

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Etcamah 75 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de camizestrant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé beige, rond, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription en creux « CM » au-dessus de « 75 » sur une face et lisse sur l'autre. Diamètre approximatif : 9 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Etcamah, est indiqué, en association avec un inhibiteur de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ou abémaciclib), dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RE-positif, HER2-négatif, localement avancé ou métastatique, en cas de détection d'une mutation *ESR1* et en l'absence de progression de la maladie au cours d'une hormonothérapie de première ligne en association avec un inhibiteur de CDK4/6 (pour la sélection des patients sur la base de biomarqueurs, voir les rubriques 4.2 et 5.1).

Chez les femmes en pré- ou péri ménopausées et chez les hommes, Etcamah associé à un inhibiteur de CDK4/6 doit être combiné à un agoniste ou un antagoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Sélection des patients

Les patients atteints d'un cancer du sein RE-positif, HER2-négatif, localement avancé ou métastatique sous hormonothérapie de première ligne doivent être sélectionnés pour un traitement en fonction de la présence de mutations *ESR1* dans un échantillon de plasma ou un échantillon tumoral prélevé tous les 3 mois jusqu'à ce qu'une mutation *ESR1* soit détectée à l'aide d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DM-DIV) portant le marquage CE et destiné à cet usage (voir rubrique 5.1). Si aucun dispositif DIV marqué CE n'est disponible, un autre test validé doit être utilisé.

Posologie

La dose recommandée d'Etcamah en association avec un inhibiteur de CDK4/6 est de 75 mg une fois par jour. Lors de l'instauration du traitement par Etcamah, l'inhibiteur de CDK4/6 doit être poursuivi à la même dose que celle administrée au moment où la mutation *ESR1* a été détectée.

Veuillez également vous référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'inhibiteur de CDK4/6 ou de l'agoniste ou antagoniste de la LHRH pour obtenir les informations posologiques recommandées. Si l'inhibiteur de CDK4/6 est définitivement arrêté, le traitement par Etcamah doit également être arrêté.

Durée du traitement

Le traitement par Etcamah doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Oubli de dose

Si une dose d'Etcamah est oubliée, elle peut être prise immédiatement dans les 6 heures suivant l'heure habituelle de prise. Passé ce délai de 6 heures, la dose ne doit pas être prise ce jour-là. La dose suivante d'Etcamah doit être prise à l'heure habituelle.

Vomissements

Si le patient vomit, il ne doit pas prendre de dose supplémentaire. La dose suivante d'Etcamah doit être prise à l'heure habituelle.

Surveillance de l'association Etcamah et inhibiteurs de CDK4/6

En cas d'association d'Etcamah avec un inhibiteur de CDK4/6, un ECG doit être réalisé avant le début du traitement, vers le 8^e et le 15^e jour du premier cycle, puis selon les indications cliniques. Par la suite, la surveillance pendant le traitement combiné doit être effectuée conformément aux recommandations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'inhibiteur de CDK4/6 coadministré. En cas d'allongement de l'intervalle QTc pendant le traitement, une surveillance par ECG plus fréquente est recommandée.

De plus, pour l'association d'Etcamah et de ribociclib, le traitement ne doit être instauré que chez les patients présentant des valeurs de QTcF inférieures à 450 ms, et une analyse des électrolytes doit être effectuée avant le début du traitement combiné, au jour 15 et selon les indications cliniques. Se référer au RCP du ribociclib pour les recommandations relatives à l'ajustement posologique et les autres informations pertinentes en matière de sécurité.

Ajustements de la dose

Le traitement par Etcamah peut être suspendu temporairement et/ou interrompu pour prendre en charge les effets indésirables, conformément aux lignes directrices relatives aux modifications de la dose fournies dans le Tableau 1.

Tableau 1 Modification posologique recommandée pour Etcamah

Toxicité selon le NCI CTCAE (v5.0)	Action
Bradycardie ^a Symptomatique, grade CTCAE ≥ 2	Envisager de suspendre le traitement par Etcamah tout en évaluant les médicaments concomitants connus pour provoquer une bradycardie. Si aucun médicament concomitant responsable n'est identifié, suspendre Etcamah jusqu'à la disparition des symptômes de bradycardie. Si un médicament concomitant responsable est identifié, envisager d'interrompre ou de modifier la dose de ce médicament jusqu'à la disparition des symptômes de bradycardie, puis reprendre le traitement par Etcamah. Envisager de réévaluer la fréquence cardiaque après la reprise du traitement par Etcamah lors de la prochaine visite clinique ou selon les indications cliniques. Arrêtez définitivement le traitement par Etcamah en cas de bradycardie symptomatique persistante.
Troubles visuels ^b CTCAE de grade ≥ 2 / limitation des AVQ instrumentales	Envisager d'adresser le patient à un ophtalmologue si les symptômes visuels sont évolutifs, persistants ou interfèrent avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. La décision d'interrompre le traitement doit être fondée sur une évaluation clinique.
Effet indésirable de grade 3 ou plus évalué comme étant causé par Etcamah	Suspendre l'administration d'Etcamah jusqu'à ce que l'événement indésirable revienne à un grade 2 ou inférieur selon l'échelle CTCAE, puis reprendre l'administration d'Etcamah. Envisager l'arrêt définitif d'Etcamah en cas d'EI récurrents de grade 3 ou plus.

AVQ = activités de la vie quotidienne ; EI = événement indésirable ; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (critères de terminologie standard pour les événements indésirables); NCI = National Cancer Institute.

a. La bradycardie comprend la bradycardie et la bradycardie sinusale.

b. Les troubles visuels comprennent la photopsie, la vision trouble, les défauts visuels, la diplopie et la photophobie (SOC MedDRA affections oculaires), ainsi que la persistance visuelle (SOC MedDRA affections du système nerveux).

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de camizestrant avec l'abémaciclib ou le palbociclib. Lorsque le camizestrant à 75 mg a été administré en association avec le ribociclib, l'exposition au camizestrant a augmenté pour atteindre des niveaux comparables à ceux observés avec une dose de 150 mg en monothérapie (voir rubrique 4.9).

Populations particulières

Population âgée

Aucune adaptation de la dose de camizestrant n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose de camizestrant n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Etcamah n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose de camizestrant n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (critères du NCI). Par mesure de précaution, l'utilisation du camizestrant doit être

évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère peuvent prendre du camizestrant (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de camizestrant chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et peut être pris pendant ou en dehors des repas, approximativement à la même heure chaque jour. Etcamah ne doit pas être ingéré s'il est cassé, fissuré, ou s'il n'est pas intact. Le comprimé ne doit pas être croqué, écrasé, dissous ou fractionné, car ces modes d'administration n'ont pas été évalués dans le cadre d'études cliniques.

4.3 Contre-indications

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bradycardie, en cas d'association avec des médicaments connus pour augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc

Des cas de bradycardie et d'allongement de l'intervalle QTc ont été rapportés avec un traitement associant camizestrant et un inhibiteur de CDK4/6 (voir rubrique 4.8).

Un cas de torsade de pointe non fatale a été observé chez un patient présentant une bradycardie et un allongement de l'intervalle QTc sous camizestrant associé au ribociclib.

Étant donné que la bradycardie, dans le contexte d'un allongement potentiel de l'intervalle QTc, peut augmenter le risque d'arythmie, la prudence est requise lors de l'administration de camizestrant en association avec des molécules connues pour provoquer un allongement de l'intervalle QTc, par exemple le ribociclib. Se référer aux recommandations de surveillance (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Camizestrant est métabolisé par le foie. Une augmentation de l'exposition au camizestrant est attendue chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par mesure de précaution, l'utilisation du camizestrant chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère doit être évitée. Les patients présentant une insuffisance hépatique légère peuvent prendre du camizestrant. Aucun ajustement de la dose de camizestrant n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (critères du NCI) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le camizestrant est un inhibiteur réversible du CYP3A4/5 et du CYP2B6 et entraîne une inhibition des transporteurs de médicaments P-gp, BCRP et OATP1B1. Le camizestrant est un inhibiteur puissant, temps-dépendant et irréversible des CYP2C9 et CYP2C19. Le camizestrant est un substrat du CYP3A4/5 et de la P-gp.

Effets d'autres médicaments sur le camizestrant

Inducteurs du CYP3A4/5

L'exposition au camizestrant devrait diminuer en cas d'administration concomitante avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4/5. Lors de l'administration orale concomitante d'une dose unique de 75 mg de camizestrant avec des doses répétées de carbamazépine, un inducteur puissant du CYP3A4/5, les rapports des moyennes géométriques pour la $C_{\max}$ et l'ASC du camizestrant étaient respectivement de 0,41 [IC 90 % : 0,37–0,46] et 0,29 [IC 90 % : 0,28–0,32], respectivement. L'administration concomitante de camizestrant et d'un inducteur puissant du CYP3A4/5 (y compris, mais sans s'y limiter : la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis) doit être évitée. Un autre traitement concomitant par un médicament ayant un potentiel d'induction du CYP3A4/5 faible ou nul doit être envisagé..

En cas d'administration concomitante de camizestrant en association avec le ribociclib et un inducteur modéré du CYP3A4/5 (y compris, mais sans s'y limiter : par exemple le bosentan, la nafcilline, le modafinil et le phénobarbital), aucun ajustement de la dose de camizestrant n'est nécessaire. En cas de coadministration du camizestrant en association avec l'abémaciclib ou le palbociclib, l'utilisation de tels inducteurs modérés du CYP3A4/5 doit être évitée et remplacée par un autre traitement concomitant approprié (voir rubrique 5.2).

Inhibiteurs du CYP3A4/5

Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4/5, a augmenté la moyenne géométrique de la $C_{\max}$ et l'ASC_{inf} du camizestrant d'un facteur 1,37 et 1,90 respectivement. L'association du camizestrant et du ribociclib doit être évitée chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A4/5. De plus, la prudence est recommandée en cas d'association du camizestrant et du ribociclib avec des inhibiteurs faibles (par exemple, la chlorzoxazone et le fosaprépitan) et modérés (par exemple, l'aprépitan et le diltiazem) du CYP3A4/5.

Effets du camizestrant sur d'autres médicaments

Substrats du CYP2C9 et du CYP2C19

Les données *in vitro*, associées à une modélisation statique mécanistique, montrent que le camizestrant est un inhibiteur puissant, irréversible et temps-dépendant du CYP2C9 et du CYP2C19. Cela signifie que l'inhibition est irréversible et que, pour restaurer la fonctionnalité, les enzymes doivent être à nouveau synthétisées. Par conséquent, le camizestrant peut augmenter les niveaux d'exposition des médicaments qui sont des substrats du CYP2C9 et/ou du CYP2C19. Aucune donnée clinique *in vivo* n'est disponible. Les médicaments qui sont des substrats sensibles (y compris, mais sans s'y limiter : le clobazam, l'oméprazole, le pantoprazole et le proguanil) ou des substrats à marge thérapeutique étroite du CYP2C9 et/ou du CYP2C19 (y compris, mais sans s'y limiter : la phénytoïne et la warfarine) doivent être arrêtés au moins 2 semaines avant la première dose d'Etcamah et ne doivent pas être utilisés pendant au moins 2 semaines après la dernière dose d'Etcamah.

La coadministration de camizestrant et de substrats modérément sensibles du CYP2C9 (y compris, mais sans s'y limiter : le fluriprofène, le siponimod et le glyburide) et/ou du CYP2C19 (y compris, mais sans s'y limiter : l'ésoméprazole, le voriconazole et le lansoprazole) peut être envisagée avec prudence ; cependant, d'autres médicaments doivent être envisagés si possible.

Substrats du CYP3A4/5

Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante de camizestrant a augmenté la moyenne géométrique de la $C_{\max}$ du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4/5, d'un facteur 1,50 et l'ASC d'un facteur 1,99, respectivement. Par conséquent, le camizestrant est un inhibiteur faible du CYP3A4/5. Le camizestrant doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec des substrats sensibles du CYP3A4/5 (y compris, mais sans s'y limiter : le budésônide, la buspirone, la dronédarone, l'ivabradine, la lurasidone, le midazolam, la quétiapine, le sildénafil et la simvastatine). Les substrats du CYP3A4/5 à marge thérapeutique étroite (par exemple, l'alfentanil et le fentanyl) peuvent nécessiter un ajustement de la dose et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Substrats sensibles de l'OATP1B1

Les données *in vitro* montrent que le camizestrant est un inhibiteur de l'OATP1B1. Par conséquent, le camizestrant peut augmenter les niveaux d'exposition des médicaments qui sont des substrats de l'OATP1B1, y compris, mais sans s'y limiter, la glyburide et la lovastatine. Aucune donnée clinique *in vivo* n'est disponible. Les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et qui sont des substrats sensibles de l'OATP1B1 doivent être évités. Les médicaments qui sont des substrats sensibles de l'OATP1B1 sont autorisés, mais la prudence est requise et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Substrats sensibles à la BCRP

Les données *in vitro* montrent que le camizestrant est un inhibiteur de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Par conséquent, le camizestrant peut augmenter les niveaux d'exposition des médicaments qui sont des substrats de la BCRP. Aucune donnée clinique *in vivo* n'est disponible. Les médicaments qui sont des substrats sensibles de la BCRP, par exemple la rosuvastatine, la sulfasalazine et le sofosbuvir, sont autorisés, mais la prudence est requise et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses. Les médicaments présentant une marge thérapeutique étroite et qui sont des substrats sensibles de la BCRP doivent être évités.

Substrats sensibles à la P-gp

Les données *in vitro* montrent que le camizestrant est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). Par conséquent, le camizestrant peut augmenter les niveaux d'exposition des médicaments qui sont des substrats de la P-gp, y compris, mais sans s'y limiter : l'édoxabane, la digoxine, la fexofénadine et le dabigatran etexilate. Aucune donnée clinique *in vivo* n'est disponible. Les médicaments présentant une marge thérapeutique étroite et qui sont des substrats sensibles de la P-gp doivent être évités. Les médicaments qui sont des substrats sensibles de la P-gp sont autorisés, mais la prudence est requise et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Substrats sensibles du CYP2B6

Les données *in vitro* montrent que le camizestrant est un inhibiteur du Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6). Par conséquent, le camizestrant peut augmenter les niveaux d'exposition des médicaments qui sont des substrats du CYP2B6. Aucune donnée clinique *in vivo* n'est disponible. Les médicaments qui sont des substrats sensibles du CYP2B6 y compris mais sans s'y limiter : le bupropion, l'efavirenz, la névirapine, la kétamine, le cyclophosphamide, doivent être évités. Tous les autres substrats du CYP2B6 sont autorisés mais la prudence est requise et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Le camizestrant en association avec le ribociclib a été étudié cliniquement, un cas de torsades de pointe non fatal a été observée chez un patient présentant une bradycardie et un allongement de l'intervalle QTc lors de l'association du camizestrant avec le ribociclib. Il est recommandé de surveiller cliniquement les patients et d'ajuster les doses comme spécifié dans le RCP approuvé du ribociclib. La co-administration d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/ou présenter un risque connu de torsades de pointes (par exemple, la ciprofloxacine, la lévofloxacine, l'ondansétron, l'escitalopram, la venlafaxine et le fluconazole, la chloroquine, l'halofantrine, la clarithromycine, l'azithromycine, l'halopéridol, la méthadone, la moxifloxacine, le bépéridil et le pimozide) doit être évitée. Si une utilisation concomitante ne peut pas être évitée, surveiller les ECG comme cliniquement indiqué (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Compte tenu de son mécanisme d'action et des données précliniques, camizestrant peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par camizestrant. Un test de grossesse doit être effectué chez les femmes en âge de procréer et il convient de s'assurer qu'il est négatif avant l'instauration du traitement. La répétition du test de grossesse doit être envisagée tout au long du traitement.

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer et les hommes dont la partenaire est en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par camizestrant et pendant les périodes suivantes après la fin du traitement par camizestrant : au moins 4 semaines pour les femmes et 1 semaine pour les hommes.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de camizestrant chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction, notamment une létalité embryonnaire et une dystocie (voir rubrique 5.3). Sur la base des données animales et de son mécanisme d'action, camizestrant ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par le camizestrant.

Allaitement

On ne sait pas si le camizestrant et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Sur la base des données animales (voir rubrique 5.3), un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu avant le traitement par camizestrant. L'allaitement peut être repris 4 semaines après la dernière dose (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de camizestrant sur la fertilité humaine. Les résultats des études menées chez l'animal ont montré que le camizestrant a des effets marqués sur les organes reproducteurs mâles et femelles chez la souris, le rat et le chien, ainsi que des effets fonctionnels sur la fertilité femelle et mâle chez le rat (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Etcamah, en association avec un inhibiteur de CDK4/6, a une faible influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car cette association peut provoquer de la fatigue et des vertiges (voir rubrique 4.8). Etcamah peut provoquer des troubles visuels transitoires sur la vision périphérique, consistant principalement en une photopsie, qui ont une influence nulle ou négligeable sur l'aptitude à conduire. Toutefois, il doit être conseillé aux patients présentant ces symptômes de faire preuve de prudence lors de la conduite ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le résumé du profil de sécurité d'Etcamah repose sur les données regroupées de 263 patients ayant reçu Etcamah en association avec un inhibiteur de CDK4/6 dans le cadre d'études cliniques de phase III (SERENA-6) et de phase I (SERENA-1).

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 15 %) associés à Etcamah en association avec un inhibiteur de CDK4/6 étaient la neutropénie (59,7 %), les troubles visuels (40,7 %), les infections (38,4 %), la diarrhée (21,3 %), les nausées (21,3 %), l'anémie (21,3%), la fatigue (20,5 %), la

bradycardie (19,8 %) et la leucopénie (15,6 %). Parmi ceux-ci, les effets indésirables identifiés comme étant liés à Etcamah étaient les troubles visuels (40,7 %) et la bradycardie (19,8 %).

Les effets indésirables fréquents de grade 3 ou 4 (≥ 2 %) liés à Etcamah en association avec un inhibiteur de CDK4/6 étaient la neutropénie (46,4 %), la leucopénie (9,1 %), l'anémie (3,4 %), les infections (3,4 %) et alanine aminotransférase augmentée (2,3 %).

Les effets indésirables graves fréquents (≥ 1 %) signalés chez les patients recevant Etcamah en association avec un inhibiteur de CDK4/6 comprenaient des infections (3,4 %) et de la fièvre (1,1 %).

Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement par Etcamah chez les patients recevant Etcamah en association avec un inhibiteur de CDK4/6 étaient la neutropénie (0,4 %) et l'intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (0,4 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) ayant conduit à une modification de la dose d'Etcamah chez les patients recevant Etcamah en association avec un inhibiteur de CDK4/6 étaient les infections (6,8 %), la neutropénie (6,5 %), la bradycardie (4,2 %), intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (3,4 %), la diarrhée (2,3 %), les vomissements (2,3 %) et les troubles visuels (2,3 %).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables liés à Etcamah lors de l'association d'Etcamah et d'inhibiteurs de CDK4/6 sont les troubles visuels et la bradycardie. Le tableau 2 présente également les effets indésirables, ainsi que leur incidence respective, identifiés lors de l'association d'Etcamah et d'inhibiteurs de CDK4/6 dans le bras recevant Etcamah en association avec un inhibiteur de CDK4/6 (n = 263).

Dans l'étude SERENA-6, la durée médiane d'exposition à l'Etcamah en association avec un inhibiteur de CDK4/6 était de 15,54 mois et celle à un inhibiteur de l'aromatase en association avec un inhibiteur de CDK4/6 était de 7,36 mois.

Les fréquences des effets indésirables issues des études cliniques sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues, une partie des événements associés à un effet indésirable pouvant avoir des causes autres que le médicament, telles que la maladie, d'autres médicaments ou des causes non liées.

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de système d'organe (System Organ Class, SOC) MedDRA et par fréquence décroissante du terme préférentiel MedDRA. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables rapportés sous le traitement combiné par Etcamah et un inhibiteur de CDK4/6 (n = 263)^a

Classe de système d'organe MedDRA	Terme MedDRA	Tous les grades catégorie	Grade 3 ou 4 catégorie
Infections et infestations	Infections ^{d,e,f,g}	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^{e,f,g,h}	Très fréquent	Très fréquent
	Anémie ^{e,f,g,i}	Très fréquent	Fréquent

	Leucopénie ^{e,f,g,j}	Très fréquent	Fréquent
	Thrombopénie ^{e,f,g,k}	Très fréquent	Fréquent
	Lymphopénie ^{f,g}	Fréquent	Peu fréquent
	Neutropénie fébrile ^{e,f,g}	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit ^{e,f,g}	Fréquent	Peu fréquent
	Hypokaliémie ^g	Fréquent	Fréquent
	Hypophosphatémie ^g	Fréquent	Peu fréquent
	Hypocalcémie ^g	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses ^{f, g}	Très fréquent	Peu fréquent
	Céphalée ^{f, g}	Très fréquent	Peu fréquent
	Dysgeusie ^{e, f}	Fréquent	Peu fréquent
	Syncope ^g	Fréquent	Peu fréquent
Affections oculaires	Troubles visuels ^b	Très fréquent	Peu fréquent
	Sécheresse oculaire ^{e,g}	Très fréquent	-
Affections cardiaques	Bradycardie ^c	Très fréquent	-
	Torsade de Pointe ^g	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections vasculaires	Thrombose veineuse profonde ^{e,f}	Fréquent	Peu fréquent
	Embolie ^e	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux ^g	Très fréquent	-
	Dyspnée ^g	Fréquent	Peu fréquent
	Embolie pulmonaire ^{e,f}	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^{e, f, g}	Très fréquent	Fréquent
	Nausées ^{e,f,g}	Très fréquent	Peu fréquent
	Vomissements ^{e,f,g}	Très fréquent	Peu fréquent
	Constipation ^g	Fréquent	-
	Douleurs abdominales ^g	Fréquent	Fréquent
	Stomatite ^{e,f,g}	Fréquent	-

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit ^{f, g}	Fréquent	-
	Alopécie ^{e, f, g}	Fréquent	-
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgies ^g	Très fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ^{e, f, g}	Très fréquent	Fréquent
	Asthénie ^{e, g}	Très fréquent	Peu fréquent
	Fièvre ^{e, f, g}	Fréquent	Peu fréquent
Investigations	Aspartate aminotransférase augmentée ^{e, f, g}	Fréquent	Peu fréquent
	Alanine aminotransférase augmentée ^{e, f, g}	Fréquent	Fréquent
	Créatinine sanguine augmentée ^{e, g}	Fréquent	-
	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	Fréquent	Fréquent

- ^{a.} Grade établi selon les critères communs de terminologie des événements indésirables (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) du National Cancer Institute, version 5.0.
- ^{b.} Les troubles visuels comprennent la photopsie, la vision trouble, des défauts visuels, la diplopie et la photophobie (Affections oculaires, SOC MedDRA), ainsi que la persistance visuelle (Affections du système nerveux, SOC MedDRA). Outre le camizestrant, la vision trouble est un effet indésirable du palbociclib et la photopsie est un effet indésirable de l'abémaciclib.
- ^{c.} La bradycardie comprend la bradycardie et la bradycardie sinusale.
- ^{d.} Tous les termes préférentiels relevant de la classe « Infections et infestations ».
- ^{e.} Effets indésirables liés à l'association camizestrant et palbociclib.
- ^{f.} Effets indésirables liés à l'association camizestrant et abémaciclib.
- ^{g.} Effets indésirables liés à l'association camizestrant et ribociclib.
- ^{h.} La neutropénie comprend la neutropénie et neutrophiles diminués.
- ^{i.} L'anémie comprend l'anémie, l'anémie macrocytaire et l'anémie par déficience en fer.
- ^{j.} La leucopénie comprend la leucopénie et globules blancs diminués.
- ^{k.} La thrombopénie comprend la thrombopénie et numération plaquettaire diminuée.

Description des effets indésirables sélectionnés

Bradycardie

Parmi les 19,8 % de patients chez lesquels une bradycardie a été signalée, 85 % présentaient une bradycardie asymptomatique de grade 1 selon les critères CTCAE, tandis que les 15 % restants présentaient des effets indésirables de grade 2. La bradycardie apparaissait progressivement, la fréquence cardiaque diminuant graduellement pour atteindre un nadir stable vers le 14^e jour, et une récupération était généralement observée après l'arrêt du traitement selon une cinétique similaire.

La bradycardie en présence d'un allongement de l'intervalle QTc d'origine médicamenteuse est susceptible d'augmenter le risque d'arythmie. L'allongement de l'intervalle QTc a été rapporté comme effet indésirable chez 18 patients (6,8 %) traités par l'association d'Etcamah et d'un inhibiteur de CDK4/6 (voir le Tableau 2). Parmi ceux-ci, 14 étaient de grade 1 ou de grade 2; 3 étaient de grade 3 et

une torsade de pointe (grade 4) a été observée chez un patient présentant une bradycardie et un allongement de l'intervalle QTc sous camizestrant en association avec le ribociclib dans une étude clinique de phase 1. Les événements de grade 3 et 4 ont été observés en association avec le ribociclib. Une surveillance supplémentaire est recommandée (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Troubles visuels

Parmi les 40,7 % de patients ayant signalé des troubles visuels, la majorité (92,5 %) a présenté des effets indésirables de grade 1 selon les critères CTCAE, 6,5 % des effets indésirables de grade 2 et 0,9 % des effets indésirables de grade 3 (photopsie). Le trouble visuel le plus fréquent était la photopsie (24,0 %). Le délai médian d'apparition du premier trouble visuel était de 9 jours. Les effets indésirables visuels étaient généralement intermittents, de courte durée et non continus tout au long de la journée. Il a été rapporté que les troubles visuels ne s'aggravaient pas avec le temps chez les patients. L'examen ophtalmologique des patients ayant signalé des troubles visuels n'a révélé aucun signe d'effets structurels sur l'œil ni de modifications cliniquement significatives de l'acuité visuelle attribuables à Etcamah (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage d'Etcamah. Aucune dose maximale tolérée (DMT) n'a été atteinte lors des études cliniques de phase I au cours desquelles les patients ont reçu une dose quotidienne en monothérapie allant jusqu'à 450 mg. Le profil de sécurité des patients traités par des doses quotidiennes de 150 mg d'Etcamah était conforme au profil de sécurité établi d'Etcamah à la dose recommandée de 75 mg une fois par jour (voir rubrique 4.8). En cas de surdosage suspecté, les patients doivent être étroitement surveillés et traités de manière symptomatique, si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique endocrine, Anti-œstrogènes, Code ATC : L02BA05

Mécanisme d'action

Le camizestrant est un dégradateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERD) administré par voie orale et un antagoniste pur des récepteurs aux œstrogènes (RE).

Le camizestrant se lie au domaine de liaison du ligand de RE α , exerçant un effet antagoniste sur l'activité de RE α codée à la fois par l'*ESR1* de type sauvage et l'*ESR1* muté, et induisant une dégradation de RE α dépendante du protéasome, sans effet agoniste sur RE α .

Électrophysiologie cardiaque

Une analyse exposition-réponse du risque d'allongement du QTcI associé à une monothérapie quotidienne de 75 mg à 300 mg de camizestrant a été évaluée chez 30 patients. L'allongement moyen du QTcI prédit comme étant lié au médicament était de 2,99 ms (IC à 95 % : (-0,75, 6,73)) à la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre, avec une limite supérieure de 6,09 ms (IC à 90 %) après l'administration quotidienne de 75 mg de camizestrant. À la dose recommandée de 75 mg de camizestrant, aucune augmentation moyenne de l'intervalle QTcI > 10 ms n'a été observée.

Efficacité clinique

Cancer du sein RE-positif, HER2-négatif, localement avancé ou métastatique

SERENA-6

SERENA-6 était une étude randomisée, en double aveugle, guidée par l'ADN tumoral circulant (ADNtc), visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du passage à Etcamah associé à un inhibiteur de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ou abémaciclib) par rapport à la poursuite d'un inhibiteur de l'aromatase (létrozole ou anastrozole) en association avec un inhibiteur de CDK4/6 chez des femmes en pré-, péri- ou post-ménopause et des hommes adultes atteints d'un cancer du sein RE-positif/HER2-négatif, localement avancé ou métastatique, présentant une mutation *ESR1* détectable évaluée par test de l'ADN tumoral circulant (ADNtc), sans progression de la maladie au cours du traitement de première ligne (1L) par un inhibiteur de l'aromatase en association à un inhibiteur de CDK4/6. Tous les patients devaient être en cours de traitement et avoir reçu un traitement de ≥ 6 mois par inhibiteur de l'aromatase en association avec un inhibiteur de CDK4/6 en tant que traitement initial à base d'hormonothérapie, sans signe de progression de la maladie selon l'évaluation de l'investigateur. Les patients pouvaient avoir reçu une précédente ligne de chimiothérapie avant le début du traitement par inhibiteur de l'aromatase en association à un inhibiteur de CDK4/6. Les patients présentant un score ECOG > 1 , une maladie viscérale métastatique symptomatique généralisée, une progression précoce sous inhibiteur de CDK4/6, une comorbidité cardiaque sévère et non contrôlée, une insuffisance hépatique sévère et/ou un allongement de l'intervalle QTc (défini comme > 480 ms pour l'association avec le palbociclib ou l'abémaciclib ; ou ≥ 450 ms pour l'association avec le ribociclib) ont été exclus. Le statut mutationnel *ESR1* a été déterminé de manière prospective par analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dérivé du plasma à l'aide du test Guardant 360 CDx. Les mutations d'*ESR1* entraînant les modifications d'acides aminés suivantes étaient éligibles à l'inclusion : E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. D'après les résultats du test Guardant 360, les altérations *ESR1* les plus fréquentes étaient les variants au niveau des acides aminés D538G, Y537S et Y537N, détectés respectivement chez 44,6 %, 38,9 % et 18,5 % des patients présentant une mutation éligible du gène *ESR1*.

Au total, 315 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit Etcamah (n = 157, 75 mg une fois par jour) en association à un inhibiteur de CDK4/6 et un placebo d'inhibiteur de l'aromatase, soit de l'inhibiteur de l'aromatase en association à un inhibiteur de CDK4/6 et un placebo d'Etcamah (n = 158). Au total, 75,6 % des patients randomisés recevaient le palbociclib, 14,9 % le ribociclib et 9,5 % l'abémaciclib. Le choix de l'inhibiteur de CDK4/6 et sa dose sont restés les mêmes au moment de la randomisation dans les deux bras de traitement. La randomisation a été stratifiée par site de la maladie (maladie viscérale versus non viscérale), de la détection de la mutation *ESR1* (premier test ADNtc versus tests ultérieurs), du délai entre l'instauration du traitement par inhibiteur de l'aromatase en association avec un inhibiteur de CDK4/6 et la randomisation (< 18 mois versus ≥ 18 mois), et du type d'inhibiteur de CDK4/6 (palbociclib versus ribociclib versus abémaciclib). Les patientes en pré-ménopause ou en péri ménopause et les patients de sexe masculin prenant un agoniste de la LHRH concomitant ont continué à recevoir ce traitement après la randomisation. Le traitement par Etcamah s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP), évaluée par l'investigateur selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) v1.1. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient le délai entre la randomisation et la deuxième progression ou le décès (SSP2) et la survie globale (SG).

Les caractéristiques démographiques et à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras. Sur les 315 patients, l'âge médian était de 61,0 ans (intervalle de 29,0 à 89,0 ans et 36,8 % avaient plus de 65 ans) ; femmes (99,0 %) ; hommes (1,0 %) ; caucasiens (63,2 %), asiatiques (23,2 %), noirs (1,9 %) et autres origines ethniques (1,0 %). Indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (65,1 %) ou 1 (33,0 %) ; 79,4 % étaient des femmes ménopausées et 20,6 % étaient des femmes en pré-ménopause, en péri ménopause ou des hommes.

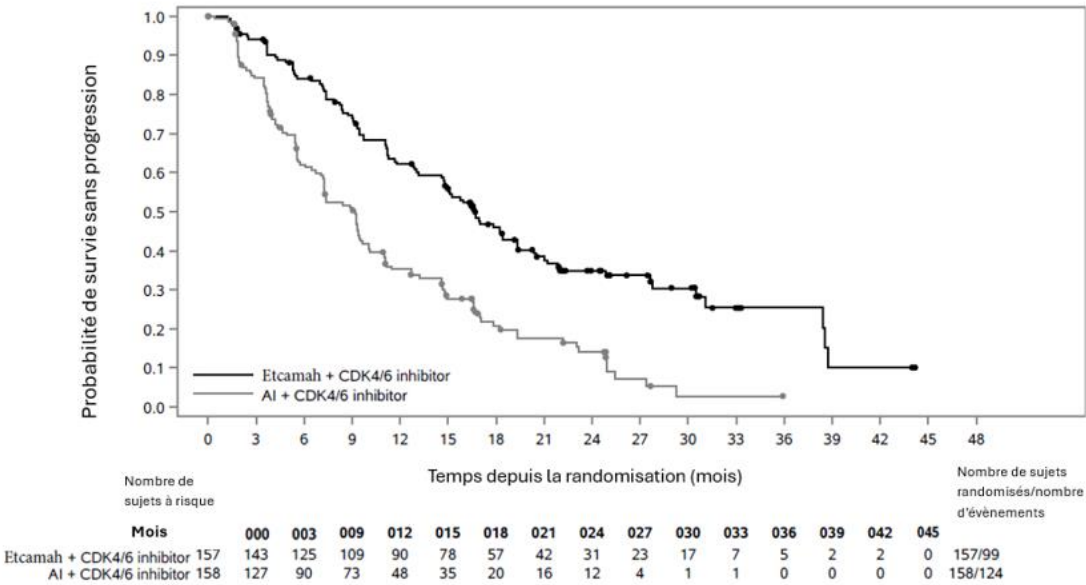
Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 3 et la figure 1.

Tableau 3 Résultats d'efficacité dans l'étude SERENA-6 (DCO3 : 02 janv. 2026)

	Etcamah en association avec un inhibiteur de CDK4/6 (n = 157)	Inhibiteur de l'aromatase en association avec un inhibiteur de CDK4/6 (n = 158)
Survie sans progression (SSP) selon l'évaluation de l'investigateur		
Nombre d'événements ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Médiane en mois ^b (IC à 95 %)	16,76 (14,72, 19,35)	9,23 (7,23, 9,66)
Hazard ratio ^c (IC à 95 %)	0,45 (0,34, 0,59)	
Valeur de p ^d	< 0,00001	
Survie globale (SG) (maturité de 30 %)		
Nombre d'événements (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Médiane en mois ^b (IC à 95 %)	41,20 (35,48, NC)	40,21 (36,50, 43,27)
Hazard ratio ^c	0,87 (0,57, 1,30)	

- a. Comprend les événements de progression qui se produisent dans les 2 visites suivant la dernière évaluation.
b. Le calcul est basé sur la méthode de Kaplan-Meier.
c. Un hazard ratio < 1 est favorable au groupe de traitement par Etcamah associé à un inhibiteur de CDK4/6.
d. Valeur de p < 0,00001 atteinte à la DCO1 (28 novembre 2024).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier illustrant la survie sans progression selon l'évaluation de l'investigateur dans l'étude SERENA-6



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Etcamah dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints d'un cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du camizestrant ont été caractérisés chez des patients sains et chez des patients atteints d'un cancer du sein. D'après l'analyse de la pharmacocinétique de population (popPK), la pharmacocinétique du camizestrant à la dose de 75 mg est caractérisée par une clairance plasmatique apparente de 69,1 L/h, un volume de distribution apparent (V_{ss}/F) à l'état d'équilibre de 26,97 L/kg et une demi-vie terminale d'environ 23 heures. La biodisponibilité orale du camizestrant à la dose de 75 mg est de 43 % et l'état d'équilibre est atteint au jour 5 après une administration une fois par jour.

Absorption

Après administration par voie orale, le camizestrant est absorbé avec des pics de concentrations plasmatiques médians atteints entre environ 2 et 4 heures après l'administration.

Effet de l'alimentation

Des expositions similaires ont été observées après administration avec un repas riche en graisses ou après une nuit de jeûne, ce qui indique que le camizestrant peut être pris avec ou sans aliments. Après un repas riche en graisses, les rapports moyens géométriques (IC à 90 %) entre l'état postprandial et l'état de jeûne pour la C_{max} et l'ASC étaient respectivement de 106,2 % (IC à 90 % : 94,3 %, 119,7 %) et 109,8 % (IC à 90 % : 104,4 %, 115,5 %).

Distribution

D'après l'analyse de la popPK, le camizestrant est distribué dans les tissus avec un volume de distribution périphérique apparent de 8,69 L/kg. Le volume de distribution apparent du camizestrant à l'état d'équilibre est de 26,97 L/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques du camizestrant est de 75,3 % (24,7 % sous forme libre). Il n'existe pas de données indiquant une liaison aux protéines plasmatiques dépendant de la concentration. Le rapport sang/plasma était de 0,99.

Biotransformation

Les résultats concernant le métabolisme tirés d'études *in vitro* menées sur des hépatocytes suggèrent que le camizestrant subit de multiples réactions d'oxydation en plus d'une N-glucuronidation directe et qu'il est principalement métabolisé par le CYP3A4/5 et l'UGT1A4. Les métabolites humains du camizestrant ont été détectés et quantifiés dans des échantillons pharmacocinétiques obtenus chez des volontaires sains de sexe féminin ayant reçu une dose orale unique de 75 mg de [14C]-camizestrant (0,67 MBq). Les principales substances circulantes liées au médicament étaient le conjugué N-glucuronide du camizestrant, le N-glucuronide du métabolite acide et le camizestrant, qui représentaient respectivement 20,1 %, 11,2 % et 13,6 % de la radioactivité circulante dans le plasma. Les huit autres métabolites mineurs présents dans le plasma, dont l'abondance relative était inférieure à 10 % du total des substances liées au médicament dans le plasma, étaient soit des métabolites oxydatifs, soit des glucuronides de métabolites oxydatifs. Aucun métabolite actif n'a été identifié.

In vitro : Le camizestrant n'inhibe pas les enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2E1, et est un inhibiteur faible ($IC_{50} > 100 \mu M$) des UGT1A1 et UGT2B7. Le camizestrant ne provoque pas d'inhibition dépendante du temps des CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4/5. Camizestrant présente un faible potentiel d'induction des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4/5. Concernant les transporteurs de médicaments, le camizestrant n'inhibe pas OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 et MATE2K et n'est pas un substrat de BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3.

Élimination

Après l'administration par voie orale d'une seule dose de 75 mg de [14C]-camizestrant, une moyenne de 82 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans l'urine et les selles. La radioactivité totale

moyenne (65,1 %) récupérée dans les selles indique que l'excrétion fécale est la principale voie d'élimination après une administration orale ; 16,8 % de la radioactivité totale a été récupérée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

L'ASC et la $C_{\max}$ du camizestrant ont augmenté de manière plus que proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses de 25 à 450 mg.

Populations particulières

Effet de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et du poids corporel

D'après les analyses de popPK ($n = 756$), aucune relation cliniquement significative n'a été identifiée entre l'exposition à l'état d'équilibre prédite par le modèle, l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre (ASC_{ss}) et les covariables suivantes : âge médian à l'inclusion de 61 ans (29 à 89 ans) et groupes ethniques. L'analyse de la popPK a montré que le poids corporel médian à l'inclusion, était de 69,9 kg (34,2 à 150 kg) et qu'il influençait le volume de distribution apparent (V_2/F), mais cela n'était pas cliniquement pertinent ; cela n'a pas eu d'impact significatif sur la clairance corporelle totale apparente (CL/F) ni sur l' ASC_{ss} . Aucun ajustement posologique du camizestrant n'est nécessaire en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique ou du poids corporel.

Insuffisance rénale

L'analyse de la popPK a utilisé la clairance de la créatinine en continu. La clairance de la créatinine ($CrCL$) à l'inclusion a été calculée à l'aide de l'équation de Cockcroft-Gault afin d'évaluer l'effet de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du camizestrant ; la $CrCL$ médiane était de 86,2 mL/min (intervalle : 22,8 à 303 mL/min). L'analyse n'a montré aucun impact cliniquement significatif de l'insuffisance rénale légère et modérée à l'inclusion sur la pharmacocinétique du camizestrant, indiquant qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Le nombre de patients présentant une insuffisance rénale sévère était limité et aucun patient sous dialyse ou présentant une $CrCL < 15$ mL/min n'a été inclus dans les études cliniques sur le camizestrant. Par conséquent, aucune dose appropriée de camizestrant n'a été établie pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et les patients sous dialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Sur la base d'une étude pharmacocinétique menée chez des patients après une dose unique de 75 mg, la moyenne géométrique de la $C_{\max}$ et de l' ASC_{0-INF} du camizestrant chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) était respectivement 2,4 et 2,7 fois supérieure par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. La moyenne géométrique de la $C_{\max}$ et de l' ASC_{0-INF} du camizestrant chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) était respectivement 3,1 et 3,8 fois supérieure comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale.

L'exposition au camizestrant augmente de manière plus que proportionnelle à la dose et augmente au cours du temps jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre. L'augmentation de l'exposition au camizestrant entre la dose unique et l'état d'équilibre n'est pas connue chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique (Child-Pugh). La modélisation de la pharmacocinétique de population (PopPK) n'a pas identifié l'insuffisance hépatique légère (selon le NCI) comme une covariable significative de l'exposition au camizestrant. Par mesure de précaution, le camizestrant doit être évité chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère. Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère peuvent prendre du camizestrant.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité non clinique/à doses répétées

Dans les études de toxicité à doses répétées chez la souris, le rat et le chien, l'appareil reproducteur a été identifié comme un organe cible, avec des lésions histopathologiques apparaissant à des expositions significativement inférieures (femelles) ou deux fois supérieures (mâles) à l'exposition humaine à la Dose Maximale Recommandée chez l'Homme (DMRH). Des lésions connexes ont été observées au niveau des glandes surrénales (rats et souris) et de l'hypophyse (souris). Ces lésions étaient d'origine hormonale, liées à l'action pharmacologique du camizestrant, et ne sont donc pas pertinentes pour les femmes ménopausées, les femmes en préménopause ou en péri ménopause, ni pour les hommes recevant un agoniste de la LH-RH. Les lésions cliniquement pertinentes observées dans l'appareil reproducteur masculin sont décrites dans la rubrique consacrée à la fertilité.

Une agrégation des macrophages (poumons, rate, thymus et ganglions lymphatiques mésentériques) et une vacuolisation (épithélium biliaire du foie) ont été observées chez le rat et/ou la souris. Ce phénomène a été confirmé comme étant une phospholipidose pulmonaire chez le rat ; qui était réversible après un mois de traitement, mais a été considérée comme indésirable chez les rates dans l'étude de six mois à une exposition plasmatique totale (ASC) d'environ 60 fois supérieure à l'exposition humaine à la Dose Maximale Recommandée chez l'Homme (DMRH).

Dans les études mécanistiques, le camizestrant a provoqué un dysfonctionnement des cellules bipolaires à bâtonnets de la rétine chez le rat à des expositions cliniquement pertinentes (environ 5 fois l'exposition humaine à la DMRH). Les effets sur la rétine chez le rat étaient réversibles et correspondent aux troubles visuels transitoires observés chez l'Homme.

Des effets cardiovasculaires ont été observés chez les différentes espèces (c.-à-d. chez les chiens et les rats) et étayés par des études mécanistiques. Une réduction de la fréquence cardiaque, liée à la diminution de l'activité du courant des cellules pacemaker du nœud sinusal via les canaux ioniques HCN4, a été observée chez les animaux et confirmée cliniquement (voir la rubrique 4.4). Chez les chiens et les rats, des effets fonctionnels cardiovasculaires supplémentaires à apparition retardée comprenaient des diminutions dose- et temps-dépendantes de la pression artérielle diastolique, de l'intervalle QA et de l'intervalle PR, avec des augmentations de la pression pulsée, des intervalles QT/QTc et des paramètres du ventricule gauche (dP/dt+ et dP/dt-). Lorsqu'elle a été évaluée chez les chiens, l'allongement du QTc a persisté pendant au moins 3 jours et jusqu'à 4 semaines. Cet allongement du QTc était de mécanisme inconnu, indépendante de la fréquence cardiaque et non liée à l'inhibition du hERG, et a été observée à des concentrations plasmatiques libres maximales ≥ 4 fois celles observées à la DMRH. Des complexes atriaux prématurés supplémentaires (CAP) ont été observés chez un chien d'étude de télémetrie et un chien d'étude de toxicologie, à des niveaux plasmatiques libres maximaux respectivement 12 fois et 33 fois supérieurs à la DMRH humaine. Une cardiomyopathie a été observée chez les rates après une administration sur 6 mois à des expositions plasmatiques totales ≥ 11 fois l'ASC de l'exposition humaine à la DMRH.

Chez le chien, l'administration combinée de camizestrant et d'atropine a entraîné une augmentation significative de l'exposition plasmatique et cérébrale à l'atropine, considérée comme due à l'inhibition du métabolisme de l'atropine et, par conséquent, probablement spécifique au chien.

Mutagénicité et carcinogénicité

Le camizestrant s'est révélé négatif dans les tests d'Ames et du micronoyau *in vitro*, ainsi que dans l'étude du micronoyau *in vivo*. Les résultats observés au niveau des ovaires dans les études chroniques à doses répétées comprenaient une hyperplasie à des expositions plasmatiques totales (ASC) ≥ 2 fois (cellules de la granulosa du rat) et 52 fois (stroma du cordon sexuel du chien) par rapport à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH), ainsi que des tumeurs bénignes des cellules de la granulosa à des expositions plasmatiques totales (ASC) d'environ 60 fois (rats) et 3,5 fois (chiens) supérieures à l'exposition humaine à la DMRH. Un adénome des cellules interstitielles (de Leydig) a été observé dans les testicules d'un seul chien à une exposition 13

fois supérieure à celle de l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). Ces observations sont considérées comme d'origine hormonale, compte tenu de l'action pharmacologique du camizestrant, et ne sont donc pas pertinentes pour les femmes ménopausées, ni pour les femmes en préménopause ou en péri ménopause, ni pour les hommes recevant un agoniste de la LH-RH.

Toxicité pour la reproduction

Toxicité embryo-fœtale/du développement

L'administration de camizestrant dans le cadre d'une étude de développement embryofœtal modifiée chez le rat a entraîné une absence totale d'implantation chez les femelles lorsque le traitement à raison de 0,1 mg/kg/jour a été instauré avant l'implantation. Lorsque l'administration a été limitée à la phase d'organogenèse, le camizestrant n'a eu aucun effet sur la survie ou le développement embryo-fœtal, mais lorsqu'il a été administré de l'implantation jusqu'à la mise bas et pendant la lactation, le camizestrant a entraîné un allongement de la durée de la gestation, une dystocie, ainsi qu'une altération de la survie et de la croissance de la progéniture. Les expositions maternelles dans cette étude étaient bien inférieures à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH).

Fertilité

Dans une étude de fertilité chez des rates, le camizestrant a eu un effet négatif sur les cycles œstraux, le comportement d'accouplement, la fertilité et la survie embryonnaire précoce, effets qui ont complètement disparu après un mois sans administration. Des effets ont été observés à des expositions maternelles inférieures à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH).

Chez les rats mâles et les chiens, une atrophie de la prostate, des vésicules séminales et des tubules séminifères, une dilatation tubulaire des testicules et des modifications de l'épididyme (diminution du nombre de spermatozoïdes chez le rat et présence de débris cellulaires chez le chien) ont été observées dès la dose la plus faible dans les études chroniques, à des expositions ≥ 2 fois (rat) ou $\geq 3,5$ fois (chien) l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH), et ont été considérées comme cliniquement significatives. Chez les rats mâles, après 9 semaines de traitement, il a été observé une diminution du nombre de spermatides et de spermatozoïdes, un pourcentage plus élevé d'anomalies spermatiques, une motilité réduite des spermatozoïdes, ainsi que des taux d'accouplement et de gestation plus faibles, indiquant un effet sur la fertilité masculine. Des effets ont été observés à une exposition plasmatique totale (ASC) ≥ 2 fois supérieure à celle observée à une dose clinique de 75 mg, mais aucun seuil sans effet n'a été établi. Dans cette étude, une perte d'implantation et une diminution du nombre de fœtus vivants ont été observées chez les femelles non traitées accouplées à des mâles traités, ce qui suggère une toxicité reproductive d'origine masculine à une exposition plasmatique totale (ASC) 27 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée (DMRH). La réversibilité des effets sur la fertilité masculine n'a pas été évaluée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (type 102)
Hydrogénophosphate de calcium
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350

Talc
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

28x1 comprimés pelliculés conditionnés en plaquettes perforées unitaires en aluminium/aluminium. 2 plaquettes de 14 comprimés pelliculés chacune.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2046/001

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DU RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit soumettre le premier rapport périodique d'évaluation du bénéfice-risque (PSUR) pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes les actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Obligation de mise en œuvre de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de mieux caractériser l'efficacité à long terme du camizestrant en association avec un inhibiteur de CDK4/6 (le palbociclib, le ribociclib ou l'abémaciclib) dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs d'œstrogènes	31 Décembre 2028

(RE), négatif pour HER2, après détection d'une mutation ESR1 et sans progression de la maladie sous traitement endocrinien de première ligne en association avec un inhibiteur de CDK4/6, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit soumettre les résultats de l'analyse finale de la survie globale (OS) de l'étude SERENA-6, une étude de phase III, randomisée, en double aveugle.	
---	--

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ETCAMAH 75 mg comprimés pelliculés
camizestrant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de camizestrant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2046/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

etcamah 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D comportant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ETCAMAH 75 mg comprimés
camizestrant

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Informations du patient

Etcamah 75 mg comprimés pelliculés camizestrant

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'Etcamah et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Etcamah
3. Comment prendre Etcamah
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Etcamah
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Etcamah et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce qu'Etcamah?

Etcamah contient la substance active camizestrant. Le camizestrant appartient à un groupe de médicaments pris par voie orale appelés dégradeurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERD) et antagonistes des récepteurs aux œstrogènes (RE) » à administration orale.

Dans quels cas Etcamah est-il utilisé ?

Etcamah est un médicament anticancéreux utilisé chez l'adulte en association à un autre médicament anticancéreux appelé inhibiteur de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ou abémaciclib) pour traiter le cancer du sein qui s'est propagé aux tissus voisins (localement avancé) ou qui s'est propagé à d'autres régions du corps (métastatique). Il est important que vous lisiez également la notice de ces autres médicaments. Si vous avez des questions concernant ces médicaments, adressez-vous à votre médecin.

Etcamah ne peut être utilisé que lorsque les cellules cancéreuses possèdent des récepteurs (cibles) à leur surface (récepteurs d'œstrogènes positifs ; ER-positifs) et ne présentent pas de grandes quantités d'un récepteur du facteur de croissance épidermique humain appelé HER2 (HER2-négatif). Il doit également avoir été démontré que les cellules cancéreuses présentent une modification (mutation) d'un gène appelé « *ESR1* », détectée alors que le patient recevait une hormonothérapie en association avec à un inhibiteur de CDK4/6 comme premier traitement du cancer, et et alors que le cancer ne progressait pas. Votre médecin effectuera également un test pour s'assurer qu'ETCAMAH est adapté à votre situation.

Lorsque l'Etcamah est utilisé chez les femmes qui n'ont pas encore atteint la ménopause (préménopausées ou péri ménopausées) et chez les hommes, il doit être administré en association avec un agoniste ou un antagoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH)

(médicaments qui réduisent les taux sanguins d'hormones, telles que l'œstrogène, la progestérone et la testostérone).

Comment agit Etcamah

La substance active d'Etcamah, le camizestrant, agit en bloquant et en détruisant directement les récepteurs aux œstrogènes présents dans le cancer du sein. Les récepteurs aux œstrogènes sont des protéines qui peuvent favoriser la croissance et la multiplication du cancer du sein. En bloquant et en détruisant les récepteurs aux œstrogènes présents dans le cancer du sein, Etcamah peut réduire la croissance et la propagation du cancer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Etcamah

Ne prenez pas Etcamah

- si vous allaitez.
- si vous êtes allergique au camizestrant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Etcamah

- si vous présentez une fréquence cardiaque réduite.
- si vous avez des problèmes hépatiques.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants ou aux adolescents de moins de 18 ans. En effet, on ignore dans quelle mesure Etcamah est efficace ou sûr dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Etcamah

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Etcamah peut modifier l'action de certains autres médicaments. De même, certains autres médicaments peuvent modifier l'action d'Etcamah.

- Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité d'Etcamah en diminuant sa concentration dans le sang :
 - Carbamazépine (utilisée pour traiter les crises d'épilepsie)
 - Millepertuis (un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression)
 - Rifampicine (utilisée pour traiter certaines infections)
- Le phénobarbital (utilisé pour traiter les crises d'épilepsie) et d'autres inducteurs modérés connus du CYP3A4/5 peuvent réduire l'efficacité d'Etcamah et doivent être utilisés avec prudence. Si possible, votre médecin pourra envisager d'autres médicaments.
- Etcamah peut augmenter le risque d'effets indésirables avec certains autres médicaments en augmentant leur concentration dans le sang. Il s'agit notamment de :
 - l'oméprazole, le pantoprazole (utilisés pour traiter les troubles causés par un excès d'acide gastrique)
 - la warfarine (utilisée pour traiter les caillots sanguins)
 - la phénytoïne (utilisée pour traiter les crises d'épilepsie)Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin interrompra le traitement au moins 2 semaines avant votre première dose d'Etcamah et ne le reprendra pas avant au moins 2 semaines après votre dernière dose d'Etcamah.
- Le lansoprazole (utilisé pour traiter les troubles causés par un excès d'acide gastrique) et d'autres substrats modérément sensibles connus du CYP2C9 et/ou du CYP2C19 peuvent être utilisés avec prudence. Si possible, votre médecin pourra envisager d'autres médicaments.
- Médicaments connus pour être des substrats sensibles du CYP3A4/5, par exemple :
 - Le midazolam (utilisé pour favoriser le sommeil et/ou soulager l'anxiété) et la simvastatine (utilisée pour réduire le cholestérol) - doivent être utilisés avec prudence.

- L'alfentanil et le fentanyl (médicaments utilisés pour soulager la douleur) - peuvent nécessiter des ajustements posologiques et votre médecin devra surveiller étroitement leur utilisation afin de détecter d'éventuels effets indésirables.
- La prise d'Etcamah avec certains médicaments peut augmenter le risque d'altération de votre rythme cardiaque, entraînant une activité électrique anormale du cœur (allongement de l'intervalle QT) et des torsades de pointes (activité électrique anormale du cœur accompagnée de troubles du rythme pouvant engager le pronostic vital)). Il s'agit notamment de :
 - La ciprofloxacine, la lévofloxacine (utilisées pour traiter les infections bactériennes)
 - L'ondansétron (utilisé pour traiter les nausées et les vomissements)
 - L'escitalopram, la venlafaxine (utilisés pour traiter la dépression)
 - Le fluconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
 - **Le ribociclib** (utilisé dans le traitement du cancer du sein en association avec Etcamah)

Ribociclib - L'association d'Etcamah et du ribociclib a fait l'objet d'études. Votre médecin vous surveillera pendant le traitement par ces médicaments et pourra ajuster les doses si nécessaire. Consultez la notice du ribociclib pour plus d'informations.

Ce que vous devez savoir sur la surveillance avec Etcamah et les inhibiteurs de CDK4/6

Avant de commencer un traitement par Etcamah et un inhibiteur de CDK4/6, votre médecin contrôlera votre cœur à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG) et effectuera des analyses de sang, notamment pour vérifier le taux de sels minéraux dans votre sang, si nécessaire. Pendant le traitement, votre médecin continuera à assurer votre surveillance selon les besoins et suivra les instructions propres à l'inhibiteur de CDK4/6 que vous prenez. En cas de modification du rythme cardiaque, des ECGs plus fréquents pourront être nécessaires.

Grossesse, allaitement et fertilité

Contraception - informations destinées aux femmes et aux hommes

Patients de sexe féminin

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant la prise d'Etcamah et pendant au moins 4 semaines après votre dernière dose. N'utilisez pas de pilule contraceptive. Choisissez une méthode non hormonale, comme un stérilet au cuivre. Demandez conseil à votre médecin sur les méthodes contraceptives adaptées.

Patients de sexe masculin

- Vous devez utiliser un préservatif lors de vos rapports sexuels avec une partenaire, même si elle est enceinte, pendant la prise d'Etcamah et pendant au moins une semaine après la prise de la dernière dose.
- Votre partenaire féminine doit également utiliser un moyen de contraception, tel que la pilule contraceptive.
- Vous devez informer votre médecin si votre partenaire féminine tombe enceinte.

Grossesse

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. En effet, Etcamah peut nuire à votre futur bébé.
- Si vous devenez enceinte pendant le traitement, informez-en immédiatement votre médecin. Votre médecin décidera avec vous si vous devez continuer à prendre Etcamah.
- Évitez toute grossesse pendant le traitement par ce médicament. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace. Voir la rubrique « Contraception – informations destinées aux femmes et aux hommes » ci-dessus.
- Si vous êtes une femme susceptible de devenir enceinte, votre médecin vous demandera de faire un test de grossesse avant de commencer le traitement afin de vérifier si vous n'êtes pas déjà enceinte. Vous devrez peut-être également effectuer des tests de grossesse réguliers pendant que vous prenez Etcamah.

Allaitement

Avant de prendre Etcamah, informez votre médecin si vous allaitez. On ignore si le médicament passe dans le lait maternel. Pour la sécurité de votre bébé, vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Etcamah et pendant les 4 semaines suivant la prise de la dernière dose.

Fertilité

Etcamah peut diminuer la fertilité chez les hommes et les femmes. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous envisagez d'avoir un enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prise d'Etcamah en association avec un inhibiteur de CDK4/6 peut provoquer une sensation de fatigue ou des vertiges, ce qui peut légèrement affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Etcamah, pris seul, peut parfois provoquer de brèves altérations de la vision périphérique, telles que des flashs lumineux. Ces altérations sont généralement légères et n'affectent normalement pas la conduite. Si cela se produit, soyez prudent lorsque vous conduisez des véhicules ou utilisez des outils ou des machines.

Etcamah contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Etcamah

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Etcamah se présente sous forme de comprimés pelliculés à prendre par voie orale.

- La dose recommandée d'Etcamah est d'un comprimé pelliculé de 75 mg, à prendre une fois par jour, à la même heure chaque jour.
- Avalez le comprimé entier avec de l'eau. Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou couper le comprimé.
- Etcamah peut être pris pendant ou en dehors des repas.
- Si vous vomissez, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez la dose suivante d'Etcamah à l'heure habituelle.
- Le traitement doit être poursuivi tant que vous en tirez un bénéfice ou jusqu'à ce que les effets indésirables deviennent insupportables.

Si vous avez pris plus d'Etcamah que vous n'auriez dû

Si vous prenez plus d'Etcamah que vous ne le devriez, contactez votre médecin. Apportez les comprimés et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre Etcamah

Si vous avez oublié de prendre une dose, vous pouvez la prendre immédiatement dans les 6 heures suivant l'heure à laquelle vous la prenez habituellement. Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle vous prenez habituellement votre dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante d'Etcamah à l'heure habituelle. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Etcamah

N'arrêtez pas de prendre Etcamah sauf si votre médecin vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Informez votre médecin si vous présentez des effets indésirables, y compris ceux qui ne sont pas mentionnés dans cette notice.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant le traitement :

Fièvre, transpiration ou frissons, toux, symptômes pseudo-grippaux, perte de poids, essoufflement, douleurs abdominales et diarrhée, zones chaudes ou douloureuses sur votre corps, ou sensation de grande fatigue (signes ou symptômes d'infections) (très fréquents, pouvant toucher plus d'une personne sur 10).

Autres effets indésirables :

Très fréquents : peuvent toucher plus d'une personne sur 10

- Faible taux de neutrophiles, un type de globules blancs (neutropénie)
- Faible taux de globules blancs (leucopénie)
- Faible taux de plaquettes, un composant qui aide le sang à coaguler (thrombopénie)
- Faible taux de globules rouges (anémie)
- Sensations vertigineuses
- Maux de tête
- Troubles visuels
- Sécheresse oculaire
- Ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie)
- Toux
- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Douleurs dorsales
- Fatigue
- Faiblesse (asthénie)

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Faible taux de lymphocytes, un type de globules blancs (lymphopénie)
- Perte d'appétit
- Taux de potassium dans le sang réduit, pouvant entraîner des troubles du rythme cardiaque (hypokaliémie)
- Taux de phosphate dans le sang réduit (hypophosphatémie)
- Taux de calcium dans le sang réduit, pouvant parfois entraîner des crampes (hypocalcémie)
- Goût étrange dans la bouche (dysgueusie)
- Évanouissement (syncope)
- Caillot sanguin dans une veine profonde, généralement dans la jambe (thrombose veineuse profonde)
- Essoufflement ou difficulté à respirer (dyspnée)
- Constipation
- Douleurs abdominales (au ventre)
- Lésions buccales ou ulcères accompagnés d'une inflammation des gencives (stomatite)
- Démangeaisons (prurit)
- Perte de cheveux (alopécie)
- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques, pouvant être le signe de problèmes hépatiques
- Taux élevés de créatinine dans le sang, un produit de dégradation musculaire pouvant être un

- signe de problèmes rénaux
- Anomalie de l'activité électrique du cœur affectant son rythme (allongement de l'intervalle QTc)

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- Faible taux de globules blancs accompagné de fièvre due à une infection (neutropénie fébrile)
- Battements de cœur irréguliers sévères (torsade de pointe) pouvant provoquer des vertiges, des évanouissements ou une perte de connaissance
- Obstruction d'un vaisseau sanguin par un caillot (embolie)
- Caillot dans un vaisseau sanguin des poumons pouvant provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement et des évanouissements (embolie pulmonaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#).* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Etcamah

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas Etcamah si vous constatez que l'emballage ou le récipient présente des signes de détérioration ou de falsification, ou si les comprimés sont cassés, fissurés ou autrement endommagés.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Etcamah

- La substance active est le camizestrant. Chaque comprimé pelliculé (comprimés) contient 75 mg de camizestrant.
- Les autres composants sont les suivants :
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (type 102), hydrogénophosphate de calcium, glycolate d'amidon sodique (type A) et stéarate de magnésium (voir rubrique 2 « Etcamah contient du sodium »).
Enrobage du comprimé : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol3350, talc, oxyde de fer rouge(E172), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer noir (E172).

Comment se présente Etcamah et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Etcamah 75 mg sont de couleur beige, ronds, biconvexes, pelliculés, gravés des lettres « CM » au-dessus du chiffre « 75 » sur une face et lisses sur l'autre. Diamètre approximatif : 9 mm.

Etcamah est conditionné en plaquettes perforées en aluminium/aluminium de 28x1 comprimés pelliculés (chaque boîte contient 2 plaquettes de 14 comprimés pelliculés).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

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

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>