. *In vivo* kliinilised andmed puuduvad. Hoiduda tuleb ravimitest, mis on CYP2B6 tundlikud substraadid (sealhulgas, kuid mitte ainult: bupropioon, nevirapiin, ketamiin ja tsüklofosfamiid). Kõik teised

CYP2B6 substraadid on lubatud, kuid rakendada tuleb ettevaatust ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimalike ravimkoostoimete suhtes.

Teadaolevalt QT-intervalli pikendavad ravimid

Kamisestrandi kasutamist kombinatsioonis ribotsikliibiga on kliiniliselt uuritud; kamisestrandi ja ribotsikliibi kombinatsiooni kasutamisel täheldati ühel bradükardia ja QTc pikenemisega patsiendil mittefataalse *torsades de pointes*'i teket. Soovitatav on patsiente kliiniliselt jälgida ja kohandada annuseid vastavalt ribotsikliibi heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatule. Vältida tuleb koosmanustamist ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli pikenemist ja/või millega kaasneb teadaolev risk *torsades de pointes*'i tekkeks (nt tsiprofloksatsiin, levofloksatsiin, ondansetron, esetsitalopraam, venlafaksiin, flukonasool, klorokviin, halofantriin, klaritromütsiin, asitromütsiin, haloperidool, metadoon, moksifloksatsiin, bepridiil ja pimosiid). Kui samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleb vastavalt kliinilisele vajadusele teha EKG-d (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Toimemehhanismi ja prekliiniliste andmete põhjal võib kamisestrant rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust. Rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada, et nad hoiduksid kamisestrandi saamise ajal rasestumisest. Enne ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelistele naistele teha rasedustest, mis peab andma negatiivse vastuse, ning ravi jooksul tuleb kaaluda korduvate rasedustestide tegemist.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised ja mehed, kelle partnerid on rasestumisvõimelised naised, peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal kamisestrandiga ja järgmiste ajavahemike jooksul pärast ravi lõppu: naised vähemalt 4 nädalat ja mehed 1 nädal.

Rasedus

Kamisestrandi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas embrüoletaalsust ja düstookiat (vt lõik 5.3). Loomadelt saadud andmete ja ravimi toimemehhanismi põhjal ei tohi kamisestranti kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi kamisestrandiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas kamisestrant või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomadelt saadud andmete põhjal (vt lõik 5.3) ei saa välistada riski rinnapiimaga toidetavale lapsele. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada enne ravi alustamist kamisestrandiga ja seda ei tohi uuesti alustada enne 4 nädala möödumist viimasest annusest (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Puuduvad andmed kamisestrandi toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsete tulemused on näidanud, et kamisestrandil on märkimisväärne toime isas- ja emasloomade reproduktiivorganitele hiirtel, rottidel ja koertel ning funktsionaalne toime isas- ja emasloomade fertiilsusele rottidel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Etcamah kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, sest see kombinatsioon võib põhjustada väsimust ja pearinglust (vt lõik 4.8). Etcamah võib põhjustada mööduvaid perifeerse nägemise häireid, peamiselt fotopsiat, mis ei mõjuta või mõjutab

ebaoluliselt autojuhtimise võimet. Kuid patsientidele, kellel esinevad nimetatud sümptomid, tuleb soovitada, et nad rakendaksid autojuhtimisel või masinatega töötamisel ettevaatust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Etcamahi ohutusprofiili kokkuvõtte põhineb III faasi (SERENA-6) ja I faasi (SERENA-1) uuringutes Etcamahi ja CDK4/6 inhibiitori kombinatsiooniga ravitud 263 patsiendilt saadud koondandmetel.

Etcamahi ja CDK4/6 inhibiitori kombinatsiooni kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 15\%$) olid neutropeenia (59,7%), nägemisega seotud toimed (40,7%), infektsioonid (38,4%), kõhulahtisus (21,3%), iiveldus (21,3%), aneemia (21,3%), väsimus (20,5%), bradükardia (19,8%) ja leukopeenia (15,6%). Nendest Etcamahi puhul tuvastatud kõrvaltoimed olid nägemisega seotud toimed (40,7%) ja bradükardia (19,8%).

Etcamahi ja CDK4/6 inhibiitori kombinatsiooni sagedad 3. või 4. astme kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) olid neutropeenia (46,4%), leukopeenia (9,1%), aneemia (3,4%), infektsioonid (3,4%) jaalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,3%).

Etcamahi kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga saanud patsientidel teatatud sagedad tõsised kõrvaltoimed ($\geq 1\%$) olid infektsioonid (3,4%) ja pürekia (1,1%).

Etcamahi ja CDK4/6 inhibiitori kombinatsiooni saanud patsientidel olid Etcamahiga ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed neutropeenia (0,4%) ja QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil (0,4%).

Etcamahi kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga saanud patsientidel olid kõige sagedamad Etcamahi annuse muutmiseni viinud kõrvaltoimed ($\geq 2\%$) infektsioonid (6,8%), neutropeenia (6,5%), bradükardia (4,2%), QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil (3,4%), kõhulahtisus (2,3%), oksendamine (2,3%) ja nägemisega seotud toimed (2,3%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Etcamahi ja CDK4/6 inhibiitorite kombinatsiooni kuuluva Etcamahi puhul tuvastatud kõrvaltoimed on nägemisega seotud toimed ja bradükardia. Tabelis 2 on koos vastava esinemissagedusega loetletud ka kõrvaltoimed, mis tuvastati Etcamahi ja CDK4/6 inhibiitorite kombinatsiooni kohta Etcamahi ja CDK4/6 inhibiitori kombinatsiooni koondandmestikus ($n = 263$).

Uuringus SERENA-6 oli Etcamahi ja CDK4/6 inhibiitori kombinatsiooni kasutamiskestuse mediaan 15,54 kuud ning aromataasi inhibiitori (AI) ja CDK4/6 inhibiitori kombinatsiooni puhul 7,36 kuud.

Kliinilistest uuringutest saadud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõrvaltoimete üldistel esinemissagedustel, kus teatud osal kõrvaltoime juhtudest võib olla muid põhjuseid peale ravimi, näiteks haigus, teine ravim või mitteseotud põhjused.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja MedDRA rühmitatud termini väheneva esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Etcamahi ja CDK4/6 inhibiitori kombinatsiooni kasutamisel teatatud kõrvaltoimed (n = 263) ^a

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	Kõigi astmete kategooria	3. või 4. astme kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid ^{d,e,f,g}	Väga sage	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia ^{e,f,g,h}	Väga sage	Väga sage
	Aneemia ^{e,f,g,i}	Väga sage	Sage
	Leukopeenia ^{e,f,g,j}	Väga sage	Sage
	Trombotsütopeenia ^{e,f,g,k}	Väga sage	Sage
	Lümfopeenia ^{f,g}	Sage	Aeg-ajalt
	Febriilne neutropeenia ^{e,f,g}	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine ^{e,f,g}	Sage	Aeg-ajalt
	Hüpokaleemia ^g	Sage	Sage
	Hüpofosfateemia ^g	Sage	Aeg-ajalt
	Hüpokaltseemia ^g	Sage	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pearinglus ^{f,g}	Väga sage	Aeg-ajalt
	Peavalu ^{f,g}	Väga sage	Aeg-ajalt
	Düsgeusia ^{e,f}	Sage	Aeg-ajalt
	Sünkoop ^g	Sage	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Nägemisega seotud toimed ^b	Väga sage	Aeg-ajalt
	Kuivsilmsus ^{e,g}	Väga sage	-
Südame häired	Bradükardia ^c	Väga sage	-
	<i>Torsades de pointes</i> ^{e,f}	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Süvaveenitromboos ^{e,f}	Sage	Aeg-ajalt
	Emboolia ^e	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha ^g	Väga sage	-
	Hingeldus ^g	Sage	Aeg-ajalt
	Kopsuarteri trombemboolia ^{e,f}	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	Kõigi astmete kategooria	3. või 4. astme kategooria
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^{e,f,g}	Väga sage	Sage
	Iiveldus ^{e,f,g}	Väga sage	Aeg-ajalt
	Oksendamine ^{e,f,g}	Väga sage	Aeg-ajalt
	Kõhukinnisus ^g	Sage	-
	Kõhuvalu ^g	Sage	Sage
	Stomatiit ^{e,f,g}	Sage	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus ^{f,g}	Sage	-
	Alopeetsia ^{e,f,g}	Sage	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu ^g	Väga sage	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^{e,f,g}	Väga sage	Sage
	Asteenia ^{e,g}	Väga sage	Aeg-ajalt
	Püreeksia ^{e,f,g}	Sage	Aeg-ajalt
Uuringud	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^{e,f,g}	Sage	Aeg-ajalt
	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^{e,f,g}	Sage	Sage
	Vere kreatiniinisalduse suurenemine ^{e,g}	Sage	-
	Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine	Sage	Sage

- a. Raskusastmed on määratud vastavalt Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) versioonile 5.0.
- b. Nägemisega seotud toimed hõlmavad fotopsiat, ähmast nägemist, nägemishäireid, kahelinägemist ja fotofoobiat MedDRA organsüsteemi klassis „Silma kahjustused“ ning palinopsiat MedDRA organsüsteemi klassis „Närvisüsteemi häired“. Lisaks kamisestrandile on ähmane nägemine palbotsikliibi kõrvaltoime ja fotopsia abematsikliibi kõrvaltoime.
- c. Bradükardia hõlmab bradükardiat ja siinusbradükardiat.
- d. Kõik organsüsteemi klassi „Infektsioonid ja infestatsioonid“ kuuluvad eelisterminid.
- e. Kamisestrandi ja palbotsikliibi kombinatsiooni kõrvaltoime.
- f. Kamisestrandi ja abematsikliibi kombinatsiooni kõrvaltoime.
- g. Kamisestrandi ja ribotsikliibi kombinatsiooni kõrvaltoime.
- h. Neutropeeniat hõlmab neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemist.
- i. Aneemia hõlmab aneemiat, makrotsütaarset aneemiat ja rauavaegusaneemiat.
- j. Leukopeenia hõlmab leukopeeniat ja vere valgeliblede arvu vähenemist.
- k. Trombotsütopeeniat hõlmab trombotsütopeeniat ja trombotsüütide arvu vähenemist.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Bradükardia

19,8% patsientide seas, kellel teatati bradükardiast, kirjeldati 85%-l seda asümptomaatilise CTCAE 1. astme bradükardiana, samal ajal kui ülejäänud 15%-l kirjeldati seda 2. astme kõrvaltoimena. Bradükardia puhul esines aegsõltuv avaldumine, kus südame löögisageduse järk-järguline aeglustumine võib saavutada stabiilse madalaima taseme ligikaudu 14 päevaga ja mis ravi lõpetamise järgselt üldjuhul taandub sarnase aja jooksul.

Ravimist tingitud QTc pikendamise olemasolu korral võib bradükardia suurendada arütmia tekkeriski. Etcamahi ja CDK4/6 inhibiitori kombinatsiooni kasutamisel on QTc pikendamise tekkest kõrvaltoimena teatatud 18 patsiendil (6,8%) (vt tabel 2). Nendest 14-l esines 1. või 2. astme kõrvaltoime, kolmel 3. astme kõrvaltoime ja *torsades de pointes*'i (4. aste) teket täheldati bradükardia ja QTc pikemisega patsiendil kamisestranti ja ribotsikliibi kombinatsiooni kasutamisel I faasi uuringus. 3. ja 4. astme juhud ilmnesid kombinatsioonis ribotsikliibiga. Soovitav on täiendav jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Nägemisega seotud toimed

40,7% nägemisega seotud toimetega patsientide seas esinesid enamikul (92,5%) CTCAE 1. astme kõrvaltoimed, samal ajal kui 6,5%-l patsientidest tekkisid CTCAE 2. astme kõrvaltoimed ja 0,9%-l CTCAE 3. astme kõrvaltoime (fotopsia). Kõige sagedam nägemisega seotud toime oli fotopsia (24,0%). Esimese nägemisega seotud toime avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 9 päeva. Nägemisega seotud kõrvaltoimed olid tüüpiliselt vahelduvad, lühiajalise kestusega ning ei esinenud kogu päeva vältel. Patsientidel ei kirjeldatud aja jooksul nägemisega seotud toimete süvenemist. Nägemisega seotud toimetega patsientide oftalmoloogilisel uurimisel ei ilmnenud Etcamahist tingitud struktuurseid muutusi silmas või kliiniliselt olulisi nägemisteravuse muutusi (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Etcamahi üleannustamise korral spetsiifiline ravi puudub. I faasi uuringutes, kus patsiendid said monoterapia annusena kuni 450 mg ööpäevas, maksimaalset talutavat annust (*Maximum Tolerated Dose*, MTD) ei saavutatud. Patsientidel, kes said ravi Etcamahiga 150 mg üks kord ööpäevas, oli ohutusprofiil kooskõlas Etcamahi soovitatava annuse 75 mg üks kord ööpäevas manustamisel tõestatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8). Üleannustamise kahtluse korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida ja vajadusel kasutada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, antiöstrogeenid, ATC-kood: L02BA05

Toimemehhanism

Kamisestrant on suukaudne selektiivne östrogeenireseptorite lagundaja (*selective estrogen receptor degrader*, SERD) ja östrogeenireseptorite (*estrogen receptor*, ER) antagonist.

Kamisestrant seondub ER α ligandi seondumisdomeeniga, antagoniseerides nii metsiktüüpi *ESR1* kui ka muteerunud *ESR1* poolt kodeeritud ER α aktiivsust ning kutsudes esile ER α proteasoomist sõltuva lagunemise ilma ER α agoniseerimata.

Südame elektrofüsioloogia

Kamisestrandi monoterapia 75 mg kuni 300 mg ööpäevaste annustega kaasneva võimaliku QTc-intervalli pikenemise ekspositsiooni ja ravivastuse analüüsi hinnati 30 patsiendil. Kamisestrandi 75 mg ööpäevase annuse manustamise järgselt oli prognoositud ravimiga seotud keskmine QTc-intervalli pikenemine 2,99 ms (95% CI: (-0,75; 6,73) tasakaaluseisundi keskmise C_{max}-i puhul ülempiiriga 6,09 ms (90% CI). Kamisestrandi soovitatava 75 mg annuse manustamisel ei täheldatud QTc-intervalli keskmist pikenemist > 10 ms.

Kliiniline efektiivsus

ER-positiivne, HER2-negatiivne lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk

SERENA-6

SERENA-6 oli randomiseeritud topeltpime ringlevast kasvaja DNA-st (*circulating tumour DNA*, ctDNA) juhitud uuring, mis hindas Etcamahi pluss CDK4/6 inhibiitorile (palbotsikliib, ribotsikliib või abematsikliib) ülemineku efektiivsust ja ohutust võrreldes AI (letrosool või anastrosool) pluss CDK4/6 inhibiitoriga ravi jätkamisega ER-positiivse/HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga täiskasvanud pre-/peri-/postmenopausis naistel ja meestel, kellel oli tuvastatav *ESR1*-mutatsioon, mida hinnati ctDNA testimisel, ja puudus haiguse progressioon esmavaliku ravi ajal AI pluss CDK4/6 inhibiitoriga. Kõik patsiendid pidid sel hetkel saama ja olema ≥ 6 kuu jooksul saanud ravi AI pluss CDK4/6 inhibiitoriga esialgse endokriinravina ning neil pidid uurija hinnangu põhjal puuduma haiguse progressiooni ilmingud. Patsiendid võisid olla saanud ühte eelnevat keemiaravi enne AI pluss CDK4/6 inhibiitoriga ravi alustamist. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ECOG > 1, esines laialt levinud sümptomaatiline metastaatiline vistseraalne haigus, tekkis varajane progressioon CDK4/6 inhibiitori kasutamise ajal, esines raske ja ravile allumatu kaasuv südamehaigus, raske maksakahjustus ja/või QTc pikenemine (määratleti kui pikenemist > 480 ms kombinatsioonravi puhul palbotsikliibi või abematsikliibiga või ≥ 450 ms kombinatsioonravi puhul ribotsikliibiga). *ESR1*-mutatsiooni staatus määrati kindlaks prospektiivselt plasmast saadud ringleva kasvaja DNA (ctDNA) testimise teel, kasutades Guardant 360 CDx analüüsi. Uuringusse kaasamiseks olid sobivad *ESR1* mutatsioonid, mis põhjustavad näidatud aminohapete muutusi: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Guardant 360 analüüsi tulemuste põhjal olid kõige sagedamad *ESR1* alteratsioonid aminohapete variandid D538G, Y537S ja Y537N, mis tuvastati vastavalt 44,6%-l, 38,9%-l ja 18,5%-l sobiva *ESR1*-mutatsiooniga patsientidest.

Kokku 315 patsienti randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama kas Etcamahi (n = 157, 75 mg üks kord ööpäevas) pluss CDK4/6 inhibiitorit ja AI platseebot või jätkama ravi AI pluss CDK4/6 inhibiitori ja Etcamahi platseeboga (n = 158). Palbotsikliibi saavate randomiseeritud patsientide koguprotsent oli 75,6%, ribotsikliibi puhul 14,9% ja abematsikliibi puhul 9,5%. CDK4/6 inhibiitori ja selle annuse valik jäi randomiseerimise ajal samaks mõlemas rühmas. Randomiseerimine stratifitseeriti haiguse paikme (vistseraalne haigus vs. mittevistseraalne haigus), *ESR1*-mutatsiooni tuvastamise (esimene test vs. järgnevad ctDNA testid), AI pluss CDK4/6 inhibiitori kasutamise algusest kuni randomiseerimiseni kulunud aja (< 18 kuud vs. ≥ 18 kuud) ja CDK4/6 inhibiitori tüübi (palbotsikliib vs. ribotsikliib vs. abematsikliib) järgi. Samaaegset LHRH agonisti saavad pre-/perimenopausis naispatsiendid ja meespatsiendid jätkasid selle saamist pärast randomiseerimist. Ravi Etcamahiga jätkus kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS), hinnatuna uurija poolt RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral) v1.1 alusel. Põhilised teised tulemusnäitajad olid aeg randomiseerimisest kuni teise progressiooni või surmani (PFS2) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Demograafilised andmed ja ravieelsed tunnused olid rühmade vahel hästi tasakaalustatud. 315 patsiendi seas oli vanuse mediaan 61,0 aastat (vahemik 29,0 kuni 89,0 aastat ning 36,8% olid üle 65-aastased); naised 99,0%; mehed 1,0%; euroopiide 63,2%, asiata 23,2%, mustanahalisi 1,9% ja teisi rase 1,0%. ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor oli 0 (65,1%) või 1 (33,0%); 79,4% olid postmenopausis naised ja 20,6% pre-/perimenopausis naised või mehed.

Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 3 ja joonisel 1.

Tabel 3. Efektiivsustulemused uuringus SERENA-6 (kolmanda andmelõike kuupäev: 2. jaanuar 2026)

	Etcamah pluss CDK4/6 inhibiitor (n = 157)	AI pluss CDK4/6 inhibiitor (n = 158)
Progressioonivaba elulemus (PFS) uurija hinnangu alusel		
Juhtude arv ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Mediaan kuudes ^b (95% CI)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Riskitiheduste suhe ^c (95% CI)	0,45 (0,34; 0,59)	
p-väärtus ^d	< 0,00001	
Üldine elulemus (OS) (andmete küpsus 30%)		
Juhtude arv (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Mediaan kuudes ^b (95% CI)	41,20 (35,48; NC)	40,21 (36,50; 43,27)
Riskitiheduste suhe ^c	0,87 (0,57; 1,30)	

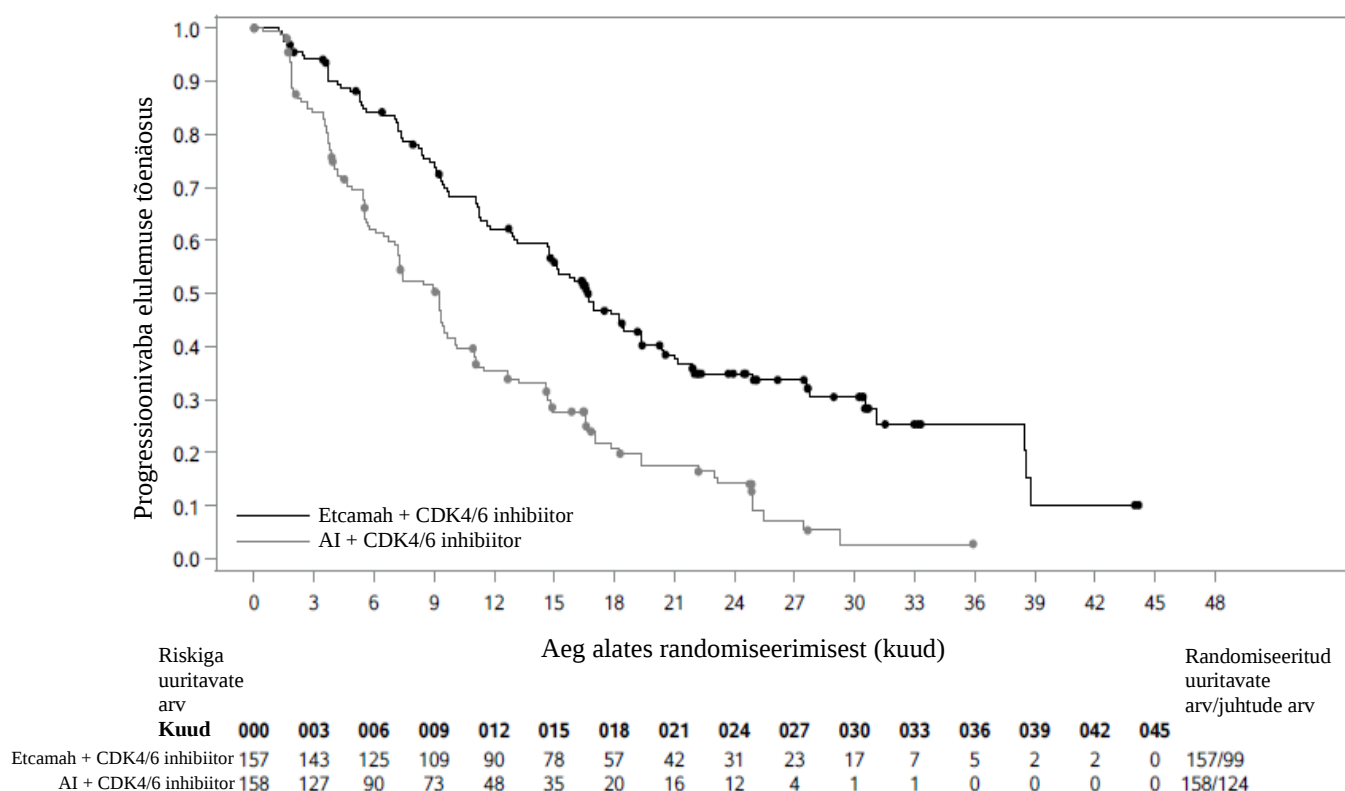
a. Sisaldab progressiooni juhtusid, mis ilmned kahe visiidi jooksul pärast viimast hinnatavat uurimist.

b. Kalkulatsioon põhineb Kaplani-Meieri meetodil.

c. Riskitiheduste suhe < 1 soosib Etcamahi pluss CDK4/6 inhibiitori ravirühma.

d. p-väärtus < 0,00001 saavutati esimesel andmete kogumise kuupäeval (28. november 2024).

Joonis 1. Uurija hinnangul põhineva progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad uuringus SERENA-6



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Etcamahiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnavähi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kamisestrandi farmakokineetilisi näitajaid on iseloomustatud tervetel isikutel ja rinnavähiga patsientidel. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal iseloomustavad kamisestrandi 75 mg annuse farmakokineetikat näiv plasma kliirens 69,1 l/h, tasakaalukontsentratsioonil näiv jaotusruumala (V_{ss}/F) 26,97 l/kg ja terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 23 tundi. Kamisestrandi 75 mg annuse suukaudne biosaadavus on 43% ja tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 5. päevaks pärast üks kord ööpäevas annustamist.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist kamisestrant imendub, saavutades mediaanse maksimaalse plasmakontsentratsiooni ligikaudu 2...4 tundi pärast annustamist.

Toidu mõju

Sarnaseid ekspositsiooni väärtusi täheldati pärast manustamist koos suure rasvasisaldusega einega või pärast üleöö söömata olekut, mis toetab kamisestrandi manustamist koos toiduga või ilma. Pärast rasvarikast einet oli täis ja tühja kõhu C_{max} -i ja AUC geomeetriline keskmine suhe (90% CI) vastavalt 106,2% (90% CI: 94,3%; 119,7%) ja 109,8% (90% CI: 104,4%; 115,5%).

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal jaotub kamisestrandi kudedesse ja selle näiv perifeerne jaotusruumala on 8,69 l/kg. Kamisestrandi näiv jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil on 26,97 l/kg.

Kamisestrandi seonduvus plasmavalkudega on 75,3% (24,7% vaba). Puuduvad tõendid kontsentratsioonist sõltuva plasmavalkudega seondumise kohta. Vere- ja plasmakontsentratsiooni suhe on 0,99.

Biotransformatsioon

In vitro hepatotsüütide uuringutest saadud tulemused metabolismi kohta viitavad sellele, et lisaks otsesele N-glükuronidatsioonile läbib kamisestrandi mitu oksüdatsiooni reaktsiooni ja ravim metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4/5 ja UGT1A4 vahendusel. Kamisestrandi metaboliidid inimestel tuvastati ja kvantifitseeriti farmakokineetilistes proovides, mis saadi tervetelt naissoost vabatahtlikelt, kellele manustati [¹⁴C]-kamisestrandi 75 mg suukaudne üksikannus (0,67 MBq). Peamised ravimiga seotud ringlevad materjalid olid kamisestrandi N-glükuronidkonjugaat, happelise metaboliidi N-glükuronid ja kamisestrandi, mis moodustasid 20,1%, 11,2% ja 13,6% ringlevast radioaktiivsusest plasmas. Ülejäänud kaheksa vähemtähtsat metaboliiti, millest igatüüpi suhteline sisaldus plasmas oli vähem kui 10% kogu ravimiga seotud materjalist, olid kas oksüdatiivsed metaboliidid või oksüdatiivsete metaboliitide glükuronidid. Aktiivseid metaboliite ei ole tuvastatud.

In vitro: kamisestrandi ei inhibeeri CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2E1 ning on UGT1A1 ja UGT2B7 nõrk ($IC_{50} > 100 \mu M$) inhibiitor. Kamisestrandi ei põhjusta CYP1A2, CYP2D6 ja CYP3A4/5 aegsõltuvat inhibeermist. Kamisestrandil on väike potentsiaal põhjustada CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4/5 indutseermist. Ravimtransporterite puhul ei inhibeeri kamisestrandi OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ja MATE2K ning ei ole BCRP, OATP1B1 või OATP1B3 substraat.

Eritumine

Pärast 75 mg [¹⁴C]-kamisestrandi ühekordset suukaudset manustamist leiti keskmiselt 82% manustatud radioaktiivsusest uriinist või roojast. Keskmise koguradioaktiivsus (65,1%) avastati roojas, mis näitab, et roojaga eritumine oli peamine eritumistee pärast suukaudset manustamist; 16,8% koguradioaktiivsusest leiti uriinist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Kamisestrandi AUC ja C_{max} näitasid suuremat kui annusega proportsionaalset suurenemist annusevahemikus 25 kuni 450 mg.

Patsientide erirühmad

Vanuse, soo, rassi ja kehakaalu mõju

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal ($n = 756$) ei leitud kliiniliselt olulisi seoseid mudeli järgi prognoositud tasakaalukontsentratsioonil ekspositsiooni, tasakaalukontsentratsiooni kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC_{ss}) ja järgmiste kaasmuutujate vahel: ravieelne vanuse mediaan 61 aastat (29...89 aastat) ja rassirühmad. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas ravieelset mediaanset kehakaalu 69,9 kg (34,2...150 kg) ja see mõjutas näivat jaotusruumala (V_2/F), kuid mõju ei olnud kliiniliselt oluline; sellel ei olnud olulist mõju näivale kogu keha kliirensile (CL/F) või AUC_{ss} -le. Vanuse, soo, rassi või kehakaalu alusel ei ole vaja kamisestrandi annust kohandada.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs kasutas pidevat kreatiniini kliirensit. Ravieelne kreatiniini kliirens ($CrCL$) arvutati Cockcrofti-Gaulti valemi alusel, et hinnata neerufunktsiooni mõju kamisestrandi farmakokineetikale; kreatiniini kliirensi mediaan oli 86,2 ml/min (vahemik

22,8...303 ml/min). Analüüs ei näidanud ravieelse kerge ja mõõduka neerukahjustuse kliiniliselt olulist mõju kamisestrandi farmakokineetikale, mis näitab, et kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kamisestrandi kliinilistes uuringutes osales piiratud arvul raske neerukahjustusega patsiente ning ei osalenud ühtegi dialüüsi saavat patsienti ega patsienti, kelle CrCL oli < 15 ml/min. Seetõttu ei ole kindlaks tehtud sobivat kamisestrandi annust raske neerukahjustusega ja dialüüsi saavatele patsientidele (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

75 mg üksikannuse saanud patsientide farmakokineetilise uuringu põhjal oli kamisestrandi ekspositsiooni geomeetriline keskmine C_{max} ja $AUC_{0...INF}$ mõõduka (Childi-Pugh' B) maksakahjustusega patsientidel vastavalt 2,4-kordne ja 2,7-kordne võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Kamisestrandi ekspositsiooni geomeetriline keskmine C_{max} ja $AUC_{0...INF}$ oli raske (Childi-Pugh' C) maksakahjustusega patsientidel vastavalt 3,1-kordne ja 3,8-kordne võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

Kamisestrandi ekspositsioon on suurem kui proportsionaalne annusega ja suureneb aja jooksul kuni tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseni. Kamisestrandi ekspositsiooni suurenemine üksikannusest kuni tasakaalukontsentratsioonini ei ole maksakahjustusega (Child-Pugh) uuritavate kohta teada. Populatsiooni farmakokineetiline modelleerimine ei viidanud kergele maksakahjustusele (NCI) kui kamisestrandi ekspositsiooni olulisele kaasmuutujale. Ettevaatusabinõuna tuleks vältida kamisestrandi kasutamist mõõduka ja raske maksakahjustusega isikutel. Kerge maksakahjustusega patsientidel on lubatud kamisestranti võtta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised uuringud/korduvtoksilisus

Korduvtoksilisuse uuringutes hiirtel, rottidel ja koertel tuvastati reproduktiivtrakt kui sihtorgan, kus histopatoloogilised leiud tekkisid ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid oluliselt väiksemad (emasloomadel) või 2 korda suuremad (isasloomadel) maksimaalse inimesele soovitatava annuse (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) manustamise järgselt inimesel saavutatavast ekspositsioonist. Seotud leiud esinesid neerupealistes (rottidel ja hiirtel) ja hüpofüüsis (hiirtel). Leiud olid hormoonide poolt juhitud, põhinesid kamisestrandi farmakoloogilisel toimel ja ei ole seetõttu olulised postmenopausis naiste või pre- või perimenopausis naiste või meeste puhul, kellele manustatakse LHRH agonisti. Kliiniliselt olulisi leide isasloomade reproduktiivtraktis on kirjeldatud fertiilsuse lõigus.

Makrofaagide agregatsiooni (kops, põrn, tüümus ja mesenteeriumi lümfisõlmed) ja vakuolisatsiooni (maksa sapiteede epiteel) täheldati rotil ja/või hiirel. See leidis kinnitust fosfolipidoosina roti kopsus, oli pöörduv pärast 1-kuulist annustamist, kuid see loeti kahjulikuks leiuks emastel rottidel 6-kuulises uuringus plasma koguekspositsiooni (AUC) puhul, mis oli ligikaudu 60 korda suurem MRHD manustamise järgselt inimesel saavutatavast ekspositsioonist.

Mehhanistlikes uuringutes põhjustas kamisestrant kepikeste bipolaarsete rakkude düsfunktsiooni rottide silma võrkkestas kliiniliselt oluliste ekspositsiooni väärtuste puhul (ligikaudu 5-kordne inimesel saavutatav ekspositsioon MRHD järgselt). Rottidel täheldatud toimed võrkkestale olid pöörduvad ja on kooskõlas inimestel täheldatud mööduvate nägemisega seotud toimetega.

Kardiovaskulaarseid toimeid täheldati erinevatel liikidel (st koertel ja rottidel) ja neid toetasid mehhanistlikud uuringud. Südame löögisageduse aeglustumist, mis oli seotud sinuatriaalsõlme aktiivsuse vähenemisega HCN4 ioonkanalite kaudu, täheldati loomadel ja kinnitati kliiniliselt (vt lõik 4.4). Koertel ja rottidel hõlmasid täiendavad hilistekkelised toimed südameveresoontkonna talitlusele annusest ja ajast sõltuvat diastoolse vererõhu langust, QA-intervalli ja PR-intervalli lühenemist koos pulsirõhu tõusu, QT/QTc-intervalli pikenemise ja vasaku vatsakese parameetrite ($dP/dt+$ ja $dP/dt-$) suurenemisega. Koertel hinnatud QTc pikenemine püsis vähemalt 3 päeva kuni

4 nädalat. QTc pikenemine oli teadmata mehhanismiga, ei sõltunud südame löögisagedusest ega olnud seotud hERG inhibeerimisega ning seda täheldati maksimaalse seondumata plasmakontsentratsiooni puhul, mis oli ≥ 4 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist MRHD järgselt. Täiendavaid kodade enneaegseid komplekse (*atrial premature complexes*, APCd) täheldati ühel telemeetria ja ühel toksikoloogia uuringu koeral, kellel oli maksimaalne seondumata ravimi plasmakontsentratsioon vastavalt 12 korda ja 33 korda suurem inimese MRHD-st. Kardiomiopaatiat täheldati emastel rottidel pärast ravimi manustamist 6 kuu jooksul plasma koguekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid ≥ 11 korda suuremad inimesel saavutatavast AUC ekspositsioonist MRHD järgselt.

Koortel viis kamisestrandi manustamine koos atropiiniga atropiini ekspositsiooni olulise suurenemiseni plasmas ja ajus, mis arvati olevat tekkinud atropiini metabolismi inhibeerimisest ja mis on seetõttu tõenäoliselt spetsiifiline koortele.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Kamisestrandi oli negatiivne *in vitro* Ames ja mikrotuumade testides ning *in vivo* mikrotuumade uuringus. Pikemaajalistes korduvannuste uuringutes täheldatud leiud munasarjades hõlmasid hüperplaasiat plasma koguekspositsiooni (AUC) puhul, mis oli ≥ 2 korda (roti granuloosrakud) ja 52 korda (koera suguväädi strooma) suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist MRHD järgselt, ja healoomulisi granuloosrakulisi kasvajaid plasma koguekspositsiooni (AUC) puhul, mis oli ligikaudu 60 korda (rottidel) ja 3,5 korda (koortel) suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist MRHD järgselt. Interstitsiaalsete (Leydigi) rakkude adenoomi täheldati ühe koera munandis 13-kordse inimesel MRHD järgselt saavutatava ekspositsiooni puhul. Leiud on hormoonide poolt juhitud, põhinevad kamisestrandi farmakoloogilisel toimel ja ei ole seetõttu olulised postmenopausis naiste või pre- või perimenopausis naiste või meeste puhul, kellele manustatakse LHRH agonisti.

Reproduktsoonitoksilisus

Embrüo/loote- / arengutoksilisus

Kamisestrandi manustamine modifitseeritud embrüo/loote arengu uuringus rottidel viis implantatsiooni täieliku puudumiseni emasloomadel, kellel alustati 0,1 mg/kg/ööpäevas annustamist enne implantatsiooni. Kui manustamine piirdus organogeneesi perioodiga, ei avaldanud kamisestrandi toimet embrüo/loote elulemusele või arengule, ent kui manustamine kestis implantatsioonist kuni poegimise ja laktatsioonini, viis kamisestrandi gestatsioonist pikenemise ja düstokia tekkeni ning kõrvalkalleteni järglaste elulemuses ja kasvus. Selles uuringus oli emasloomadel täheldatud ekspositsioon palju väiksem inimesel saavutatavast ekspositsioonist MRHD järgselt.

Fertiilsus

Emaste rottidega läbi viidud fertiilsusuuringus oli kamisestrandid negatiivne mõju innatsükli, paaritumiskäitumisele, fertiilsusele ja varajasele embrüonaalsele elulemusele, mis taandus täielikult pärast 1-kuulist ravivaba perioodi. Toimeid täheldati emasloomadel esinenud ekspositsiooni puhul, mis oli väiksem inimesel saavutatavast ekspositsioonist MRHD järgselt.

Isastel rottidel ja koortel ilmnesisid eesnäärme, seemnepõiekesed ja seemnetorukeste atroofia, munandi seemnetorukeste laienemine ja muutused munandimanuses (sperma vähenemine rottidel ja rakujäädid koortel) alates väikseimast annusest pikemaajalistes uuringutes ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid ≥ 2 korda (rottidel) või $\geq 3,5$ korda (koortel) suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist MRHD järgselt ning need leiud loeti kliiniliselt olulisteks. Isastel rottidel oli pärast 9 nädalat kestnud annustamist väiksem spermatiidide/seemnerakkude arv, suurem seemnerakkude kõrvalkallete protsent, väiksem seemnerakkude liikuvus ning väiksemad paaritumise ja tiinuse määrad, mis näitavad mõju isasloomade fertiilsusele. Toimeid täheldati plasma koguekspositsiooni (AUC) puhul, mis oli ≥ 2 korda suurem 75 mg kliinilise annuse järgselt täheldatavast ekspositsioonist, kuid toimet annust kindlaks ei tehtud. Selles uuringus täheldati implantatsiooni kadu ja elusloodete arvu vähenemist ravi mittesaanud emasloomadel, kes paaritusid ravi saanud isasloomadega, mis viitab isaslooma vahendatud reproduktsoonitoksilisusele plasma koguekspositsiooni (AUC) puhul, mis oli 27 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist MRHD järgselt. Isasloomadel täheldatud fertiilsusleitude pöörduvust ei hinnatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (tüüp 102)
Kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiinium/alumiinium perforatsioonilised üksikannuselised blistrites. 2 blistrit, kummaski 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2046/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Et täiendavalt iseloomustada kamisestrandi pikaajalist efektiivsust kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga (palbotsikliib, ribotsikliib või abematsikliib) ER-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi ravis täiskasvanud patsientidel, kellel on tuvastatud <i>ESR1</i> -mutatsioon ning kelle haigus ei ole progresseerunud esmavaliku endokriinravi ajal kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga, esitab müügiloa hoidja lõpliku üldise elulemuse analüüsi tulemused III faasi randomiseeritud topeltpimedast uuringust SERENA-6.	31. detsember 2028

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ETCAMAH 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
camizestrantum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg kamisestranti.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett
28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2046/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

etcamah 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ETCAMAH 75 mg tabletid
camizestranum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Etcamah 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid kamisestrant

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Etcamah ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Etcamahi võtmist
3. Kuidas Etcamahi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Etcamahi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Etcamah ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Etcamah

Etcamah sisaldab toimeainet kamisestranti. Kamisestrant kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse suukaudseteks selektiivseteks östrogeeniretseptorite lagundajateks (*oral selective oestrogen receptor degrader*, SERD) ja östrogeeniretseptori (*oestrogen receptor*, ER) antagonistideks.

Milleks Etcamahi kasutatakse

Etcamah on vähiravim, mida kasutatakse täiskasvanutel kombinatsioonis ühe teise vähiravimiga, mida nimetatakse CDK4/6 inhibiitoriks (palbotsikliib, ribotsikliib või abematsikliib), et ravida rinnavähki, mis on levinud lähedalasuvatesse piirkondadesse (lokaalselt kaugelearenenud vähk) või teistesse kehaosadesse (metastaatiline vähk). Tähtis on läbi lugeda ka nimetatud teiste ravimite pakendi infoleht. Kui teil on küsimusi nende ravimite kohta, pöörduge oma arsti poole.

Etcamahi võib kasutada üksnes juhul, kui vähirakkude pinnal on retseptorid (sihtmärgid), mida nimetatakse östrogeeniretseptoriteks (ER-positiivne vähk), ning ei ole suures koguses inimese epidermaalse kasvufaktori retseptorit, mida nimetatakse HER2-ks (HER2-negatiivne vähk). Vähirakkudes peab olema ka muutus (mutatsioon) geenis nimega „*ESR1*“, mis on tuvastatud ajal, kui patsient sai antihormoonravi koos CDK4/6 inhibiitoriga vähi esimese ravina, ja vähk ei ole süvenenud. Arst teeb ka testi veendumaks, et Etcamah on teie jaoks õige ravim.

Kui Etcamahi kasutatakse naistel, kes ei ole veel menopausi jõudnud (naised on pre- või perimenopausis), ja meestel, tuleb seda kasutada koos luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (*luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH) agonisti või antagonistiga (ravimid, mis vähendavad hormoonide, näiteks östrogeeni, progesterooni ja testosterooni sisaldust veres).

Kuidas Etcamah toimib

Etcamahis sisalduva toimeaine kamisestrandi toime seisneb rinnavähis leiduvate östrogeeniretseptorite otseses blokeerimises ja hävitamises. Östrogeeniretseptorid on valgud, mis aitavad rinnavähil kasvada ja vähirakkudel paljuneda. Rinnavähis leiduvaid östrogeeniretseptoreid blokeerides ja hävitades aitab Etcamah vähendada vähi kasvu ja levikut.

2. Mida on vaja teada enne Etcamahi võtmist

Etcamahi ei tohi võtta

- kui te imetate;
- kui olete kamisestrandi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Etcamahi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teie südame löögisagedus on aeglustunud;
- kui teil on maksaga seotud probleeme.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele või noorukitele vanuses alla 18 aasta, sest ei ole teada, kui hästi Etcamah selles vanuserühmas toimib või kui ohutu see on.

Muud ravimid ja Etcamah

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on vajalik sellepärast, et Etcamah võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet, samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Etcamahi toimet.

- Järgmised ravimid võivad vähendada Etcamahi efektiivsust, vähendades ravimi sisaldust veres:
 - karbamasepiin (krambiravim);
 - liht-naistepuna (taimne depressiooniravim);
 - rifampitsiin (kasutatakse teatud infektsioonide raviks).
- Fenobarbitaal (krambiravim) ja teised teadaolevad mõõdukad CYP3A4/5 indutseerijad võivad vähendada Etcamahi efektiivsust ja neid tuleb kasutada ettevaatusega. Võimalusel kaalub arst teiste ravimite kasutamist.
- Etcamah võib suurendada mõnede teiste ravimite kõrvaltoimete riski, suurendades nende ravimite sisaldust veres. Nende hulka kuuluvad:
 - omeprasool, pantoprasool (kasutatakse mao ülehappesusega seotud haiguste raviks);
 - varfariin (kasutatakse trombid raviks);
 - fenütoiin (kasutatakse krampihoogude raviks).Kui te võtate mõnda neist ravimitest, lõpetab teie arst ravi vähemalt 2 nädalat enne Etcamahi esimese annuse manustamist ja ei alusta ravi uuesti enne, kui Etcamahi viimase annuse manustamisest on möödas vähemalt 2 nädalat.
- Lansoprasool (kasutatakse mao ülehappesusega seotud haiguste raviks) ja teised teadaolevad mõõdukalt tundlikud CYP2C9 ja/või CYP2C19 substraadid – võib kasutada ettevaatusega. Võimalusel kaalub arst teiste ravimite kasutamist.
- Ravimid, mis on teadaolevalt tundlikud CYP3A4/5 substraadid, näiteks:
 - midasolaam (kasutatakse uinumiseks ja/või ärevuse leevendamiseks) ja simvastatiin (kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks) – tuleb kasutada ettevaatusega;
 - alfentaniil ja fentanüül (valuvaigistavad ravimid) – vajalikuks võib osutuda annuse kohandamine ja arst võib teid nende kasutamise ajal hoolikalt jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes.
- Etcamahi võtmisel koos teatud ravimitega võib suurendada riski südame rütmihäirete tekkeks, mille tagajärjel tekivad südame elektrilise aktiivsuse kõrvalekalded (QT-intervalli pikenemine) ja

torsades de pointes (südame elektrilise aktiivsuse kõrvalekalle, mis põhjustab eluohtlikku rütmihäiret). Nende ravimite hulka kuuluvad:

- tsiprofloksatsiin, levofloksatsiin (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks);
- ondansetron (kasutatakse iivelduse ja oksendamise raviks);
- estsitalopraam, venlafaksiin (kasutatakse depressiooni raviks);
- flukonasool (kasutatakse seennakkuste raviks);
- ribotsikliib (kasutatakse rinnavähi raviks koos Etcamahiga).

Ribotsikliib – Etcamahi võtmist koos ribotsikliibiga on uuritud. Arst jälgib teid nende ravimite kasutamise ajal ja võib vajadusel annuseid kohandada. Lisateavet lugege ribotsikliibi pakendi infolehest.

Mida peate teadma jälgimise kohta Etcamahi ja CDK4/6 inhibiitorite kasutamise ajal

Enne ja pärast ravi alustamist Etcamahi ja CDK4/6 inhibiitoriga kontrollib arst teie südant EKG ja vereanalüüside, sealhulgas vajadusel veresoolade määramise teel. Ravi jooksul jätkab arst teie jälgimist vastavalt vajadusele ja järgib teie poolt võetava CDK4/6 inhibiitori kasutamise juhiseid. Kui tekivad muutused teie südamerütmis, võite vajada sagedasemat EKG kontrolli.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasestumisvastane kaitse (kontratseptsioon) – teave naistele ja meestele

Naissoost patsiendid

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid Etcamahi võtmise ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast viimast annust. Ärge kasutage rasestumisvastaseid tablette (antibeebipille). Valige mittehormonaalne meetod, näiteks vaskspiraal. Küsige oma arstilt sobivate rasestumisvastaste meetodite kohta.

Meessoost patsiendid

- Te peate kasutama kondoomi, kui olete seksuaalvahekorras naissoost partneriga, isegi kui ta on rase, Etcamahi võtmise ajal ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist.
- Teie naissoost partner peab samuti kasutama rasestumisvastaseid vahendeid, näiteks antibeebipille.
- Te peate oma arsti teavitama sellest, kui teie naissoost partner rasestub.

Rasedus

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. See on vajalik sellepärast, et Etcamah võib kahjustada sündimata last.
- Kui te rasestute ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Arst otsustab koos teiega, kas peaksite jätkama Etcamahi võtmist.
- Ärge rasestuge selle ravimi võtmise ajal. Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Vt „Rasestumisvastane kaitse (kontratseptsioon) – teave naistele ja meestele“ eespool.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, palub arst teil enne ravi alustamist teha rasedustesti, kontrollimaks teid võimaliku raseduse suhtes. Samuti võib olla vaja teha regulaarselt rasedusteste Etcamahi võtmise ajal.

Imetamine

Enne Etcamahi võtmist teavitage oma arsti sellest, kui te toidate last rinnaga. Ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima. Teie lapse ohutuse tagamiseks ei tohi te imetada ravi ajal Etcamahiga ja 4 nädalat pärast viimase annuse võtmist.

Viljakus

Etcamah võib vähendada meeste ja naiste viljakust. Kui te kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Etcamahi võtmine koos CDK4/6 inhibiitoriga võib põhjustada väsimustunnet või pearinglust ning see võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Etcamah ise võib mõnikord põhjustada lühiajalisi nägemise muutusi vaatevälja servades, näiteks valgussähvatuste nägemist. Need muutused on tavaliselt kerged ning ei mõjuta enamasti autojuhtimist. Kui see juhtub, olge autojuhtimisel ning tööriistade ja masinatega töötamisel ettevaatlik.

Etcamah sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Etcamahi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud – kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Etcamah on saadaval õhukese polümeerikattega tablettidena, mida võetakse suukaudselt.
- Etcamahi soovitatav annus on üks 75 mg õhukese polümeerikattega tablett, manustatuna üks kord ööpäevas, iga päev samal kellaajal.
- Neelake tablett tervelt koos veega. Ärge tabletti näringe, purustage, lahustage ega poolitage.
- Etcamahi võib võtta koos toiduga või ilma.
- Oksendamise korral ärge lisaannust võtke. Võtke Etcamahi järgmine annus tavapärasel ajal.
- Ravi peab jätkuma senikaua, kui te saate sellest kasu või kui kõrvaltoimed ei ole enam ohjatatavad.

Kui te võtate Etcamahi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Etcamahi rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arstiga. Võtke tabletid ja käesolev infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate Etcamahi võtta

Kui te unustasite annuse võtmata, võite selle sisse võtta kohe 6 tunni jooksul pärast tavapärasest võtmisega. Kui annuse tavapärasest võtmisajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, siis jätke see annus võtmata ja võtke Etcamahi järgmine annus sisse tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Etcamahi võtmise

Ärge lõpetage Etcamahi võtmist enne, kui arst seda soovib.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Õelge oma arstile, kui teil ilmnevad kõrvaltoimed, kaasa arvatud need, mida ei ole käesolevas infolehes loetletud.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekib ravi ajal mõni järgmistest sümptomitest:

palavik, higistamine või külmavärinad, kõha, gripilaadsed sümptomid, kaalulangus, hingeldus, kõhuvalu ja kõhulahtisus, kuumad või valulikud piirkonnad kehal või väga tugev väsimus (infektsioonide nähud või sümptomid) (väga sage, võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st).

Muud kõrvaltoimed:

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st

- teatud tüüpi vere valgeliblede – neutrofiilide – arvu vähenemine (neutropeenia);
- vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia);

- vere hüübimises osalevate vereliistakute arvu vähenemine (trombotsütopeenias);
- punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia);
- pearinglus;
- peavalu;
- nägemisega seotud toimed;
- kuivsilmsus;
- aeglane südame löögisagedus (bradükardia);
- köha;
- köhulahtisus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- seljavalu;
- väsimus (kurnatus);
- nõrkus (asteenia).

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st

- teatud tüüpi vere valgeliblede – lümfotsüütide – arvu vähenemine (lümfopeenias);
- isutus;
- kaaliumisisalduse vähenemine veres, mis võib viia südame rütmihäirete tekkeni (hüpokaleemia);
- fosfaadisisalduse vähenemine veres (hüpopofosfaateemia);
- kaltsiumisisalduse vähenemine veres, mis võib mõnikord viia krampide tekkeni (hüpokaltseemia);
- veider maitse suus (düsgeusia);
- minestamine (sünkoop);
- verehüüve (tromb) süvaveenis, tavaliselt jalas (süvaveenitromboos);
- hingeldus või hingamisraskus (düspnoe);
- kõhukinnisus;
- kõhuvalu;
- suuhaavandid või haavandid koos igemepõletikuga (stomatiit);
- kihelus (sügelus);
- juuste väljalangemine (alopeesia);
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, mis võib olla maksaprobleemide ilming;
- lihaskoe lagunemise toode (kreatiniin) suur sisaldus veres, mis võib olla neeruprobleemide ilming;
- südame elektrilise aktiivsuse kõrvalekaldeid, mis mõjutavad südamerütmi (QTc-intervalli pikenemine).

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st

- infektsioonist tingitud vere valgeliblede arvu vähenemine koos palavikuga (febrilne neutropeenias);
- raske südame rütmihäire (*torsades de pointes*), mis võib põhjustada pearinglust, minestust või kokkuvarisemist;
- veresoone sulgus trombiga (trombembolia);
- tromb kopsuveresoones, mis võib põhjustada rindkerevalu, hingeldust või minestamist (kopsuarteri trombembolia).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Etcamahi säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage Etcamahi, kui täheldate pakendi kahjustusi või rikkumise märke, või kui tabletid on purunenud, mõranenud või ei ole muul viisil terviklikud.

Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Etcamah sisaldab

- Toimeaine on kamisestrant. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg kamisestranti.
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos (tüüp 102), kaltsiumvesinikfosfaat, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A) ja magneesiumstearaat (vt lõik 2 „Etcamah sisaldab naatriumi“).
Tableti kate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172) ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Etcamah välja näeb ja pakendi sisu

Etcamah 75 mg õhukese polümeerikattega tablett on beež ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis kohakuti „CM“ ja „75“ ning mille teine külg on tühi. Ligikaudne läbimõõt: 9 mm.

Etcamah on saadaval 28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletina alumiinium/alumiinium perforeeritud üksikannuselistes blistrites (iga pakend sisaldab kahte 14 õhukese polümeerikattega tabletiga blistrit).

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>