

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Etcamah 75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg kamizestranta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta bež boje, s utisnutom oznakom „CM” iznad broja „75” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Približan promjer: 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Etcamah je u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 (palbociklibom, ribociklibom ili abemaciclibom) indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka dojke pozitivnog na estrogenski receptor (ER) i negativnog na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) nakon utvrđivanja mutacije gena za estrogenski receptor 1 (engl. *estrogen receptor 1*, ESR1) u odraslih bolesnika kojima bolest nije uznapredovala tijekom prve linije liječenja endokrinom terapijom u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 (za odabir bolesnika na temelju bioloških biljega vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

U žena u predmenopauzi ili perimenopauzi te u muškaraca, Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 treba primjenjivati zajedno s agonistom ili antagonistom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva s primjenom protutumorskih lijekova.

Odabir bolesnika

Odabir bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim ER-pozitivnim, HER2-negativnim rakom dojke koji primaju endokrinu terapiju kao prvu liniju liječenja treba se temeljiti na prisutnosti mutacija gena *ESR1* u uzorku plazme ili tumora, koji se prikuplja svaka 3 mjeseca dok se ne utvrdi prisutnost mutacije gena *ESR1* i koji treba ocijeniti uporabom *in vitro* dijagnostičkog (IVD) medicinskog proizvoda s oznakom CE namijenjenog za tu svrhu (vidjeti dio 5.1). Ako IVD medicinski proizvod s oznakom CE nije dostupan, treba koristiti zamjenski validirani test.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 iznosi 75 mg jedanput na dan. Pri uvođenju lijeka Etcamah, inhibitor CDK4/6 treba nastaviti primjenjivati u istoj dozi u kojoj se primjenjivao kad je otkrivena mutacija gena *ESR1*.

Za informacije o preporučenom doziranju inhibitora CDK4/6 ili agonista odnosno antagonista LHRH-a vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka. Ako se primjena inhibitora CDK4/6 trajno obustavi, treba obustaviti i liječenje lijekom Etcamah.

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Etcamah treba nastaviti sve dok se primjećuje klinička korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Etcamah, može je uzeti unutar 6 sati od uobičajenog vremena primjene. Ako je prošlo više od 6 sati, dozu za taj dan treba preskočiti. Sljedeću dozu lijeka Etcamah treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

Povraćanje

Ako bolesnik povrati, ne smije uzeti dodatnu dozu. Sljedeću dozu lijeka Etcamah treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

Praćenje kod primjene lijeka Etcamah u kombinaciji s inhibitorima CDK4/6

Kad se Etcamah primjenjuje u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6, potrebno je ocijeniti EKG prije uvođenja liječenja, približno 8. i 15. dana prvog ciklusa, a zatim kako je klinički indicirano. Nakon toga praćenje tijekom kombiniranog liječenja treba provoditi sukladno preporukama u sažetku opisa svojstava lijeka za inhibitor CDK4/6 koji se istodobno primjenjuje. U slučaju produljenja QTc intervala tijekom liječenja preporučuje se učestalije EKG praćenje.

Osim toga, liječenje lijekom Etcamah u kombinaciji s ribociklibom smije se uvesti samo bolesnicima kojima je QTcF vrijednost < 450 ms te treba provesti analizu elektrolita prije uvođenja kombinirane terapije, 15. dana terapije te zatim kako je klinički indicirano. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ribociklib za smjernice za prilagodbu doze i druge relevantne sigurnosne informacije.

Prilagodbe doze

Liječenje lijekom Etcamah može se privremeno prekinuti i/ili trajno obustaviti radi zbrinjavanja nuspojava u skladu sa smjernicama za prilagodbu doze navedenima u Tablici 1.

Tablica 1 Preporučena prilagodba doze lijeka Etcamah

Toksičnost prema NCI CTCAE kriterijima (verzija 5.0)	Mjera
Bradikardija^a Simptomatska, ≥ 2 . stupnja prema CTCAE kriterijima	Razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Etcamah dok se ne ocijene istodobno primijenjeni lijekovi za koje se zna da uzrokuju bradikardiju. Ako se nijedan istodobno primijenjeni lijek ne utvrdi kao doprinoseći faktor, prekinuti primjenu lijeka Etcamah dok se simptomi bradikardije ne povuku. Ako se utvrdi da je bradikardiji pridonio neki od istodobno primijenjenih lijekova, razmotriti trajni prekid primjene ili prilagodbu doze tog lijeka dok se simptomi bradikardije ne povuku i zatim nastaviti s primjenom lijeka Etcamah. Razmotriti ponovnu procjenu srčane frekvencije nakon ponovnog uvođenja lijeka Etcamah pri sljedećem kliničkom posjetu ili kako je klinički indicirano. Trajno obustaviti liječenje lijekom Etcamah u slučaju perzistirajuće simptomatske bradikardije.
Učinci na vid^b 2. stupnja prema CTCAE kriterijima / ograničavaju instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života	Razmotriti upućivanje bolesnika oftalmologu ako su simptomi vezani uz vid progresivni, perzistirajući ili utječu na instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života. Odluka o privremenom prekidu liječenja treba se temeljiti na kliničkoj ocjeni.
Štetni događaji ≥ 3. stupnja za koje se smatra da su uzročno-posljedično povezani s lijekom Etcamah	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Etcamah dok se štetni događaj ne ublaži do ≤ 2. stupnja težine prema CTCAE kriterijima, a zatim nastaviti s njegovom primjenom. Razmotriti trajnu obustavu liječenja lijekom Etcamah u slučaju rekurentnih štetnih događaja ≥ 3. stupnja.

CTCAE (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) = Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje; NCI (engl. *National Cancer Institute*) = Nacionalni institut za rak.

a. Bradikardija uključuje bradikardiju i sinusnu bradikardiju.

b. Učinci na vid uključuju fotopsiju, zamagljen vid, poremećen vid, diplopiju i fotofobiju kao poremećaje oka prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava te vidnu perseveraciju kao poremećaj živčanog sustava prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

Nije opažena klinički značajna farmakokinetička interakcija kod istodobne primjene kamizestranta i abemacicliba ili palbocikliba. Kad se kamizestrant u dozi od 75 mg primjenjivao u kombinaciji s ribociklibom, izloženost kamizestrantu povećala se do razina usporedivih s onima opaženima kod monoterapije dozom od 150 mg (vidjeti dio 4.9).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kamizestranta u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu kamizestranta u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrene funkcije. Primjena lijeka Etcamah ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu kamizestranta u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (prema NCI kriterijima). Kao mjera opreza, treba izbjegavati primjenu kamizestranta u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s blagim oštećenjem jetrene funkcije smiju uzimati kamizestrant (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kamizestranta u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Tablete treba progutati cijele s vodom, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje, svaki dan u približno isto vrijeme. Etcamah se ne smije uzeti ako je tableta prelomljena, napukla ili na neki drugi način oštećena. Tableta se ne smije žvakati, drobiti, otapati ni lomiti jer se te metode primjene nisu ocjenjivale u kliničkim ispitivanjima.

4.3 Kontraindikacije

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bradikardija kod primjene u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da povećavaju rizik od produljenja QTc intervala

Kod liječenja kombinacijom kamizestranta i inhibitora CDK4/6 prijavljeni su bradikardija i produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.8). Opažen je slučaj *torsades de pointes* bez smrtnog ishoda u bolesnika s bradikardijom i produljenjem QTc intervala koji je primao kamizestrant u kombinaciji s ribociklibom. Budući da bradikardija u kontekstu mogućeg produljenja QTc intervala može povećati rizik od aritmije, potreban je oprez kad se kamizestrant primjenjuje u kombinaciji s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc interval, npr. ribociklibom. Vidjeti preporuke za praćenje (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Kamizestrant se metabolizira u jetri. U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije očekuje se povećana izloženost kamizestrantu. Kao mjera opreza, treba izbjegavati primjenu kamizestranta u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s blagim oštećenjem jetrene funkcije smiju uzimati kamizestrant. Nije potrebno prilagođavati dozu kamizestranta u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (prema NCI kriterijima) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kamizestrant je reverzibilni inhibitor CYP3A4/5 i CYP2B6 te uzrokuje inhibiciju prijenosnika lijekova P-glikoproteina (P-gp), BCRP-a i OATP1B1. Kamizestrant je snažan, vremenski ovisan i ireverzibilan inhibitor CYP2C9 i CYP2C19. Kamizestrant je supstrat CYP3A4 i P-gp-a.

Učinci drugih lijekova na kamizestrant

Induktori CYP3A4/5

Očekuje se smanjenje izloženosti kamizestrantu ako se primjenjuje istodobno s umjerenim i snažnim induktorima CYP3A4/5. Klinički, jednokratna peroralna doza kamizestranta od 75 mg primijenjena istodobno s ponovljenim dozama karbamazepina, koji je snažan induktor CYP3A4/5, dovela je do geometrijske srednje vrijednosti omjera C_{max} i AUC-a kamizestranta od 0,41 (90% CI: 0,37; 0,46) odnosno 0,29 (90% CI: 0,28; 0,32). Istodobnu primjenu kamizestranta i snažnih induktora CYP3A4/5 (uključujući, između ostalog, karbamazepin, fenitoin, rifampicin i gospinu travu) treba izbjegavati. Treba razmotriti primjenu nekog drugog lijeka koji ne inducira ili je slab induktor CYP3A4.

Kad se kamizestrant primjenjuje u kombinaciji s ribociklibom i umjerenim induktorima CYP3A4/5 (uključujući, između ostalog, bosentan, nafcilin, modafinil i fenobarbital) nije potrebno prilagođavati dozu kamizestranta. Kad se kamizestrant primjenjuje u kombinaciji s abemaciklibom ili palbociklibom potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu takvih umjerenih induktora CYP3A4/5 i odabrati zamjenski lijek za istodobnu primjenu (vidjeti dio 5.2).

Inhibitori CYP3A4/5

U kliničkom je ispitivanju istodobna primjena itraconazola, koji je snažan inhibitor CYP3A4/5, povećala geometrijsku srednju vrijednost C_{max} and AUC_{inf} kamizestranta za 1,37 odnosno 1,90 puta. Primjenu kamizestranta u kombinaciji s ribociklibom treba izbjegavati u bolesnika koji uzimaju snažne inhibitore CYP3A4/5. Osim toga, potreban je oprez kad se kombinacija kamizestranta i ribocikliba primjenjuje zajedno sa slabim (npr. klorzoksazonom i fosaprepitantom) i umjerenim (npr. aprepitantom i diltiazemom) inhibitorima CYP3A4/5.

Učinci kamizestranta na druge lijekove

Supstrati CYP2C9 i CYP2C19

Podaci *in vitro* u kombinaciji s mehanističkim statičkim modeliranjem pokazuju da je kamizestrant snažan, ireverzibilan i vremenski ovisan inhibitor i CYP2C9 i CYP2C19. To znači da je inhibicija ireverzibilna i da se za ponovnu uspostavu funkcionalnosti enzimi moraju ponovno sintetizirati. Stoga se očekuje da će kamizestrant povećati izloženost lijekovima koji su supstrati CYP2C9 i/ili CYP2C19. Nisu dostupni klinički podaci *in vivo*. Primjenu lijekova koji su osjetljivi supstrati CYP2C9 i/ili CYP2C19 (uključujući, između ostalog, klobazam, omeprazol, pantoprazol i progvanil) ili supstrati CYP2C9 i/ili CYP2C19 uskog terapijskog indeksa (uključujući, između ostalog, fenitoin i varfarin) treba prekinuti najmanje 2 tjedna prije prve doze lijeka Etcamah te ih se ne smije primjenjivati još najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka Etcamah.

Istodobna primjena kamizestranta i umjereno osjetljivih supstrata CYP2C9 (uključujući, između ostalog, flurbiprofen, siponimod i gliburid) i/ili CYP2C19 (uključujući, između ostalog, esomeprazol, vorikonazol i lanzoprazol) moguća je uz oprez; međutim, ako je moguće, treba razmotriti zamjenske lijekove.

Supstrati CYP3A4/5

U kliničkom je ispitivanju istodobna primjena kamizestranta povećala geometrijsku srednju vrijednost C_{max} i AUC-a midazolama, osjetljivog supstrata CYP3A4/5, za 1,50 odnosno 1,99 puta, što pokazuje da je kamizestrant slab inhibitor CYP3A4/5. Kamizestrant treba primjenjivati uz oprez kad se uzima istodobno s osjetljivim supstratima CYP3A4/5 (uključujući, između ostalog, budezonid, buspiron, dronedaron, ivabradin, lurasidon, midazolam, kvetiapin, sildenafil i simvastatin). Supstrati CYP3A4/5 uskog terapijskog indeksa (npr. alfentanil i fentanil) mogu zahtijevati prilagodbu doze te njihovu primjenu treba pažljivo pratiti.

Osjetljivi supstrati OATP1B1

Podaci *in vitro* pokazuju da je kamizestrant inhibitor prijenosnika OATP1B1. Stoga bi kamizestrant mogao povećati izloženost lijekovima koji su supstrati OATP1B1, uključujući, između ostalog, gliburid i lovastatin. Nisu dostupni klinički podaci *in vivo*. Lijekove koji imaju uzak terapijski indeks i osjetljivi su supstrati OATP1B1 treba izbjegavati. Istodobna primjena lijekova koji su osjetljivi

supstrati OATP1B1 dopuštena je, ali uz oprez i pažljivo praćenje bolesnika zbog mogućih interakcija između lijekova.

Osjetljivi supstrati BCRP-a

Podaci *in vitro* pokazuju da je kamizestrant inhibitor proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Stoga bi kamizestrant mogao povećati izloženost lijekovima koji su supstrati BCRP-a. Nisu dostupni klinički podaci *in vivo*. Primjena lijekova koji su osjetljivi supstrati BCRP-a, kao što su rosvastatin, sulfasalazin i sofosbuvir, dopuštena je, ali uz oprez i pažljivo praćenje bolesnika zbog mogućih interakcija između lijekova. Lijekove koji imaju uzak terapijski indeks i osjetljivi su supstrati BCRP-a treba izbjegavati.

Osjetljivi supstrati P-glikoproteina

Podaci *in vitro* pokazuju da je kamizestrant inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Stoga bi kamizestrant mogao povećati izloženost lijekovima koji su supstrati P-gp-a, uključujući, između ostalog, edoksaban, digoksin, feksofenadin i dabigatraneteksilat. Nisu dostupni klinički podaci *in vivo*. Lijekove koji imaju uzak terapijski indeks i osjetljivi su supstrati P-gp-a treba izbjegavati. Primjena lijekova koji su osjetljivi supstrati P-gp-a dopuštena je, ali uz oprez i pažljivo praćenje bolesnika zbog mogućih interakcija između lijekova.

Osjetljivi supstrati CYP2B6

Podaci *in vitro* pokazuju da je kamizestrant inhibitor enzima 2B6 citokroma P450 (CYP2B6). Stoga bi kamizestrant mogao povećati izloženost lijekovima koji su supstrati CYP2B6. Nisu dostupni klinički podaci *in vivo*. Treba izbjegavati lijekove koji su osjetljivi supstrati CYP2B6, uključujući, između ostalog, bupropion, nevirapin, ketamin i ciklofosamid. Primjena svih ostalih supstrata CYP2B6 dopuštena je, ali uz oprez i pažljivo praćenje bolesnika zbog mogućih interakcija između lijekova.

Lijekovi za koje se zna da produljuju QT interval

Kombinacija kamizestranta i ribocikliba ocjenjivala se u kliničkim ispitivanjima i opažen je slučaj *torsades de pointes* bez smrtnog ishoda u bolesnika s bradikardijom i produljenjem QTc intervala koji je primao kamizestrant u kombinaciji s ribociklibom. Preporučuje se kliničko praćenje bolesnika i prilagodba doza u skladu s uputama iz odobrenog sažetka opisa svojstava lijeka za ribociklib. Istodobnu primjenu drugih lijekova za koje se zna da produljuju QT interval i/ili nose rizik od razvoja *torsades de pointes* (npr. ciprofloksacin, levofloksacin, ondanzetron, escitalopram, venlafaksin, flukonazol, klorokin, halofantrin, klaritromicin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil i pimozyd) treba izbjegavati. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je EKG praćenje kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

S obzirom na mehanizam djelovanja i nekliničke podatke, kamizestrant bi mogao naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnica. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju kamizestrant. Prije početka liječenja u žena reproduktivne dobi treba provesti test na trudnoću kako bi se potvrdilo da nisu trudne, a ponavljanje testa treba razmotriti i tijekom liječenja.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi i muškarci čije su partnerice žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja kamizestrantom i još najmanje 4 tjedna (žene) odnosno 1 tjedan (muškarci) nakon završetka liječenja kamizestrantom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni kamizestranta u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost, uključujući smrt zametka i distociju (vidjeti dio 5.3). S obzirom na podatke

prikupljene u životinja i mehanizam djelovanja lijeka, kamizestrant se ne smije uzimati tijekom trudnoće, osim u slučajevima kad kliničko stanje žene zahtijeva liječenje kamizestrantom.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kamizestrant i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. S obzirom na podatke prikupljene u životinja (vidjeti dio 5.3), ne može se isključiti rizik za dojenče na majčinom mlijeku. Dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja kamizestrantom i ne smije se nastaviti još najmanje 4 tjedna nakon posljednje doze lijeka (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nema podataka o učinku kamizestranta na plodnost u ljudi. Rezultati ispitivanja na životinjama pokazali su izražene učinke kamizestranta na reproduktivne organe mužjaka i ženki miševa, štakora i pasa te funkcionalne učinke na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer ta kombinacija može uzrokovati umor i omaglicu (vidjeti dio 4.8). Etcamah može izazvati prolazne učinke na periferni vid, pretežno fotopsiju, koja ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima. Međutim, bolesnicima u kojih se pojave ti simptomi treba savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sažetak sigurnosnog profila lijeka Etcamah temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima u 263 bolesnika koja su primala Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 u ispitivanju faze III (SERENA-6) i ispitivanju faze I (SERENA-1).

Najčešće nuspojave ($\geq 15\%$) koje su se javile uz Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 bile su neutropenija (59,7%), učinci na vid (40,7%), infekcije (38,4%), proljev (21,3%), mučnina (21,3%), anemija (21,3%), umor (20,5%), bradikardija (19,8%) i leukopenija (15,6%). Među njima su učinci na vid (40,7%) i bradikardija (19,8%) utvrđeni kao nuspojave lijeka Etcamah.

Česte nuspojave 3. ili 4. stupnja ($\geq 2\%$) uz Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 bile su neutropenija (46,4%), leukopenija (9,1%), anemija (3,4%), infekcije (3,4%) i povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (2,3%).

Česte ozbiljne nuspojave ($\geq 1\%$) prijavljene u bolesnika koji su primali Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 uključivale su infekcije (3,4%) i pireksiju (1,1%).

Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja lijekom Etcamah u bolesnika koji su primali Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 bile su neutropenija (0,4%) i produljenje QT intervala na EKG-u (0,4%).

Najčešće nuspojave ($\geq 2\%$) koje su dovele do prilagodbe doze lijeka Etcamah u bolesnika koji su primali Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 bile su infekcije (6,8%), neutropenija (6,5%), bradikardija (4,2%), produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (3,4%), proljev (2,3%), povraćanje (2,3%) i učinci na vid (2,3%).

Tablični prikaz nuspojava

Kod primjene kombinacije lijeka Etcamah i inhibitora CDK4/6, nuspojave utvrđene kao nuspojave lijeka Etcamah bile su učinci na vid i bradikardija. U Tablici 2 također se navode nuspojave

kombinacije lijeka Etcamah i inhibitora CDK4/6 te njihova incidencija, utvrđene na temelju objedinjenih podataka o primjeni te kombinacije u kliničkim ispitivanjima (n = 263).

U ispitivanju SERENA-6 medijan trajanja izloženosti lijeku Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 iznosio je 15,54 mjeseca, dok je medijan izloženosti inhibitoru aromataze u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 iznosio 7,36 mjeseci.

Učestalost nuspojava iz kliničkih ispitivanja temelji se na učestalosti pojedinog štetnog događaja bilo kojeg uzroka, pri čemu dio tih događaja možda nije bio izazvan lijekom nego drugim faktorima, kao što su bolest, drugi lijekovi ili nevezani uzroci.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prikazane u padajućem nizu prema učestalosti skupnog MedDRA pojma. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Nuspojave prijavljene kod primjene kombinacije lijeka Etcamah i inhibitora CDK4/6 (n = 263) ^a

MedDRA organski sustav	MedDRA pojam	Bilo koji stupanj	3. ili 4. stupanj
Infekcije i infestacije	infekcije ^{d,e,f,g}	vrlo često	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija ^{e,f,g,h}	vrlo često	vrlo često
	anemija ^{e,f,g,i}	vrlo često	često
	leukopenija ^{e,f,g,j}	vrlo često	često
	trombocitopenija ^{e,f,g,k}	vrlo često	često
	limfopenija ^{f,g}	često	manje često
	febrilna neutropenija ^{e,f,g}	manje često	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit ^{e,f,g}	često	manje često
	hipokalijemija ^g	često	često
	hipofosfatemija ^g	često	manje često
	hipokalcijemija ^g	često	manje često
Poremećaji živčanog sustava	omaglica ^{f,g}	vrlo često	manje često
	glavobolja ^{f,g}	vrlo često	manje često
	disgeuzija ^{e,f}	često	manje često
	sinkopa ^g	često	manje često
Poremećaji oka	učinci na vid ^b	vrlo često	manje često
	suho oko ^{e,g}	vrlo često	-
Srčani poremećaji	bradikardija ^c	vrlo često	-
	<i>torsades de pointes</i> ^g	manje često	manje često
Krvožilni poremećaji	duboka venska tromboza ^{e,f}	često	manje često
	embolija ^e	manje često	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj ^g	vrlo često	-
	dispneja ^g	često	manje često
	plućna embolija ^{e,f}	manje često	manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljev ^{e,f,g}	vrlo često	često
	mučnina ^{e,f,g}	vrlo često	manje često
	povraćanje ^{e,f,g}	vrlo često	manje često

	konstipacija ^g	često	-
	bol u abdomenu ^g	često	često
	stomatitis ^{e,f,g}	često	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus ^{f,g}	često	-
	alopecija ^{e,f,g}	često	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima ^g	vrlo često	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor ^{e,f,g}	vrlo često	često
	astenija ^{e,g}	vrlo često	manje često
	pireksija ^{e,f,g}	često	manje često
Pretrage	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze ^{e,f,g}	često	manje često
	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze ^{e,f,g}	često	često
	povišene vrijednosti kreatinina u krvi ^{e,g}	često	-
	produljenje QT intervala na elektrokardiogramu	često	često

- a. Stupanj težine određivao se prema verziji 5.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje (CTCAE) Nacionalnog instituta za rak.
- b. Učinci na vid uključuju fotopsiju, zamagljen vid, poremećen vid, diplopiju i fotofobiju kao poremećaje oka prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava te vidnu perseveraciju kao poremećaj živčanog sustava prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Osim za kamizestrant, zamagljen vid je nuspojava palbocikliba, a fotopsija je nuspojava abemacicliba.
- c. Bradikardija uključuje bradikardiju i sinusnu bradikardiju.
- d. Svi preporučeni pojmovi unutar organskog sustava „Infekcije i infestacije”.
- e. Nuspojava kombinacije kamizestranta i palbocikliba.
- f. Nuspojava kombinacije kamizestranta i abemacicliba.
- g. Nuspojava kombinacije kamizestranta i ribocikliba.
- h. Neutropenija uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila.
- i. Anemija uključuje anemiju, makrocitnu anemiju i anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza.
- j. Leukopenija uključuje leukopeniju i smanjen broj leukocita.
- k. Trombocitopenija uključuje trombocitopeniju i smanjen broj trombocita.

Opis odabranih nuspojava

Bradikardija

Od 19,8% bolesnika u kojih je prijavljena bradikardija, u njih 85% prijavljena je asimptomatska bradikardija 1. stupnja prema CTCAE kriterijima, dok su u preostalih 15% prijavljene nuspojave 2. stupnja. Bradikardija je pokazivala nastup ovisan o vremenu, pri čemu je postupno usporavanje srčane frekvencije doseglo stabilnu najnižu vrijednost nakon približno 14 dana te se ona nakon prekida liječenja načelno oporavila unutar sličnog roka.

Bradikardija u prisutnosti produljenja QTc intervala izazvanog lijekom može povećati rizik od aritmije. Produljenje QTc intervala prijavljeno je kao nuspojava u 18 bolesnika (6,8%) koji su primali Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 (vidjeti Tablicu 2). Među njima je 14 slučajeva prijavljeno kao 1. ili 2. stupnja, 3 slučaja prijavljena su kao 3. stupnja, a opažen je i jedan slučaj *torsades de pointes* (4. stupnja) u bolesnika s bradikardijom i produljenjem QTc intervala koji je primao kamizestrant u kombinaciji s ribociklibom u ispitivanju faze 1. Događaji 3. i 4. stupnja zabilježeni su kod primjene u kombinaciji s ribociklibom. Preporučuje se dodatno praćenje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Učinci na vid

Od 40,7% bolesnika u kojih su prijavljeni učinci na vid, većina (92,5%) je imala nuspojave 1. stupnja prema CTCAE kriterijima, 6,5% nuspojave 2. stupnja prema CTCAE kriterijima, a 0,9% nuspojavu 3. stupnja prema CTCAE kriterijima (fotopsiju). Najčešći učinak na vid bila je fotopsija (24,0%). Medijan vremena do nastupa prvog učinka na vid iznosio je 9 dana. Učinci na vid kao nuspojave obično su bili intermitentni, kratkotrajni i nisu bili stalno prisutni tijekom dana. Prijavljeno je da se učinci na vid nisu s vremenom pogoršavali. Oftalmološkim pregledom bolesnika koji su prijavili učinke na vid nisu utvrđeni dokazi strukturnih učinaka na oko niti klinički značajne promjene oštine vida koje bi se pripisale lijeku Etcamah (vidjeti dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nema specifične terapije u slučaju predoziranja lijekom Etcamah. U ispitivanjima faze I u kojima su bolesnici primali monoterapiju u dozama do 450 mg na dan nije dosegnuta maksimalna podnošljiva doza. Sigurnosni profil u bolesnika liječenih dozama lijeka Etcamah od 150 mg jedanput na dan odgovarao je utvrđenom sigurnosnom profilu lijeka Etcamah u preporučenoj dozi od 75 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.8). U slučaju sumnje na predoziranje bolesnike treba pažljivo nadzirati i po potrebi liječiti simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, antiestrogeni, ATK oznaka: L02BA05

Mehanizam djelovanja

Kamizestrant je oralni selektivni degradator estrogenskih receptora (engl. *selective estrogen receptor degrader*, SERD) i antagonist estrogenskih receptora (ER).

Kamizestrant se vezuje za domenu ER α koja veže ligand, čime antagonizira aktivnost ER α kodiranog i genom *ESR1* divljeg tipa i mutiranim genom *ESR1* te inducira razgradnju ER α ovisnu o proteasomu, a da pritom ne agonizira ER α .

Elektrofiziologija srca

Analiza odgovora na izloženost lijeku u vidu mogućeg produljenja QTcI intervala kod monoterapije kamizestrantom u dozi od 75 mg do 300 mg na dan provedena je u 30 bolesnika. Predviđena srednja vrijednost s lijekom povezanog produljenja QTcI intervala nakon primjene 75 mg kamizestranta na dan iznosila je 2,99 ms (95% CI: -0,75; 6,73) pri srednjoj vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže, uz gornju granicu od 6,09 ms (90% CI). Pri preporučenoj dozi kamizestranta od 75 mg nije opaženo produljenje QTcI intervala čija bi srednja vrijednost iznosila > 10 ms.

Klinička djelotvornost

Lokalno uznapredovali ili metastatski ER-pozitivan, HER2-negativan rak dojke

SERENA-6

SERENA-6 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje vođeno cirkulirajućom tumorskom DNA (ctDNA) provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti prelaska na Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 (palbociklib, ribociklib ili abemaciclib) u odnosu na nastavak liječenja inhibitorom aromataze (letrozolom ili anastrozolom) u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 u odraslih žena u predmenopauzi/perimenopauzi/postmenopauzi i muškaraca s lokalno uznapredovalim ili metastatskim ER-pozitivnim/HER2-negativnim rakom dojke i mjerljivom mutacijom gena *ESR1* utvrđenom testiranjem ctDNA, a kojima bolest nije uznapredovala tijekom prve linije liječenja inhibitorom aromataze u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6. U svih se bolesnika u trenutku uključivanja moralo provoditi liječenje te su prethodno morali primati inhibitor aromataze u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 kao početnu endokrinu terapiju ≥ 6 mjeseci bez dokaza progresije bolesti prema ocjeni ispitivača. Bolesnici su prije početka liječenja inhibitorom aromataze u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 mogli primiti jednu prethodnu liniju kemoterapije. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s funkcionalnim ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) statusom > 1 , prisutnom proširenom simptomatskom metastatskom visceralnom bolešću, progresijom bolesti u ranoj fazi liječenja inhibitorom CDK4/6, teškom i nekontroliranom popratnom srčanom bolešću, teškim oštećenjem jetrene funkcije i/ili produljenjem QTc intervala (koje se definiralo kao > 480 ms kod kombinacije s palbociklibom ili abemaciclibom odnosno ≥ 450 ms kod kombinacije s ribociklibom). Status mutacije gena *ESR1* određivao se prospektivno testiranjem cirkulirajuće tumorske DNA (ctDNA) iz plazme uporabom testa Guardant 360 CDx. Sudjelovati su mogli bolesnici s mutacijama gena *ESR1* koje uzrokuju sljedeće aminokiselinske promjene: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Prema rezultatima testa Guardant 360, najčešće promjene u genu *ESR1* bile su aminokiselinske supstitucije D538G, Y537S i Y537N, koje su utvrđene u 44,6%, 38,9% odnosno 18,5% bolesnika s mutacijom gena *ESR1* prema kojoj su kvalificirani za ispitivanje.

Ukupno je 315 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za primanje lijeka Etcamah ($n = 157$, 75 mg jedanput na dan) u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 i placebom u obliku koji je odgovarao inhibitoru aromataze ili za nastavak primanja inhibitora aromataze u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 i placebom u obliku koji je odgovarao lijeku Etcamah ($n = 158$). Ukupno je za primanje palbocikliba randomizirano 75,6% bolesnika, za primanje ribocikliba njih 14,9%, a za primanje abemacicliba 9,5% bolesnika. U obje je skupine pri randomizaciji odabran dotadašnji inhibitor CDK4/6 u nepromijenjenoj dozi. Randomizacija je bila stratificirana prema sijelu bolesti (visceralna ili nevisceralna bolest), detekciji mutacije gena *ESR1* (pri prvom ili kasnijem testiranju ctDNA), vremenu od uvođenja inhibitora aromataze u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 do randomizacije (< 18 mjeseci ili ≥ 18 mjeseci) i vrsti inhibitora CDK4/6 (palbociklib, ribociklib ili abemaciclib). Žene u predmenopauzi/perimenopauzi i muškarci koji su istodobno uzimali agonist LHRH-a nastavili su ga primjenjivati i nakon randomizacije. Liječenje lijekom Etcamah nastavilo se do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST). Ključne sekundarne mjere ishoda bile su vrijeme od randomizacije do druge progresije ili smrti (PFS2) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

Demografske i početne značajke bile su dobro ujednačene među skupinama. Medijan dobi 315 bolesnika iznosio je 61,0 godinu (raspon: od 29,0 do 89,0 godina; 36,8% imalo je više od 65 godina); 99,0% bile su žene, a 1,0% muškarci; 63,2% bolesnika bili su bijelci, 23,2% Azijci, 1,9% crnci, a 1,0% pripadnici drugih rasa. Funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (65,1%) ili 1 (33,0%); 79,4% bolesnika bile su žene u postmenopauzi, a njih 20,6% žene u predmenopauzi/perimenopauzi ili muškarci.

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 3 i na Slici 1.

Tablica 3 Rezultati za djelotvornost u ispitivanju SERENA-6 (podaci prikupljeni do 2. siječnja 2026.)

	Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 (n = 157)	Inhibitor aromataze u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 (n = 158)
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ocjeni ispitivača		
Broj događaja ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Medijan mjeseci ^b (95% CI)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Omjer hazarda ^c (95% CI)	0,45 (0,34; 0,59)	
p-vrijednost ^d	< 0,00001	
Ukupno preživljenje (OS) (zrelost podataka: 30%)		
Broj događaja (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Medijan mjeseci ^b (95% CI)	41,20 (35,48; NI)	40,21 (36,50; 43,27)
Omjer hazarda ^c	0,87 (0,57; 1,30)	

NI = ne može se izračunati

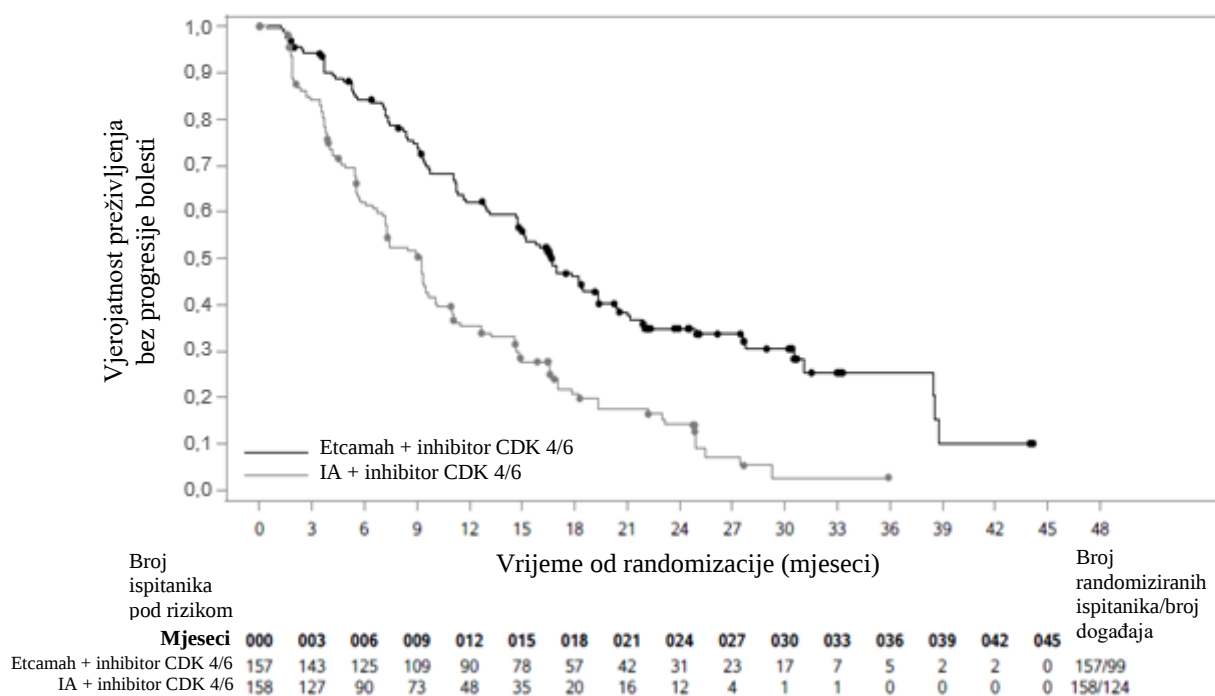
a. Uključuje slučajeve progresije koji su nastupili unutar 2 posjeta od zadnje primjenjive ocjene.

b. Izračun se temelji na Kaplan-Meierovoj metodi.

c. Omjer hazarda < 1 ide u prilog liječenju lijekom Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6.

d. p-vrijednost < 0,00001 prema podacima prikupljenima do 28. studenoga 2024.

Slika 1 Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti prema ocjeni ispitivača u ispitivanju SERENA-6



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Etcamah u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje raka dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri kamizestranta opisani su u zdravih osoba i bolesnika s rakom dojke. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, farmakokinetiku kamizestranta u dozi od 75 mg karakteriziraju prividni plazmatski klirens od 69,1 l/h, prividni volumen distribucije (V_{ss}/F) u stanju dinamičke ravnoteže od 26,97 l/kg i terminalni poluvijek od približno 23 sata. Bioraspoloživost kamizestranta nakon peroralne primjene doze od 75 mg iznosi 43%, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se do 5. dana primjene jedanput na dan.

Apsorpcija

Kamizestrant se nakon peroralne primjene apsorbira uz medijan postizanja vršne koncentracije u plazmi približno 2 do 4 sata nakon primjene.

Učinak hrane

Slična je izloženost opažena nakon primjene uz obrok s visokim udjelom masti ili ujutro natašte, što govori u prilog primjeni kamizestranta neovisno o hrani. Geometrijska srednja vrijednost omjera kod primjene uz obrok s visokim udjelom masti u odnosu na primjenu natašte (90% CI) iznosila je 106,2% (90% CI: 94,3%; 119,7%) za C_{max} odnosno 109,8% (90% CI: 104,4%; 115,5%) za AUC.

Distribucija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, kamizestrant se distribuira u tkiva uz prividni volumen distribucije u periferna tkiva od 8,69 l/kg. Prividni volumen distribucije kamizestranta u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 26,97 l/kg.

Za proteine u plazmi vezuje se 75,3% kamizestranta (24,7% ostaje nevezano). Nema dokaza da vezanje za proteine u plazmi ovisi o koncentraciji lijeka. Omjer koncentracija u krvi i plazmi iznosio je 0,99.

Biotransformacija

Rezultati ispitivanja metabolizma na hepatocitima *in vitro* ukazuju na to da uz izravnu N-glukuronidaciju kamizestrant također prolazi kroz više oksidacijskih reakcija te se prvenstveno metabolizira putem CYP3A4/5 i UGT1A4. Metaboliti kamizestranta u ljudi utvrđeni su i kvantificirani u farmakokinetičkim uzorcima prikupljenima u zdravih dobrovoljki koje su primile jednokratnu peroralnu dozu [14C]-kamizestranta od 75 mg (0,67 MBq). Glavni cirkulirajući spojevi povezani s lijekom bili su N-glukoronidni konjugat kamizestranta, N-glukuronid kiselog metabolita i kamizestrant, koji su činili 20,1%, 11,2% odnosno 13,6% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi. Preostalih osam sporednih metabolita u plazmi, koji su svaki činili manje od 10% ukupnih tvari povezanih s lijekom u plazmi, bili su oksidacijski metaboliti ili glukuronidi oksidacijskih metabolita. Nije pronađen nijedan aktivan metabolit.

In vitro: Kamizestrant ne inhibira CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2E1, a slab je ($IC_{50} > 100 \mu M$) inhibitor UGT1A1 i UGT2B7. Kamizestrant ne uzrokuje vremenski ovisnu inhibiciju CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4/5. Kamizestrant pokazuje nizak potencijal za indukciju CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4/5. Što se tiče prijenosnika lijekova, kamizestrant ne inhibira OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ni MATE2K te nije supstrat BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene jednokratne doze [14C]-kamizestranta od 75 mg, 82% primijenjene radioaktivnosti (srednja vrijednost) pronađeno je u urinu i fecesu. Glavnina ukupne radioaktivnosti (srednja vrijednost od 65,1%) pronađena je u fecesu, a 16,8% ukupne radioaktivnosti u urinu, što ukazuje na to da je izlučivanje putem fecesa glavni put eliminacije nakon peroralne primjene.

Linearnost/nelinearnost

AUC i $C_{\max}$ kamizestranta pokazali su rast veći od proporcionalnoga dozi u rasponu doza od 25 do 450 mg.

Posebne populacije

Učinci dobi, spola, rase i težine

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize ($n = 756$) nisu utvrđene klinički značajne povezanosti između modelom predviđene izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže, površine ispod krivulje u stanju dinamičke ravnoteže (engl., *area under the curve at steady state*, AUC_{ss}) i sljedećih kovarijata: početnog medijana dobi od 61 godine (29 – 89 godina) i rasnih skupina. Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je medijan početne tjelesne težine iznosio 69,9 kg (34,2 – 150 kg) i da je ona utjecala na prividni volumen distribucije (V_2/F), ali to nije bilo klinički relevantno; tjelesna težina nije značajno utjecala na prividni ukupni klirens lijeka iz tijela (CL/F) ni AUC_{ss} . Nije potrebna prilagodba doze kamizestranta na temelju dobi, spola, rase ili tjelesne težine.

Oštećenje bubrežne funkcije

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koristio se kontinuirani klirens kreatinina. Početni klirens kreatinina (engl. *creatinine clearance*, $CrCl$) izračunat je Cockcroft-Gaultovom jednadžbom kako bi se ocijenio učinak bubrežne funkcije na farmakokinetiku kamizestranta; medijan $CrCl$ -a iznosio je 86,2 ml/min (raspon: 22,8 – 303 ml/min). Analiza nije pokazala klinički značajan utjecaj blagog i umjerenog oštećenja bubrežne funkcije na početku ispitivanja na farmakokinetiku kamizestranta, što ukazuje na to da nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

U klinička ispitivanja kamizestranta uključen je ograničen broj bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i nijedan bolesnik koji je bio na dijalizi ili imao $CrCl < 15$ ml/min. Stoga nije ustanovljena prikladna doza kamizestranta za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ni za one na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Ispitivanje farmakokinetike u bolesnika nakon primjene jednokratne doze od 75 mg pokazalo je da je geometrijska srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC_{0-12h} kamizestranta u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadija B) bila 2,4 puta odnosno 2,7 puta veća nego u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom. Geometrijska srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC_{0-12h} kamizestranta u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadija C) bila je 3,1 puta odnosno 3,8 puta veća nego u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom.

Izloženost kamizestrantu veća je od proporcionalne dozi i s vremenom se povećava sve do postizanja stanja dinamičke ravnoteže. Porast izloženosti kamizestrantu u stanju dinamičke ravnoteže u odnosu na izloženost nakon primjene jednokratne doze u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije (prema Child-Pugh kriterijima) nije poznat. Populacijski farmakokinetički model nije pokazao da je blago oštećenje jetrene funkcije (prema NCI kriterijima) značajna kovarijata za izloženost kamizestrantu. Kao mjera opreza, treba izbjegavati primjenu kamizestranta u osoba s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s blagim oštećenjem jetrene funkcije smiju uzimati kamizestrant.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci / toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na miševima, štakorima i psima reproduktivni je sustav utvrđen kao ciljni organ, u kojem su histopatološki nalazi zabilježeni pri razinama izloženosti značajno nižima (ženke) odnosno dvostruko većima (mužjaci) od onih koje se postižu kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi. Povezani učinci zabilježeni su i u nadbubrežnim žlijezdama (štakori i miševi) te hipofizi (miševi). Budući da su ti nalazi bili posredovani hormonima, na temelju farmakološkog djelovanja kamizestranta, nisu relevantni za žene u postmenopauzi kao ni žene u

predmenopauzi ili perimenopauzi i muškarce koji primaju agoniste LHRH-a. Klinički značajni učinci na reproduktivni sustav mužjaka opisani su u dijelu o plodnosti.

Kod štakora i/ili miševa zabilježene su agregacija makrofaga (pluća, slezena, prsna žlijezda i mezenterijalni limfni čvorovi) i vakuolizacija (jetreni žučni epitel). To je potvrđeno kao fosfolipidoza u plućima štakora, koja se pokazala reverzibilnom nakon 1-mjesečne primjene, ali se smatrala štetnom kod ženki štakora u 6-mjesečnom ispitivanju pri ukupnoj izloženosti u plazmi (AUC) približno 60 puta većoj od one koja se postiže kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi.

U mehanističkim je ispitivanjima kamizestrant uzrokovao disfunkciju bipolarnih stanica povezanih sa štipićima u mrežnici štakora pri klinički relevantnim razinama izloženosti (približno 5 puta većima od one koja se postiže kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi). Učinci na mrežnicu kod štakora bili su reverzibilni i u skladu s prolaznim učincima na vid opaženima u ljudi.

Kardiovaskularni učinci opaženi su kod obje vrste (tj. u pasa i štakora), što su potvrdila mehanistička ispitivanja. U ispitivanjima na životinjama opaženo je usporavanje srčane frekvencije, povezano sa smanjenom električnom aktivnošću sinoatrijskog čvora kao prirodnog srčanog elektrostimulatora putem HCN4 ionskih kanala, što je potvrđeno i klinički (vidjeti dio 4.4). Kod pasa i štakora, dodatni učinci na kardiovaskularnu funkciju s odgođenim nastupom uključivali su o dozi i vremenu ovisna sniženja dijastoličkog krvnog tlaka te skraćivanja QA intervala i PR intervala, uz porast pulsog tlaka, produljenje QT/QTc intervala i porast vrijednosti parametara vezanih uz lijevu klijetku (dP/dt+ i dP/dt-). Kod pasa je produljenje QTc intervala trajalo najmanje 3 dana pa sve do 4 tjedna. Produljenje QTc intervala bilo je nepoznatog mehanizma, neovisno o srčanoj frekvenciji i nepovezano s inhibicijom kalijeva kanala hERG, a opaženo je pri maksimalnim koncentracijama nevezanog lijeka u plazmi ≥ 4 puta većima od onih koje se postižu kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi. Dodatni preuranjeni atrijski kompleksi opaženi su kod jednog psa u telemetrijskom ispitivanju i kod jednog psa u toksikološkom ispitivanju, pri maksimalnim koncentracijama nevezanog lijeka u plazmi 12 puta odnosno 33 puta većima od onih koje se postižu kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi. Kod ženki štakora koje su lijek primale 6 mjeseci zabilježena je kardiomiopatija pri ukupnoj izloženosti u plazmi ≥ 11 puta većoj od one koja se postiže kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi, na temelju AUC-a.

Kod pasa je kombinacija kamizestranta i atropina značajno povećala izloženost atropinu u plazmi i mozgu, što se smatra posljedicom inhibicije metabolizma atropina, a time vjerojatno i učinkom specifičnim za pse.

Mutagenost i kancerogenost

Kamizestrant je bio negativan u Amesovu testu i mikronukleusnom testu *in vitro* te mikronukleusnom ispitivanju *in vivo*. Nalazi povezani s jajnicima iz ispitivanja kronične primjene ponovljenih doza uključivali su hiperplaziju pri ukupnoj izloženosti u plazmi (AUC) ≥ 2 puta (granuloza stanice kod štakora) odnosno 52 puta (spolni tračci i stroma kod pasa) većoj od one koja se postiže kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi, kao i dobroćudne tumore granuloza stanica pri ukupnoj izloženosti u plazmi (AUC) približno 60 puta (štakori) odnosno 3,5 puta (psi) većoj od one koja se postiže kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi. Kod samo je jednog psa u testisu zabilježen adenom intersticijskih (Leydigovih) stanica pri izloženosti 13 puta većoj od one koja se postiže kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi. Budući da se smatra da su ti nalazi posredovani hormonima, na temelju farmakološkog djelovanja kamizestranta, nisu relevantni za žene u postmenopauzi kao ni žene u predmenopauzi ili perimenopauzi i muškarce koji primaju agoniste LHRH-a.

Reproduktivna toksičnost

Embriofetalna/razvojna toksičnost

Primjena kamizestranta u modificiranom ispitivanju učinaka na embriofetalni razvoj kod štakora dovela je do potpunog izostanka implantacije kod ženki kad je primjena doze od 0,1 mg/kg na dan započela prije implantacije. Kad je primjena bila ograničena na razdoblje organogeneze, kamizestrant

nije utjecao na embiofetalno preživljenje ni razvoj, ali kad se primjenjivao od implantacije do okota i tijekom laktacije, kamizestrant je produljio gestaciju te doveo do distocije te poremećaja preživljenja i rasta mladunčadi. Izloženost majki u tom ispitivanju bila je značajno manja od one koja se postiže kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi.

Plodnost

U ispitivanju plodnosti na ženama štakora kamizestrant je negativno utjecao na estrusne cikluse, ponašanje povezano s parenjem, plodnost i rano preživljenje zametka, ali ti su se učinci potpuno povukli mjesec dana nakon prestanka primjene. Navedeni su učinci opaženi pri razinama izloženosti majki manjima od one koja se postiže kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi.

U ispitivanjima kronične primjene kod mužjaka štakora i pasa već od najniže doze opaženi su atrofija prostate, sjemenih mjehurića i sjemenih kanalića, proširenje kanalića testisa te promjene u pasjemeniku (smanjena količina spermija kod štakora i stanični ostaci kod pasa), pri izloženosti ≥ 2 puta (štakor) odnosno $\geq 3,5$ puta (pas) većoj od one koja se postiže kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi, što se smatralo klinički relevantnim. Kod mužjaka štakora su nakon 9 tjedana primjene zabilježeni smanjen broj spermatida/spermija, viši postotak abnormalnosti spermija, smanjena pokretljivost spermija te niže stope parenja i gravidnosti, što ukazuje na učinak na plodnost mužjaka. Ti su učinci opaženi pri ukupnoj izloženosti u plazmi (AUC) ≥ 2 puta većoj od one koja se postiže kliničkom dozom od 75 mg, ali nije ustanovljena razina izloženosti pri kojoj nema učinka. U tom je ispitivanju kod netretiranih ženki uparenih s mužjacima koji su primali lijek opažena neuspješna implantacija ili gubitak zametka te smanjenje broja živih plodova, što ukazuje na reproduktivnu toksičnost uslijed izloženosti mužjaka pri ukupnoj izloženosti u plazmi (AUC) 27 puta većoj od one koja se postiže kod primjene maksimalne preporučene doze u ljudi. Reverzibilnost učinaka na plodnost mužjaka nije se ocjenjivala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (vrsta 102)
kalcijev hidrogenfosfat
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 x 1 filmom obložena tableta u perforiranim aluminijskim (Al/Al) blisterima s jediničnim dozama.
2 blistera, od kojih svaki sadrži 14 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2046/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno opisala dugoročna djelotvornost kamizestranta u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 (palbociklibom, ribociklibom ili abemaciklibom) za liječenje lokalno uznapređovalog ili metastatskog ER-pozitivnog, HER2-negativnog raka dojke nakon utvrđivanja mutacije gena <i>ESR1</i> u odraslih bolesnika kojima bolest nije uznapređovala tijekom prve linije liječenja endokrinom	31. prosinca 2028.

terapijom u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6, nositelj odobrenja mora predati rezultate završne analize OS-a iz ispitivanja SERENA-6, randomiziranog, dvostruko slijepog ispitivanja faze III.	
--	--

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ETCAMAH 75 mg filmom obložene tablete
kamizestrant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg kamizestranta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2046/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

etcamah 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

ETCAMAH 75 mg tablete
kamizestrant

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Etcamah 75 mg filmom obložene tablete kamizestrant

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Etcamah i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Etcamah
3. Kako uzimati Etcamah
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Etcamah
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Etcamah i za što se koristi

Što je Etcamah

Etcamah sadrži djelatnu tvar kamizestrant. Kamizestrant pripada skupini lijekova koji se zovu oralni selektivni degradatori estrogenskih receptora (engl. *selective estrogen receptor degrader*, SERD) i antagonisti estrogenskih receptora (ER).

Za što se Etcamah koristi

Etcamah je lijek za rak koji se u kombinaciji s još jednim lijekom za rak, zvanim inhibitor CDK4/6 (palbociklib, ribociklib ili abemaciclib), koristi u odraslih osoba za liječenje raka dojke koji se proširio u okolna tkiva (lokalno uznapredovali rak) ili u druge dijelove tijela (metastatski rak). Važno je da pročitate upute o lijeku i za te druge lijekove. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku.

Etcamah se može koristiti samo kad stanice raka na svojoj površini imaju receptore (mete), što znači da je rak pozitivan na estrogenske receptore (odnosno ER-pozitivan rak) i kad nemaju velike količine receptora za ljudski epidermalni faktor rasta koji se zove HER2 (HER2-negativan rak). Stanice raka također moraju imati potvrđenu promjenu (mutaciju) u genu koji se zove *ESR1*, koja je otkrivena dok je bolesnik primao antihormonsku terapiju u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 kao prvu liniju liječenja raka, tijekom koje nije smjelo doći do pogoršanja bolesti. Liječnik će također provesti pretragu kako bi potvrdio da je Etcamah odgovarajući lijek za Vas.

Kad se Etcamah koristi u žena koje još nisu ušle u menopauzu (predmenopauza ili perimenopauza) te muškaraca, mora se uzimati zajedno s agonistom ili antagonistom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH) (lijekovi koji snižavaju razine hormona u krvi kao što su estrogen, progesteron i testosteron).

Kako Etcamah djeluje

Djelatna tvar u lijeku Etcamah, kamizestrant, djeluje tako da izravno blokira i uništava estrogenske receptore prisutne u raku dojke. Estrogenski receptori su proteini koji mogu pridonijeti rastu i umnožavanju stanica raka dojke. Blokiranjem i uništavanjem estrogenskih receptora prisutnih u raku dojke Etcamah može smanjiti rast i širenje raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Etcamah

Nemojte uzimati Etcamah

- ako dojite.
- ako ste alergični na kamizestrant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Etcamah

- ako imate usporene srčane otkucaje.
- ako imate bilo kakvih tegoba povezanih s jetrom.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima mlađima od 18 godina. Naime, nije poznato koliko je Etcamah djelotvoran ili siguran u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Etcamah

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, Etcamah može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Etcamah.

- Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Etcamah smanjivanjem njegove količine u krvi:
 - karbamazepin (koristi se za napadaje)
 - gospina trava (biljni lijek koji se koristi za depresiju)
 - rifampicin (koristi se za liječenje određenih infekcija)
- Fenobarbital (koristi se za napadaje) i drugi lijekovi za koje se zna da su umjereni induktori enzima CYP3A4/5 mogu smanjiti učinkovitost lijeka Etcamah, pa ih treba koristiti uz oprez. Ako je to moguće, liječnik će možda razmotriti druge lijekove.
- Etcamah može povećati rizik od nuspojava nekih drugih lijekova povećavanjem njihove količine u krvi. Među njima su:
 - omeprazol, pantoprazol (koriste se za liječenje poremećaja uzrokovanih prekomjernom količinom želučane kiseline)
 - varfarin (koristi se za liječenje krvnih ugrušaka)
 - fenitoin (koristi se za liječenje napadaja)

Ako uzimate neki od tih lijekova, liječnik će prekinuti liječenje njima najmanje 2 tjedna prije prve doze lijeka Etcamah te ih neće ponovno uvoditi najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka Etcamah.

- Lanzoprazol (koji se koristi za liječenje stanja uzrokovanih prekomjernom količinom želučane kiseline) i drugi lijekovi za koje se zna da su umjereno osjetljivi supstrati enzima CYP2C9 i/ili CYP2C19 mogu se koristiti uz oprez. Ako je to moguće, liječnik će možda razmotriti druge lijekove.
- Lijekovi za koje se zna da su osjetljivi supstrati enzima CYP3A4/5, primjerice:
 - midazolam (koristi se za spavanje i/ili ublažavanje tjeskobe) i simvastatin (koristi se za snižavanje kolesterola) – treba koristiti uz oprez
 - alfentanil i fentanil (lijekovi koji se koriste za ublažavanje boli) – mogu zahtijevati prilagodbu doze te će liječnik možda pažljivo nadzirati njihovu primjenu radi moguće pojave nuspojava

- Uzimanje lijeka Etcamah zajedno s nekim lijekovima može povećati rizik od promjene srčanog ritma i tako dovesti do poremećaja električne aktivnosti srca (produljenje QT intervala) i *torsades de pointes* (abnormalna električna aktivnost srca koja može uzrokovati po život opasan poremećaj srčanog ritma). Među njima su:
 - ciprofloksacin, levofloksacin (koriste se za liječenje bakterijske infekcije)
 - ondanzetron (koristi se za liječenje mučnine i povraćanja)
 - escitalopram, venlafaksin (koriste se za liječenje depresije)
 - flukonazol (koristi se za liječenje gljivične infekcije)
 - **ribociklib** (koristi se za liječenje raka dojke u kombinaciji s lijekom Etcamah)

Ribociklib – Ispitano je uzimanje lijeka Etcamah u kombinaciji s ribociklibom. Liječnik će Vas nadzirati tijekom liječenja tim lijekovima i po potrebi prilagoditi njihovu dozu. Za više informacija pogledajte uputu o lijeku za ribociklib.

Što morate znati o praćenju kod liječenja lijekom Etcamah i inhibitorima CDK4/6

Prije i nakon početka liječenja lijekom Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 liječnik će Vam provjeriti rad srca tako što će provesti EKG i napraviti krvne pretrage, uključujući po potrebi provjeru vrijednosti soli u krvi. Tijekom liječenja liječnik će Vas nastaviti pratiti kako to bude potrebno i slijediti upute za primjenu inhibitora CDK4/6 koji uzimate. U slučaju promjena srčanog ritma, možda će biti potrebne češće kontrole EKG-a.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Kontrola začeća (kontracepcija) – informacije za žene i muškarce

Žene

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Etcamah i još najmanje 4 tjedna nakon posljednje doze. Nemojte koristiti kontracepcijske tablete. Odaberite nehormonsku metodu kao što je bakrena spirala. Pitajte liječnika za prikladne metode kontracepcije.

Muškarci

- Dok uzimate Etcamah i još najmanje tjedan dana nakon njegove posljednje doze morate koristiti prezervativ pri spolnom odnosu s partnericom, čak i ako je ona trudna.
- Vaša partnerica također mora koristiti kontracepciju, kao što su kontracepcijske tablete.
- Morate obavijestiti liječnika ako Vaša partnerica zatrudni.

Trudnoća

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Naime, Etcamah može naškoditi nerođenom djetetu.
- Ako ipak zatrudnite tijekom liječenja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Liječnik će zajedno s Vama odlučiti trebate li nastaviti uzimati Etcamah.
- Nemojte zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju. Pogledajte prethodni odlomak „Kontrola začeća (kontracepcija) – informacije za žene i muškarce”.
- Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, liječnik će Vas zamoliti da prije početka liječenja napravite test na trudnoću kako biste provjerili jeste li trudni. Testove na trudnoću možda ćete morati redovito raditi i tijekom liječenja lijekom Etcamah.

Dojenje

Prije uzimanja lijeka Etcamah recite svom liječniku ako dojite. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Radi sigurnosti svoga djeteta, ne smijete dojit tijekom liječenja lijekom Etcamah ni još 4 tjedna nakon uzimanja posljednje doze.

Plodnost

Etcamah može smanjiti plodnost muškaraca i žena. Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom ako planirate imati dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Etcamah u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 može uzrokovati umor ili omaglicu, što može malo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Etcamah sam po sebi može ponekad uzrokovati kratkotrajne promjene perifernog vida, kao što su bljeskovi svjetlosti. Te su promjene obično blage i najčešće ne utječu na sposobnost upravljanja vozilima. Ako se pojave, budite oprezni dok upravljate vozilima, rukujete alatima ili radite sa strojevima.

Etcamah sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Etcamah

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik – pitajte liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni.

- Etcamah dolazi u obliku filmom obloženih tableta koje se uzimaju kroz usta.
- Preporučena doza lijeka Etcamah je jedna filmom obložena tableta od 75 mg jedanput na dan, a uzima se svaki dan u približno isto vrijeme.
- Tabletu progutajte cijelu s vodom. Nemojte žvakati, drobiti, rastapati ni lomiti tabletu.
- Etcamah se može uzeti s hranom ili bez nje.
- Ako povratite, nemojte uzeti dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu lijeka Etcamah u uobičajeno vrijeme.
- Lijek trebate uzimati dokle god od njega imate koristi ili dok njegove nuspojave ne postanu nepodnošljive.

Ako uzmete više lijeka Etcamah nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Etcamah nego što ste trebali, obratite se svom liječniku. Ponesite tablete i ovu uputu sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Etcamah

Ako ste zaboravili uzeti dozu, možete je uzeti unutar 6 sati od vremena kad je inače uzimate. Ako je prošlo više od 6 sati otkad ste je trebali uzeti, preskočite tu dozu i uzmite sljedeću dozu lijeka Etcamah u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati Etcamah

Nemojte prestati uzimati Etcamah ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Obavijestite svog liječnika ako se pojavi bilo koja nuspojava, uključujući one koje nisu navedene u ovoj uputi.

Odmah obavijestite svoga liječnika ako se tijekom liječenja pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

vrućica, znojenje ili zimica, kašalj, simptomi nalik gripi, smanjenje tjelesne težine, nedostatak zraka, bol u trbuhu (abdomenu) i proljev, topla ili bolna područja na tijelu ili vrlo jak umor (znakovi ili simptomi infekcija) (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba).

Ostale nuspojave:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- niske razine neutrofila, jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- niske razine bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- niske razine trombocita, stanica koje pridonose zgrušavanju krvi (trombocitopenija)
- niska razina crvenih krvnih stanica (anemija)
- omaglica
- glavobolja
- učinci na vid
- suho oko
- usporeni otkucaji srca (bradikardija)
- kašalj
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- bol u leđima
- umor
- slabost (astenija)

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- niske razine limfocita, jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfopenija)
- gubitak apetita
- snižena razina kalija u krvi, koja može dovesti do poremećaja srčanog ritma (hipokalijemija)
- snižena razina fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- snižena razina kalcija u krvi, koja ponekad može uzrokovati grčeve (hipokalcijemija)
- neobičan okus u ustima (disgeuzija)
- nesvjestica (sinkopa)
- krvni ugrušak u dubokoj veni, obično u nozi (duboka venska tromboza)
- nedostatak zraka ili otežano disanje (dispneja)
- zatvor
- bol u trbuhu (abdomenu)
- ranice ili vrijedovi u ustima praćeni upalom desni (stomatitis)
- svrbež (pruritus)
- opadanje kose (alopecija)
- povišene razine jetrenih enzima, koje mogu biti znak jetrenih tegoba
- visoke krvne razine kreatinina (produkta razgradnje mišića), koje mogu biti znak bubrežnih tegoba
- poremećaj električne aktivnosti srca koji utječe na srčani ritam (produljenje QTc intervala)

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- niske razine bijelih krvnih stanica praćene vrućicom kao posljedica infekcije (febrilna neutropenija)
- težak oblik nepravilnog srčanog ritma (*torsades de pointes*), koji može uzrokovati omaglicu, nesvjesticu ili kolaps
- začepljenje krvne žile ugruškom (embolija)
- ugrušak u plućnoj krvnoj žili koji može uzrokovati bol u prsnoj koži, nedostatak zraka i nesvjesticu (plućna embolija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Etcamah

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nemojte uzeti Etcamah ako primijetite da su pakiranje ili spremnik oštećeni ili da ih je netko neovlašteno otvarao ili ako su tablete prelomljene, napukle ili na neki drugi način oštećene.

Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Etcamah sadrži

- Djelatna tvar je kamizestrant. Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg kamizestranta.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (vrsta 102), kalcijev hidrogenfosfat, natrijev škroboglikolat (vrsta A) i magnezijev stearat (pogledajte odlomak „Etcamah sadrži natrij” u dijelu 2).
Ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172).

Kako Etcamah izgleda i sadržaj pakiranja

Etcamah 75 mg filmom obložene tablete (tablete) okrugle su, bikonveksne, filmom obložene tablete bez boje, s utisnutom oznakom „CM” iznad broja „75” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Približan promjer: 9 mm.

Etcamah dolazi u perforiranim aluminijskim (Al/Al) blisterima s jediničnim dozama koji sadrže 28x1 filmom obloženu tabletu (jedno pakiranje sadrži 2 blistera, od kojih svaki sadrži 14 filmom obloženih tableta).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.