

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Etcamah 75 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Filmtablettánként 75 mg kamizesztrantot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Bézs, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán „75” és felette „CM” mélynyomású jelöléssel, másik oldalán sima felületű. Körülbelül 9 mm átmérőjű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Etcamah CDK4/6 inhibitorral (palbociklibbel, ribociklibbel vagy abemaciklibbel) kombinációban az *ESR1*-mutáció kimutatását követően olyan, ER-pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákos, felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknek betegsége az első vonalban CDK4/6 inhibitorral kombinációban adott endokrin terápia során nem progrediált (a biomarker-alapú betegkiválasztást lásd a 4.2 és 5.1 pontban).

Pre- vagy perimenopauzás nőknél és férfiaknál az Etcamah-t CDK4/6-inhibitorral együtt luteinizáló hormont felszabadító hormon (LHRH) agonistával vagy antagonistával kell kombinálni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Betegek kiválasztása

Az első vonalban endokrin kezelés alatt álló, ER-pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákos betegeket annak alapján kell kiválasztani a kezelésre, hogy jelen vannak-e *ESR1*-mutációk a plazma- vagy tumormintában, amelyet 3 havonta kell venni az *ESR1*-mutáció kimutatásáig, és ezt egy CE-jelöléssel rendelkező, e célra szánt *in vitro* diagnosztikai orvostechikai eszközzel (IVD) kell vizsgálni (lásd 5.1 pont). Ha CE-jelöléssel rendelkező IVD nem elérhető, egy másik validált tesztet kell alkalmazni.

Adagolás

A CDK4/6-inhibitorral kombinációban adott Etcamah javasolt dózisa naponta egyszer 75 mg. A CDK4/6-inhibitor alkalmazását az Etcamah elkezdésekor ugyanolyan dózisban kell folytatni, mint amelyet az *ESR1m* kimutatásakor alkalmaztak.

A javasolt dózissal kapcsolatos információkat lásd a CDK4/6-inhibitor, illetve az LHRH-agonista vagy antagonisták alkalmazási előírásában is. Ha a CDK4/6-inhibitor végleg leállítják, az Etcamah alkalmazását is le kell állítani.

A kezelés időtartama

Az Etcamah-kezelést addig kell folytatni, amíg klinikai előny figyelhető meg, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitás jelentkezik.

Kihagyott dózis

Ha az Etcamah valamelyik dózisa kimarad, a bevétel szokásos időpontja után 6 órán belül az észleléskor azonnal bevehető. Ha 6 óránál több idő telt el, az adott napi dózist ki kell hagyni. Az Etcamah következő dózisát a szokásos időben kell bevenni.

Hányás

Ha a beteg hány, nem szabad újabb dózist bevenni. Az Etcamah következő dózisát a szokásos időben kell bevenni.

A CDK4/6-inhibitorokkal kombinációban adott Etcamah monitorozása

Az Etcamah CDK4/6-inhibitorral történő kombinálása esetén EKG-vizsgálatot kell végezni a kezelés megkezdése előtt, az első ciklus körülbelül 8. és 15. napján, ezt követően pedig klinikailag indokolt esetben. Ezután a kombinációs kezelés ideje alatt az egyidejűleg alkalmazott CDK4/6-inhibitor alkalmazási előírásában szereplő ajánlásoknak megfelelően kell monitorozást végezni. Ha a kezelés ideje alatt QTc-megnyúlás jelentkezik, gyakoribb EKG-monitorozás ajánlott.

Ezenkívül a ribociklibel kombinációban adott Etcamah esetében a kezelés csak azoknál a betegeknél indítható el, akiknél a QTcF értéke 450 msec alatti, és az elektrolitok elemzését a kombinált kezelés elindítása előtt, a 15. napon és klinikailag indokolt esetben kell elvégezni. A dózismódosítással kapcsolatos útmutatást és az egyéb, releváns biztonságossági információkat lásd a ribociklib alkalmazási előírásában.

Dózismódosítás

Az Etcamah-kezelés a mellékhatások kezelése érdekében átmenetileg megszakítható és/vagy leállítható, az 1. táblázatban szereplő dózismódosítási útmutatás szerint.

1. táblázat: Az Etcamah javasolt dózismódosítása

NCI CTCAE (v5.0) toxicitás	Teendő
Bradycardia^a , tünetes, CTCAE szerinti ≥ 2 . fokozat	Mérlegelendő az Etcamah adásának felfüggesztése, amíg az ismerten bradycardiát okozó, egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket értékelik. Ha nem azonosítanak egyidejűleg szedett, a bradycardia tüneteit okozó gyógyszert, az Etcamah adagolását fel kell függeszteni, amíg a bradycardia tünetei meg nem szűnnek. Ha ebben szerepet játszó, egyidejűleg alkalmazott gyógyszert azonosítanak, a bradycardia tüneteinek rendeződéséig mérlegelni kell az adott szer leállítását vagy dózisának módosítását, és ezután indítandó újra az Etcamah adagolása. Az Etcamah adagolásának újrakezdése után mérlegelendő a szívfrekvencia ismételt ellenőrzése a következő klinikai viziten, vagy ahogy klinikailag indokolt.

NCI CTCAE (v5.0) toxicitás	Teendő
	Tartósan tünetes bradycardia esetén végleg le kell állítani az Etcamah alkalmazását.
Látást érintő hatások^b, CTCAE szerinti ≥ 2/eszközhasználatot igénylő ADL-eket korlátozó	Mérlegelendő a beteg szemészeti szakemberhez küldése, ha a látást érintő tünetek progresszívek, tartósan fennállnak, vagy befolyásolják az eszközhasználatot igénylő ADL-eket. A kezelés megszakításáról klinikai értékelés alapján kell dönteni.
3. vagy magasabb fokozatú nemkívánatos esemény, amelyet az Etcamah-kezeléssel okozati összefüggésben állónak ítélnék	Az Etcamah adagolását szüneteltetni kell, amíg CTCAE szerinti 2. vagy alacsonyabb fokozatúra enyhül, és ezután indítandó újra az Etcamah adagolása. Ismételt 3. vagy magasabb fokozatú AE-k esetén mérlegelendő az Etcamah végleges leállítása.

ADL = mindennapi tevékenységek (Activities of daily living); AE = nemkívánatos esemény (Adverse Event); CTCAE = nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events); NCI = Egyesült Államok Onkológiai Intézete (National Cancer Institute).

a. A bradycardiába beleértendő a bradycardia és a sinus bradycardia.

b. A látást érintő hatásokba beleértendő a photopsia, a homályos látás, a látáscsökkenés, a diplopia és a photophobia a MedDRA „szembetegségek és szemészeti tünetek” szervrendszeri kategóriában, valamint a vizuális perseveratio a MedDRA „idegrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri kategóriában.

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatást, amikor a kamizesztrantot abemaciklibbel vagy palbociklibbel együtt alkalmazták. Amikor a 75 mg kamizesztrantot ribociklibbel kombinációban adták, a kamizesztrant expozíciója hasonló szintre nőtt, mint amit 150 mg monoterápiás dózis mellett észleltek (lásd 4.9 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél nem szükséges a kamizesztrant dózismódosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a kamizesztrant dózismódosítása. Az Etcamah súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek számára nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe fokú (NCI kritériumok) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a kamizesztrant dózismódosítása. Óvintézkedésként a közép- és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél kerülni kell a kamizesztrant alkalmazását. Az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél megengedett a kamizesztrant alkalmazása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A kamizesztrant biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni, és étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető, mindennap körülbelül ugyanabban az időpontban. Az Etcamah tablettát nem szabad bevenni, ha eltört,

megrepedt vagy más módon sérült. A tablettát nem szabad összerágni, összetörni, feloldani vagy kettéosztani, mert ezeket a módszereket klinikai vizsgálatok során nem vizsgálták.

4.3 Ellenjavallatok

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Bradycardia, a QTc-megnyúlás kockázatát ismerten növelő gyógyszerekkel kombinációban történő alkalmazáskor

A kamizesztrant és CDK4/6-inhibitor kombinációjával végzett kezeléskor bradycardiát és QTc-megnyúlást jelentettek (lásd 4.8 pont). A ribociklibbel kombinációban adott kamizesztrant esetében egy alkalommal volt megfigyelhető nem fatális *Torsades de Pointes* egy olyan betegnél, akinél bradycardia és QTc-megnyúlás állt fenn. Tekintettel arra, hogy a bradycardia a potenciális QTc-megnyúlás összefüggésében növelheti az arrhythmia kockázatát, körültekintően kell eljárni, amikor a kamizesztrantot ismerten QTc-megnyúlást okozó szerekkel, pl. ribociklibbel együtt alkalmazzák. Lásd a monitorozásra vonatkozó javaslatokat (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A kamizesztrant a májban metabolizálódik. A károsodott májfunkciójú betegeknél várhatóan nagyobb a kamizesztrant expozíciója. Óvintézkedésként a közép súlyos és súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél kerülni kell a kamizesztrant alkalmazását. Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél megengedett a kamizesztrant alkalmazása. Enyhe (NCI kritériumok) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a kamizesztrant dózismódosítása (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer filmtablettánként kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A kamizesztrant a CYP3A4/5 és a CYP2B6 reverzibilis inhibitora, és a P-gp, a BCRP és az OATP1B1 gyógyszertranszporterek gátlását okozza. A kamizesztrant a CYP2C9 és a CYP2C19 potens, időfüggő, irreverzibilis inhibitora. A kamizesztrant a CYP3A4/5 és a P-gp szubsztrátja.

Más gyógyszerek hatásai a kamizesztranttra

CYP3A4/5-induktorok

A kamizesztrant expozíciója várhatóan csökken, ha közepesen erős és erős CYP3A4/5-induktorokkal egyidejűleg alkalmazzák. Klinikailag, amikor a kamizesztrant egyetlen 75 mg-os, szájon át adott dózisát az erős CYP3A4/5-induktorok közé tartozó karbamazepin ismételt dózisaival egyidejűleg alkalmazták, ennek eredményeként a C_{max} és AUC mértani átlagának aránya 0,41 [90%-os CI: 0,37; 0,46], illetve 0,29 [90%-os CI: 0,28; 0,32] lett a kamizesztrant esetében. A kamizesztrant és az erős CYP3A4/5-induktorok (ezen belül többek között: karbamazepin, fenitoin, rifampicin és orbáncfű) egyidejű alkalmazása kerülendő. Mérlegelni kell más gyógyszer alkalmazását, amelynek nincs vagy gyenge a CYP3A4/5-indukáló potenciálja.

Amikor a kamizesztrantot ribociklibbel, valamint egy közepesen erős CYP3A4/5-induktorral (ezen belül többek között: boszentán, nafcillin, modafinil és fenobarbitál) kombinációban alkalmazzák, nem szükséges a kamizesztrant dózismódosítása. Amikor a kamizesztrantot abemaciklibbel vagy

palbociklibbel kombinációban alkalmazzák, az ilyen közepesen erős CYP3A4/5-induktorok alkalmazása kerülendő, másik egyidejű gyógyszerre váltással (lásd 5.2 pont).

CYP3A4/5-inhibitorok

Egy klinikai vizsgálatban az erős CYP3A4/5-induktorok közé tartozó itraconazol egyidejű alkalmazása a kamizesztranttra vonatkozó C_{max} és AUC_{inf} mértani átlagát az 1,37-szorosára, illetve 1,90-szorosára növelte. A ribociklibbel kombinációban adott kamizesztrant alkalmazása kerülendő az erős CYP3A4/5-inhibitorokkal kezelt betegeknél. Ezenkívül körültekintően kell eljárni, amikor a kamizesztrantból és ribociklibból álló kombinációt gyenge (pl. klóroxazon és foszaprepitant) és közepesen erős (pl. aprepitant és diltiazem) CYP3A4/5-inhibitorokkal kombinációban alkalmazzák.

A kamizesztrant hatásai más gyógyszerekre

CYP2C9- és CYP2C19-szubsztrátok

Az *in vitro* adatok mechanisztikus statikus modellezéssel együtt azt mutatják, hogy a kamizesztrant mind a CYP2C9-nek, mind a CYP2C19-nek potens irreverzibilis, időfüggő inhibitora. Ez azt jelenti, hogy a gátlás irreverzibilis, és a funkcionalitás helyreállításához az enzimek ismételt szintézisére van szükség. Ezért a kamizesztrant várhatóan növeli az olyan gyógyszerek expozíciójának szintjét, amelyek a CYP2C9 és/vagy a CYP2C19 szubsztrátjai. Nem állnak rendelkezésre *in vivo* klinikai adatok. Az Etcamah első dózisa előtt legalább 2 héttel le kell állítani azokat a gyógyszereket, amelyek a CYP2C9 és/vagy a CYP2C19 érzékeny szubsztrátjai (ezen belül többek között: klobazám, omeprazol, pantoprazol és proguanil) vagy szűk terápiás indexű szubsztrátjai (ezen belül többek között: fenitoin és warfarin), és az Etcamah utolsó dózisa után legalább 2 hétig nem alkalmazhatók.

A kamizesztrant és a CYP2C9 (ezen belül többek között: flurbiprofén, sziponimod és gliburid) és/vagy CYP2C19 (ezen belül többek között: ezomeprazol, vorikonazol és lanzoprazol) közepesen érzékeny szubsztrátjainak együttes alkalmazása körültekintéssel megengedhető; ha azonban lehetséges, más gyógyszerek alkalmazását kell mérlegelni.

CYP3A4/5-szubsztrátok

Egy klinikai vizsgálatban a kamizesztrant egyidejű alkalmazása az érzékeny CYP3A4/5-szubsztrátok közé tartozó midazolám esetében a C_{max} mértani átlagának 1,50-szoros és az AUC mértani átlagának 1,99-szoros növekedéséhez vezetett, tehát a kamizesztrant a CYP3A4/5 gyenge inhibitora. A kamizesztrant körültekintően alkalmazandó, amikor érzékeny CYP3A4/5-szubsztrátokkal (ezen belül többek között: budezonid, buspiron, dronedaron, ivabradin, lurazidon, midazolám, kvetiapin, szildenafil és szimvasztatin) egyidejűleg alkalmazzák. A szűk terápiás indexű CYP3A4/5-szubsztrátok (pl. alfentanil és fentanil) esetén dózismódosításra lehet szükség, és ezeket gondosan monitorozni kell.

Az OATP1B1 érzékeny szubsztrátjai

In vitro adatok szerint a kamizesztrant az OATP1B1 inhibitora. A kamizesztrant ezért növelheti azon gyógyszerek expozíciójának szintjét, amelyek az OATP1B1 szubsztrátjai, beleértve többek között a gliburidot és a lovasztatint. Nem állnak rendelkezésre *in vivo* klinikai adatok. Kerülni kell azokat a gyógyszereket, amelyek szűk terápiás indexűek, és az OATP1B1 érzékeny szubsztrátjai. Az OATP1B1 érzékeny szubsztrátjai közé tartozó gyógyszerek megengedettek, de körültekintően kell eljárni, és a betegeknél gondosan monitorozni kell a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat.

A BCRP érzékeny szubsztrátjai

In vitro adatok szerint a kamizesztrant az emlőrákrezisztencia-fehérje (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) inhibitora. A kamizesztrant ezért növelheti azon gyógyszerek expozíciójának szintjét, amelyek a BCRP szubsztrátjai. Nem állnak rendelkezésre *in vivo* klinikai adatok. Megengedettek azok a gyógyszerek, amelyek a BCRP érzékeny szubsztrátjai, pl. rozuvasztatin, szulfaszalazin és szofoszbuvir, de körültekintően kell eljárni, és a betegeknél gondosan monitorozni kell a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat. Kerülni kell azokat a gyógyszereket, amelyek szűk terápiás indexűek, és a BCRP érzékeny szubsztrátjai.

A P-gp érzékeny szubsztrátjai

In vitro adatok szerint a kamizesztrant a P-glikoprotein (P-gp) inhibitora. A kamizesztrant ezért növelheti azon gyógyszerek expozíciójának szintjét, amelyek a P-gp szubsztrátjai, beleértve többek között: edoxabán, digoxin, fexofenadin és dabigatrán-etexilát. Nem állnak rendelkezésre *in vivo* klinikai adatok. Kerülni kell azokat a gyógyszereket, amelyek szűk terápiás indexűek, és a P-gp érzékeny szubsztrátjai. A P-gp érzékeny szubsztrátjai közé tartozó gyógyszerek megengedettek, de körültekintően kell eljárni, és a betegeknél gondosan monitorozni kell a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat.

A CYP2B6 érzékeny szubsztrátjai

In vitro adatok szerint a kamizesztrant a citokróm P450 2B6 (CYP2B6) inhibitora. A kamizesztrant ezért növelheti azon gyógyszerek expozíciójának szintjét, amelyek a CYP2B6 szubsztrátjai. Nem állnak rendelkezésre *in vivo* klinikai adatok. Kerülni kell azokat a gyógyszereket, amelyek a CYP2B6 érzékeny szubsztrátjai, ezen belül többek között: bupropion, nevirapin, ketamin és ciklofoszfamid. A CYP2B6 minden más szubsztrátja megengedett, de körültekintően kell eljárni, és a betegeknél gondosan monitorozni kell a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat.

A QT-szakaszt ismerten megnyújtó gyógyszerek

A ribociklibbel kombinációban adott kamizesztrantot klinikai keretek között vizsgálták, és a ribociklibbel kombinációban adott kamizesztrant esetében egy alkalommal volt megfigyelhető nem fatális *Torsades de Pointes* egy olyan betegnél, akinél bradycardia és QTc-megnyúlás állt fenn. Javasolt a betegek klinikai monitorozása, és a dózisok módosítása a ribociklib engedélyezett alkalmazási előírásában leírtak szerint. Kerülni kell más gyógyszerek egyidejű alkalmazását, amelyek ismerten megnyújtják a QT-szakaszt és/vagy ismerten a *Torsades de Pointes* kockázatával járnak (pl. ciprofloxacín, levofloxacín, ondanszetron, eszitaloprám, venlafaxin, flukonazol, klorokin, halofantrin, klaritromicin, azitromicin, haloperidol, metadon, moxifloxacín, bepridil és pimozid). Ha az egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, a klinikailag javallott módon kell EKG-monitorozást végezni (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A hatásmechanizmusa és a preklinikai adatok alapján a kamizesztrant magzati károsodást okozhat, amikor terhes nőknek adják. A fogamzóképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy ne essenek teherbe, mialatt a kamizesztrantot kapják. A kezelés elindítása előtt a fogamzóképes nőknél terheségi tesztet kell végezni, és meg kell győződni a negatív eredményéről, és a kezelés teljes ideje alatt mérlegelendő az ismételt tesztelés.

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek és a fogamzóképes nő partnerrel rendelkező férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kamizesztranttal végzett kezelés ideje alatt, valamint a kamizesztranttal végzett kezelés befejeződése után az alábbi időszakokban: nők esetében legalább 4 hét és férfiak esetében 1 hét.

Terhesség

A kamizesztrant terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak, beleértve az embryonális lethaliást és a dystociát (lásd 5.3 pont). Az állatokra vonatkozó adatok és a hatásmechanizmus alapján a kamizesztrant nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha az anya klinikai állapota kamizesztranttal végzett kezelést igényel.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kamizesztrant és a metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. Az állatokra vonatkozó adatok alapján (lásd 5.3 pont) a szoptatott gyermeket érintő kockázat nem zárható ki. A szoptatást a kamizesztranttal végzett kezelés előtt fel kell függeszteni, és az utolsó dózis után 4 hétig tilos újratekinteni (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A kamizesztrant humán termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a kamizesztrant egereknél, patkányoknál és kutyáknál kifejezett hatást gyakorolt a hímek és a nőstények reprodukív szerveire, és patkányoknál funkcionális hatással volt a nőstények és a hímek termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Etcamah CDK4/6-inhibitorral kombinációban alkalmazva kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel a kombináció fáradtságot és szédülést okozhat (lásd: 4.8 pont). Az Etcamah átmeneti hatást gyakorolhat a látásra a perifériás látást illetően, főként photopsia formájában, ami nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez szükséges képességeket. Az említett tüneteket észlelő betegeknek azonban azt kell tanácsolni, hogy gépjárművezetésekor vagy gépek kezelésekor legyenek körültekintőek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Etcamah biztonságossági profiljának összefoglalása 263 olyan betegről származó, összesített adatokon alapul, akik III. fázisú (SERENA-6) és I. fázisú (SERENA-1) vizsgálatokban CDK4/6-inhibitorral kombinációban kaptak Etcamah-kezelést.

A CDK4/6-inhibitorral kombinációban adott Etcamah leggyakoribb mellékhatásai ($\geq 15\%$) a neutropenia (59,7%), a látást érintő hatások (40,7%), a fertőzések (38,4%), a hasmenés (21,3%), a hányinger (21,3%), az anaemia (21,3%), a fáradtság (20,5%), a bradycardia (19,8%) és a leukopenia (15,6%) voltak. Ezek közül az Etcamah esetében azonosított gyógyszer mellékhatások a látást érintő hatások (40,7%) és a bradycardia (19,8%) voltak.

A CDK4/6-inhibitorral kombinációban adott Etcamah gyakori, 3. vagy 4. fokozatú mellékhatásai ($\geq 2\%$) a neutropenia (46,4%), a leukopenia (9,1%), az anaemia (3,4%), a fertőzések (3,4%) és a glutamát-piruvát-transzamináz emelkedése (2,3%) voltak.

A CDK4/6-inhibitorral kombinációban adott Etcamah-kezelésben részesülő betegeknél a gyakori, súlyos mellékhatások ($\geq 1\%$) a fertőzések (3,4%) és a láz (1,1%) voltak.

A CDK4/6-inhibitorral kombinációban adott Etcamah-kezelésben részesülő betegeknél az Etcamah-kezelés leállításához vezető mellékhatások a neutropenia (0,4%) és az elektrokardiográfiával azonosított QT-megnyúlás (0,4%) voltak.

A CDK4/6-inhibitorral kombinációban adott Etcamah-kezelésben részesülő betegek körében az Etcamah dózisének módosításához vezető, leggyakoribb mellékhatások ($\geq 2\%$) a fertőzések (6,8%), a neutropenia (6,5%), a bradycardia (4,2%), az elektrokardiográfiával azonosított QT-megnyúlás (3,4%), a hasmenés (2,3%), a hányás (2,3%) és a látást érintő hatások (2,3%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az Etcamah és CDK4/6-inhibitorok kombinációja esetén az Etcamah-ra vonatkozóan azonosított gyógyszer mellékhatások a látást érintő hatások és a bradycardia. A 2. táblázatban azok a mellékhatások és ezek incidenciái is szerepelnek, amelyeket az Etcamah és CDK4/6-inhibitorok kombinációjára vonatkozóan azonosítottak a CDK4/6-inhibitorral kombinációban adott Etcamah-kezelésben részesülő poolban (n = 263).

A SERENA-6 vizsgálatban a CDK4/6-inhibitorral kombinációban adott Etcamah expozíciójának medián időtartama 15,54 hónap, míg a CDK4/6-inhibitorral kombinációban adott aromatázgátló (aromatase inhibitor, AI) expozíciójának időtartama 7,36 hónap volt.

A mellékhatások klinikai vizsgálatokból származó gyakorisága a bármilyen okból bekövetkező nemkívánatos események gyakoriságain alapul, amelyeknél az adott mellékhatáshoz tartozó események egy részét a gyógyszeren kívül más, például a betegség, más gyógyszer vagy össze nem függő ok is okozhatta.

A mellékhatások MedDRA szerinti szervrendszeri kategóriáinként vannak felsorolva, és a MedDRA csoportosított kifejezés szerint csökkenő gyakoriság szerint. A gyakorisági kategóriák meghatározása az alábbi: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: Az Etcamah és CDK4/6-inhibitor kombinációja esetén jelentett gyógyszer mellékhatások (n = 263)^a

MedDRA szerinti szervrendszeri kategória	MedDRA-kifejezés	Minden súlyossági fokozati kategória	3. vagy 4. fokozatú kategória
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzések ^{d,e,f,g}	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia ^{e,f,g,h}	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Anaemia ^{e,f,g,i}	Nagyon gyakori	Gyakori
	Leukopenia ^{e,f,g,j}	Nagyon gyakori	Gyakori
	Thrombocytopenia ^{e,f,g,k}	Nagyon gyakori	Gyakori
	Lymphopenia ^{f,g}	Gyakori	Nem gyakori
	Lázás neutropenia ^{e,f,g}	Nem gyakori	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágycsökkenés ^{e,f,g}	Gyakori	Nem gyakori
	Hypokalaemia ^g	Gyakori	Gyakori
	Hypophosphatemia ^g	Gyakori	Nem gyakori
	Hypocalcaemia ^g	Gyakori	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés ^{f,g}	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Fejfájás ^{f,g}	Nagyon gyakori	Nem gyakori

	Ízérvészavar ^{e,f}	Gyakori	Nem gyakori
	Ájulás ^g	Gyakori	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Látást érintő hatások ^b	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Szemszárazság ^{e,g}	Nagyon gyakori	-
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Bradycardia ^c	Nagyon gyakori	-
	<i>Torsades de Pointes</i> ^g	Nem gyakori	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Mélyvénás thrombosis ^{e,f}	Gyakori	Nem gyakori
	Embolia ^e	Nem gyakori	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés ^g	Nagyon gyakori	-
	Dyspnoe ^g	Gyakori	Nem gyakori
	Tüdőembolia ^{e,f}	Nem gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^{e,f,g}	Nagyon gyakori	Gyakori
	Hányinger ^{e,f,g}	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Hányás ^{e,f,g}	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Székrekedés ^g	Gyakori	-
	Hasi fájdalom ^g	Gyakori	Gyakori
	Stomatitis ^{e,f,g}	Gyakori	-
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Viszketés ^{f,g}	Gyakori	-
	Alopecia ^{e,f,g}	Gyakori	-
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás ^g	Nagyon gyakori	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság ^{e,f,g}	Nagyon gyakori	Gyakori
	Asthenia ^{e,g}	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Láz ^{e,f,g}	Gyakori	Nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Glutamát-oxálacetát-transzamináz vagy más néven aszpartát-aminotranszferáz emelkedése ^{e,f,g}	Gyakori	Nem gyakori

	Glutamát-piruvát alanin-aminotranszferáz vagy más néven alanin-aminotranszferáz emelkedése ^{e,f,g}	Gyakori	Gyakori
	Vér kreatininszintjének emelkedése ^{e,g}	Gyakori	-
	Elektrokardiográfiával azonosított QT-megnyúlás	Gyakori	Gyakori

- a. Besorolás az Egyesült Államok Onkológiai Intézetének (National Cancer Institute) nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]), 5.0 verzió alapján.
- b. A látást érintő hatásokba beleértendő a photopsia, a homályos látás, a látáscsökkenés, a diplopia és a photophobia a MedDRA „szembetegségek és szemészeti tünetek” szervrendszeri kategóriában, valamint a vizuális perseveratio a MedDRA „idegrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri kategóriában. A kamizesztranton kívül a homályos látás a palbociklib gyógyszer mellékhatása, a photopsia pedig az abemaciklib gyógyszer mellékhatása.
- c. A bradycardiába beleértendő a bradycardia és a sinus bradycardia.
- d. Az összes preferált kifejezés a „Fertőző betegségek és parazitafertőzések” szervrendszeri kategóriában.
- e. A kamizesztrant és a palbociklib kombinációjának gyógyszer mellékhatása.
- f. A kamizesztrant és az abemaciklib kombinációjának gyógyszer mellékhatása.
- g. A kamizesztrant és a ribociklib kombinációjának gyógyszer mellékhatása.
- h. A neutropeniába beleértendő a neutropenia és a neutrofilszám csökkenése.
- i. Az anaemiába beleértendő az anaemia, a macrocytaer anaemia és a vashiányos anaemia.
- j. A leukopeniába beleértendő a leukopenia és a fehérvérsejtszám csökkenése.
- k. A thrombocytopeniába beleértendő a thrombocytopenia és a vérlemezkeszám csökkenése.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bradycardia

A betegek 19,8%-ánál jelentettek bradycardiát, és közülük a betegek 85%-ánál jelentették a bradycardiát tünetmentes CTCAE 1. fokozatúként, míg a fennmaradó 15%-nál 2. fokozatú mellékhatásokról számoltak be. A bradycardia kialakulása időfüggő volt, amelynél a szívfrekvencia fokozatos csökkenése körülbelül 14 napnál érhet el stabil nadírt, és általában hasonló időn belül rendeződött a kezelés leállítását követően.

A bradycardia gyógyszer által indukált QTc-megnyúlás jelenlétében növelheti az arrhythmia kockázatát. A QTc megnyúlását az Etcamah és CDK4/6-inhibitor kombinációjával kezelt csoportban 18 betegnél (6,8%) jelentették mellékhatásként (lásd 2. táblázat). Közülük 14-et jelentettek 1. vagy 2. fokozatúként; 3-at jelentettek 3. fokozatúként, és egy Torsade de Pointes esetet (4. fokozatú) figyeltek meg egy olyan betegnél, akinél bradycardia és QTc-megnyúlás állt fenn ribociklibbel kombinációban adott kamizesztrant alkalmazásakor egy I. fázisú vizsgálatban. A 3. és 4. fokozatú események ribociklibbel kombinációban végzett alkalmazáskor fordultak elő. Kamizesztrant és ribociklib kombinációja esetén további monitorozás javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Látást érintő hatások

A betegek 40,7%-ánál jelentettek látást érintő hatásokat, és a többségük (92,5%) CTCAE 1. fokozatú mellékhatásokat tapasztalt, míg 6,5%-uk CTCAE 2. fokozatú mellékhatásokat észlelt, és 0,9%-uknál jelentkezett CTCAE 3. fokozatú mellékhatás (photopsia). A leggyakoribb, látást érintő hatás a photopsia (24,0%) volt. Az első, látást érintő hatás kialakulásáig eltelt medián idő 9 nap volt. A látást érintő hatások gyógyszer mellékhatásként jellemzően időszakosak voltak, rövid ideig tartottak, és nem álltak fenn folyamatosan a nap során. A látást érintő hatásokról azt jelentették, hogy az idő elteltével nem rosszabbodtak a betegeknél. A látást érintő hatásokról beszámoló betegek szemészeti ellenőrzése

nem igazolta a szemben strukturális hatások jelét, sem a látásélesség klinikailag jelentős változását, ami az Etcamah-nak lenne tulajdonítható (lásd 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül

4.9 Túladagolás

Az Etcamah túladagolására nincs specifikus kezelés. Nem érték el maximális tolerálható dózist (MTD) az I. fázisú vizsgálatokban, amelyekben a betegek legfeljebb 450 mg monoterápiás dózist kaptak naponta. Az Etcamah napi 150 mg-os dózisaival kezelt betegeknél a biztonságossági profil összhangban állt az Etcamah napi egyszeri 75 mg-os, ajánlott dózisa esetén igazolt biztonságossági profillal (lásd 4.8 pont). Túladagolás gyanúja esetén a betegnél gondos monitorozást kell végezni, és szükség szerint tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Endokrin terápia, Antiösztrogének, ATC kód: L02BA05

Hatásmechanizmus

A kamizesztrant egy orális, szelektív ösztrogénreceptor-lebontó (selective estrogen receptor degrader, SERD) és ösztrogénreceptor- (estrogen receptor, ER) antagonistája.

A kamizesztrant az ER α ligandkötő doménjéhez kötődik, ezáltal antagonistát hatást fejt ki mind a vad típusú *ESR1*, mind a mutáns *ESR1* által kódolt ER α -ra, és az ER α proteoszóma-függő degradációját váltja ki, anélkül, hogy agonista hatást gyakorolna az ER α -ra.

A szív elektrofiziológiája

A napi 75–300 mg kamizesztrant-monoterápia QTc-szakaszt megnyújtó potenciálhatásának expozíció-válasz elemzését 30 betegnél értékelték. A gyógyszerrel összefüggő, átlagos QTc-szakasz megnyúlás becslött értéke napi 75 mg kamizesztrant alkalmazása után 2,99 msec (95%-os CI: -0,75; 6,73) volt a dinamikus egyensúlyi állapotban észlelt átlagos C_{max} mellett, 6,09 msec (90%-os CI) felső határral. A kamizesztrant 75 mg-os, javasolt dózisa mellett nem figyelték meg a QTc-szakasz > 10 msec átlagos növekedését.

Klinikai hatásosság

ER-pozitív, HER2-negatív lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák

SERENA-6

A SERENA-6 egy randomizált, kettős vak, keringő tumor DNS (ctDNA) alapján vezérelt vizsgálat volt, amely az Etcamah + CDK4/6-inhibitor (palbociklib, ribociklib vagy abemaciclib) kombinációra váltás hatásosságát és biztonságosságát értékelte az AI (letrozol vagy anasztrozol) + CDK4/6-inhibitor kombináció folytatásával összehasonlítva olyan, pre-/peri-/posztmenopauzás felnőtt nőknél és férfiaknál, akiknél ER-pozitív/HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák állt fenn, tDNS-teszt alapján kimutatható *ESR1*-mutációval, és AI + CDK4/6-inhibitor kombinációval végzett elsővonalbeli kezelés során nem jelentkezett betegségprogresszió. Minden betegre nézve előírás volt, hogy kezelés alatt álljon, és kezdeti endokrin terápiként ≥ 6 hónapig kellett AI + CDK4/6-inhibitor kombinációval kezelést kapniuk, a vizsgáló értékelése szerint igazolható

betegségprogresszió nélkül. A betegek egy korábbi vonalban kaphattak kemoterápiát az AI + CDK4/6-inhibitor kombinációval végzett kezelés indítása előtt. Az alábbiakat teljesítő betegeket kizárták: ECOG > 1; kiterjedt tünetes metasztatikus zsigeri betegség jelenléte; CDK4/6-inhibitor mellett korai progresszió; súlyos és nem kontrollált kardiológiai komorbiditás; súlyos májkárosodás és/vagy QTc-megnyúlás (meghatározása: >480 msec palbociklibbel vagy abemaciklibbel kombinációban történő alkalmazás esetén; vagy ≥450 msec ribociklibbel kombinációban történő alkalmazás esetén). Az *ESR1*-mutáció státuszát prospektív módon határozták meg, a plazmából származó keringő tumor DNS (ctDNS) vizsgálatával, a Guardant 360 CDx próba alkalmazásával. A feltüntetett aminosav-változásokat okozó *ESR1* mutációk voltak alkalmasak a bevonáshoz: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. A Guardant 360 pba eredményei alapján a leggyakoribb *ESR1*-módosulások a aD538G, az Y537S és az Y537N aminosavakat érintő variánsok voltak, amelyeket az alkalmas *ESR1*-mutációval rendelkező betegek 44,6%-ánál, 38,9%-ánál, illetve 18,5%-ánál mutattak ki.

Összesen 315 beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy az Etcamah (n = 157, naponta egyszer 75 mg) + egy CDK4/6-inhibitor és az AI-nak megfelelő placebo kombinációjával végzett kezelésre, vagy az AI + CDK4/6-inhibitor kombináció folytatására, Etcamah-nak megfelelő placebo alkalmazásával (n = 158). A palbociklibbel kezelt randomizált betegek teljes százalékos aránya 75,6% volt, a ribociklibbel kezeltéké 14,9%, az abemaciklibbel kezeltéké pedig 9,5%. A kiválasztott CDK4/6-inhibitor és annak dózisa mindkét kar esetében változatlan maradt a randomizáláskor. A randomizálást a betegség lokációja (zsigeri betegség vagy nem zsigeri betegség), az *ESR1*m kimutatása (első teszt vagy későbbi ctDNS tesztek), az AI + CDK4/6-inhibitor kombináció indításától a randomizálásig eltelt idő (< 18 hónap vagy ≥ 18 hónap), valamint a CDK4/6-inhibitor típusa (palbociklib vagy ribociklib vagy abemaciklib) alapján rétegezték. Az egyidejűleg LHRH-agonistával kezelt pre-/perimenopauzás nő betegek és férfi betegek ezt tovább kapták a randomizálás után. Az Etcamah-kezelés a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatódott.

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt, a szolid tumorokra vonatkozó válaszártékelési kritériumok (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1 verziója alapján a vizsgáló által értékelve. A fő másodlagos végpont a randomizálástól a második progresszióig vagy halálig eltelt idő (PFS2) és a teljes túlélés (overall survival, OS) volt.

A demográfiai és kiindulási jellemzők jól kiegyensúlyozottak voltak a karok között. A 315 beteg körében a medián életkor 61,0 év volt (tartomány: 29,0–89,0 év, és 36,8% volt 65 éves kor feletti); nők (99,0%); férfiak (1,0%); fehér bőrű (63,2%), ázsiai (23,2%), fekete bőrű (1,9%) és egyéb rasszok (1,0%). Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) szerinti teljesítménystatusz 0 (65,1%) vagy 1 (33,0%); 79,4% posztmenopauzás nő volt, 20,6% pedig pre-/perimenopauzás nő vagy férfi.

A hatásossági eredményeket a 3. táblázat és az 1. ábra foglalja össze.

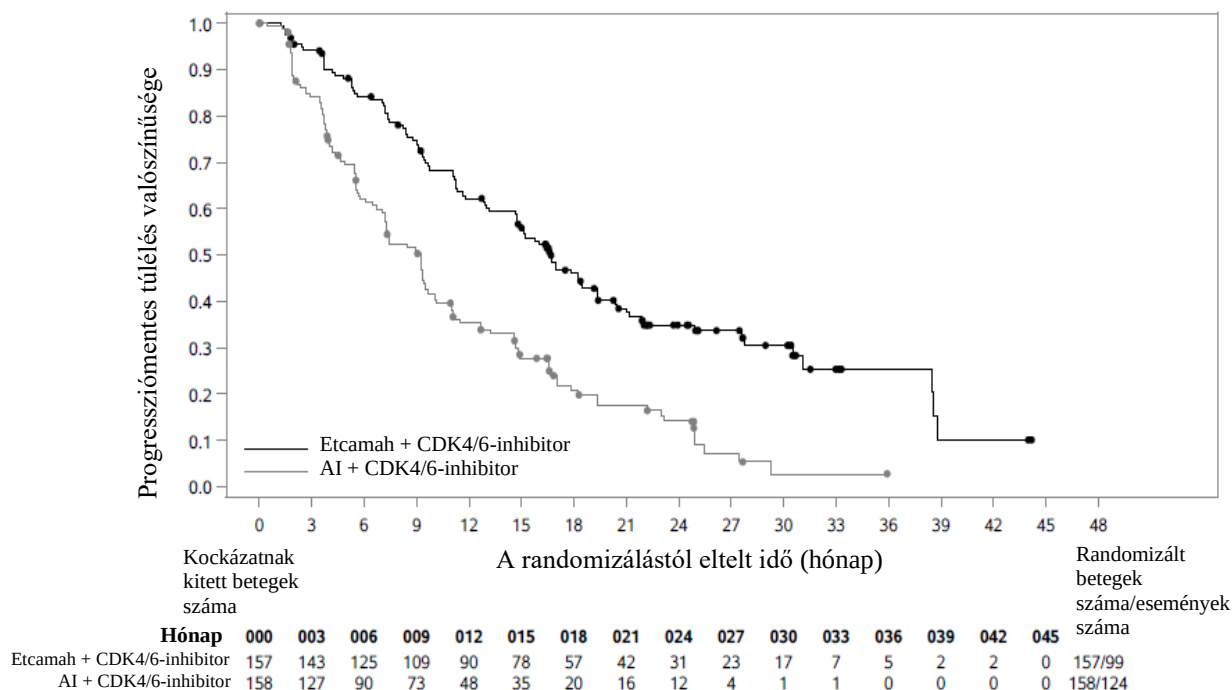
3. táblázat: A SERENA-6 vizsgálat hatásossági eredményei (3. adatlezárás: 2026. január 2.)

	Etcamah + CDK4/6-inhibitor (n = 157)	AI + CDK4/6-inhibitor (n = 158)
Progressziómentes túlélés (PFS) a vizsgáló értékelése alapján		
Események száma ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Medián, hónap ^b (95%-os CI)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Relatív hazard ^c (95%-os CI)	0,45 (0,34; 0,59)	
p-érték ^d	< 0,00001	
Teljes túlélés (OS) (adatok 30%-os érettsége)		
Események száma (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Medián, hónap ^b (95%-os CI)	41,20 (35,48; NC)	40,21 (36,50; 43,27)
Relatív hazard ^c	0,87 (0,57; 1,30)	

a. Azok a progresszióval járó események tartoznak ide, amelyek az utolsó értékelhető vizsgálatától számítva 2 viziten belül következnek be.

- b. A számítás a Kaplan-Meier-módszeren alapul.
 c. Az Etcamah + CDK4/6-inhibitor kezelési karnak kedvez, ha a relatív hazard < 1 .
 d. Az 1. adatlezáráskor (2024. november 28.) érték el a $< 0,00001$ p-értéket.

1. ábra: A SERENA-6 vizsgálatban a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-ábrája



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az Etcamah vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az emlőrák javallatában (a gyermekgyógyászati felhasználással kapcsolatos információkat lásd a 4.2 pontban).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A kamizesztrant farmakokinetikai paramétereit egészséges alanyoknál és emlőrákos betegeknél írták le. A populációs farmakokinetikai (popPK) analízis alapján a kamizesztrant farmakokinetikáját a 75 mg-os dózis esetén 69,1 l/óra látszólagos plazmaclearance, dinamikus egyensúlyi állapotban 26,97 l/kg látszólagos eloszlási térfogat (V_{ss}/F) és körülbelül 23 órás terminális felezési idő jellemzi. A kamizesztrant 75 mg-os dózisának orális biohasznosulása 43%, és a dinamikus egyensúlyi állapot a napi egyszeri adagolás 5. napján alakul ki.

Felszívódás

Orális alkalmazást követően a kamizesztrant az adagolás után körülbelül 2–4 óra között elért medián csúcs-plazmakoncentrációval szívódik fel.

Ételek hatása

Hasonló expozíciót figyeltek meg magas zsírtartalmú étel fogyasztását, illetve étkezés nélküli éjszakai időszakot követően, ami alátámasztja, hogy a kamizesztrant étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető. A magas zsírtartalmú étel után az étkezés utáni és éhgyomri C_{max} és AUC mértani átlagainak aránya (90%-os CI) 106,2% (90%-os CI: 94,3%; 119,7%), illetve 109,8% (90%-os CI: 104,4%; 115,5%) volt.

Eloszlás

A popPK analízis alapján a kamizesztrant 8,69 l/kg látszólagos perifériás eloszlási térfogattal oszlik el a szövetekben. A kamizesztrant látszólagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban 26,97 l/kg.

A kamizesztrant 75,3%-a kötődik plazmafehérjékhez (24,7% szabad). Nincs adat koncentrációfüggő plazmafehérje-kötődésről. A vér-plazma arány 0,99 volt.

Biotranszformáció

A májsejtekkel végzett, *in vitro* vizsgálatok metabolizmusra vonatkozó eredményei arra utalnak, hogy a kamizesztrant a közvetlen N-glükuronidáció mellett több oxidációs reakción megy keresztül, és elsősorban a CYP3A4/5 és az UGT1A4 metabolizálja. Szájon át adott, egyszeri, 75 mg [14C]-kamizesztrant (0,67 MBq) dózist kapó, egészséges nő önkéntesektől vett farmakokinetikai mintákban mutatták ki és kvantifikálták a kamizesztrant humán metabolitjait. A gyógyszerrel összefüggő fő cirkuláló anyagok a kamizesztrant N-glükuronid konjugátuma, a sav metabolit N-glükuronidja és a kamizesztrant voltak, amelyek a plazmában a cirkuláló radioaktivitás 20,1%-át, 11,2%-át és 13,6%-át tették ki. A plazmában található többi nyolc, kisebb arányú metabolit vagy oxidatív metabolit, vagy az oxidatív metabolitok glükuronidja volt, és ezek relatív gyakorisága egyenként a plazmában található, gyógyszerrel összefüggő összes anyag 10%-a alatt volt. Aktív metabolitokat nem azonosítottak.

In vitro: A kamizesztrant nem gátolja a CYP1A2-t, a CYP2A6-ot, a CYP2C8-ot, a CYP2C9-et, a CYP2C19-et vagy CYP2E1-et, és az UGT1A1 és az UGT2B7 gyenge ($IC_{50} > 100 \mu M$) inhibitora. A kamizesztrant nem okozza a CYP1A2, a CYP2D6 és a CYP3A4/5 időfüggő gátlását. A kamizesztrant CYP1A2-t, CYP2B6-ot és CYP3A4/5-öt indukáló potenciálja alacsony. Ami a gyógyszertranszportereket illeti, a kamizesztrant nem gátolja az OATP1B3-at, az OCT2-t, az OAT1-et, az OAT3-at, a MATE1-et és a MATE2K-t, és nem szubsztátja a BCRP-nek, az OATP1B1-nek vagy az OATP1B3-nak.

Elimináció

75 mg [14C]-kamizesztrant egyszeri, orális alkalmazása után a beadott radioaktivitás 82%-a a vizeletben és a székletben volt kimutatható. Az átlagos teljes radioaktivitást (65,1%) a székletben mutatták ki, ami azt jelzi, hogy a széklettel történő kiválasztás az elimináció fő útja orális adagolást követően, míg a teljes radioaktivitás 16,8%-a a vizeletben volt kimutatható.

Linearitás/nonlinearitás

A kamizesztrant AUC és C_{max} értéke a dózisaránynál nagyobb növekedést mutatott a 25–450 mg dózistartomány felett.

Különleges betegcsoportok

Az életkor, a nem, a rassz és a testtömeg hatása

A popPK analízisek ($n = 756$) alapján nem azonosítottak klinikailag szignifikáns összefüggéseket a modell által előre jelzett, dinamikus egyensúlyi állapotú expozíció, a dinamikus egyensúlyi állapotban észlelt görbe alatti terület (AUC_{ss}) és az alábbi kovariánsok között: kiindulási medián életkor 61 év (29–89 év) és rasszcsoportok. A popPK analízis szerint a kiindulási medián testsúly 69,9 kg (34,2–150 kg) volt, és ez befolyásolta a látszólagos eloszlási térfogatot (V_2/F), de ez nem volt klinikailag releváns; nem volt szignifikáns hatása a látszólagos teljes test clearance-re (CL/F), sem az AUC_{ss} -re. Az életkor, a nem, a rassz vagy a testsúly alapján nem szükséges a kamizesztrant dózismódosítása.

Vesekárosodás

A popPK analízis folyamatos kreatinin-clearance-t alkalmazott. A kiindulási kreatinin-clearance-t ($CrCl$) a Cockcroft-Gault-képlettel számították ki, hogy értékeljék a vesefunkció hatását a kamizesztrant farmakokinetikájára; a medián $CrCl$ 86,2 ml/perc (tartomány: 22,8–303 ml/perc) volt. Az analízis nem mutatta ki, hogy a kiinduláskor fennálló, enyhe és közepes fokú vesekárosodás

klinikailag jelentős hatással van a kamizesztrant farmakokinetikájára, ami azt jelzi, hogy az enyhe-közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek nincs szükség dózismódosításra.

Korlátozott számú betegnél állt fenn súlyos vesekárosodás, és a kamizesztrant klinikai vizsgálataiba nem vontak be olyan betegeket, akiket dializáltak, vagy akiknél a CrCL < 15 ml/perc volt. Ezért a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő és a dializált betegek számára nem állapították meg a kamizesztrant megfelelő dózisát (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Egy farmakokinetikai vizsgálat alapján, amelyet egyszeri 75 mg dózis beadása után végeztek, a kamizesztrant expozíciójára vonatkozóan a C_{max} és az AUC_{0-INF} mértani átlaga a középsúlyos (Child-Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknek 2,4-szeres, illetve 2,7-szeres növekedést mutatott a normál májfunkciójú betegekhez képest. A kamizesztrant expozíciójára vonatkozóan a C_{max} és az AUC_{0-INF} mértani átlaga a súlyos (Child-Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknek 3,1-szeres, illetve 3,8-szeres növekedést mutatott a normál májfunkciójú betegekhez képest.

A kamizesztrant expozíciója a dózisarányosnál magasabb, és a dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig az idő elteltével nő. A májkárosodásban (Child-Pugh) szenvedő alanyoknál nem ismert a kamizesztrant expozíciójának növekedése az egyszeri dózistól a dinamikus állandósult állapot eléréséig. A popPK modellezés nem jelezte, hogy az enyhe májkárosodás (NCI) a kamizesztrant expozíciójának szignifikáns kovariánsa. Óvintézkedésként a kamizesztrant alkalmazását kerülni kell a középsúlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál. Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknek megengedett a kamizesztrant alkalmazása.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem klinikai/ismételt adagolású dózistoxicitás

Egerekkel, patkányokkal és kutyákkal végzett, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a reproduktív traktust célszervként azonosították, a maximális javasolt humán dózis (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) adásakor észlelt humán expozíciónál szignifikánsan alacsonyabb (nőstény) vagy a 2-szeresének megfelelő (hím) expozíciók mellett jelentkező kórszöveti eltérésekkel. A mellékvesében (patkány és egér) és az agyalapi mirigyben (egér) ezzel összefüggő elváltozások voltak. Az elváltozások a kamizesztrant farmakológiai hatása alapján hormonvezéreltek voltak, és ezért posztmenopauzás nőknél, illetve LHRH-agonistával kezelt pre- vagy perimenopauzás nőknél vagy férfiaknál nem relevánsak. A hímek reproduktív traktusában észlelt, klinikai relevanciával bíró elváltozásokat a termékenységről szóló rész írja le.

Patkányoknál és/vagy egereknél makrofág-aggregációt (tüdő, lép, thymus és mesentericus nyirokcsomók) és vacuolisatiót (epeutak hámlása a májban) figyeltek meg. Ezt patkányok tüdejében foszfolipidózisnak igazolták, 1 hónapos adagolás után reverzibilis volt, de a 6 hónapos vizsgálatban nőstény patkányoknál nemkívánatos eseménynek ítélték az MRHD adásakor észlelt humán expozíció körülbelül 60-szorosának megfelelő teljes plazmaexpozíció (AUC) mellett.

Egy mechanisztikai vizsgálatban a kamizesztrant klinikailag releváns expozíciók (az MRHD adásakor észlelt humán expozíció körülbelül 5-szöröse) mellett patkányok retinájában a pálcikák bipoláris sejtjeinek működési zavarát okozta. A patkányoknál a retinát érintő hatások reverzibilisek voltak, és összhangban állnak az embereknél megfigyelt, átmeneti, látást érintő hatásokkal.

Cardiovascularis hatásokat különböző fajoknál (azaz kutyáknál és patkányoknál) észleltek, és ezeket mechanisztikai vizsgálatok támasztották alá. Állatoknál a szívfrekvencia csökkenését figyelték meg, amely sinuscsomó HCN4 ioncsatornákon keresztül megvalósuló pacemaker áram-aktivitásának csökkenésével függ össze, és ezt klinikailag igazolták (lásd 4.4 pont). Kutyáknál és macskáknál a további késői cardiovascularis funkcionális hatások közé tartozott a diasztolés vérnyomás, a QA-szakasz és a PR-szakasz dózis- és időfüggő csökkenése, míg a pulzusnyomás, a QT/QTc-szakasz és a bal kamrai paraméterek ($dP/dt+$ és $dP/dt-$) nőttek. Amikor kutyáknál vizsgálták, a QTc-megnyúlás legalább 3 napig és akár 4 hétig fennmaradt. A QTc-megnyúlás ismeretlen mechanizmusa, a

szívfrekvenciától független és a hERG-gátláshoz nem köthető volt, és a humán MRHD adásakor észlelt ≥ 4 -szer magasabb maximális nem kötött plazmakoncentrációk mellett figyelték meg. További pitvari korai komplexeket (atrial premature complex, APC) figyelték meg kutyáknál egy telemetriás és egy toxikológiai vizsgálatban, az MRHD adásakor észlelt maximális szabad plazmaszintek 12-szerese, illetve 33-szorosa mellett. Nőstény patkányoknál cardiomyopathiát figyelték meg 6 hónapig végzett adagolást követően, az MRHD adásakor észlelt AUC expozíciójánál ≥ 11 -szer magasabb teljes plazmaexpozíció mellett.

Kutyáknál a kamizesztrant atropinnal kombinációban végzett alkalmazása az atropin plazma- és agyi expozíciójának jelentős növekedését eredményezte, amit úgy tekintettek, hogy az atropin metabolizmusának gátlása okozott, és ezért valószínűleg kutyára specifikus.

Mutagenitás és karcinogenitás

A kamizesztrant az *in vitro* Ames- és micronucleus-próbán, valamint az *in vivo* micronucleus-vizsgálatban negatív volt. A krónikus ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a petefészekben kialakult elváltozások közé tartozott a hyperplasia az MRHD adásakor észlelt humán expozícióhoz képest ≥ 2 -szeres (patkány: granulosa-sejtes) és 52-szeres (kutya: ivarléc- és stromaeredetű) teljes plazmaexpozíciók (AUC) mellett, valamint a jóindulatú granulosa-sejtes tumorok az MRHD adásakor észlelt humán expozícióhoz képest körülbelül 60-szoros (patkány) és 3,5-szeres (kutya) teljes plazmaexpozíciók (AUC) mellett. Egyetlen kutyánál a herében interstitialis (Leydig) sejt adenomát figyelték meg, az MRHD adásakor észlelt humán expozíció 13-szorosa esetén. Az elváltozások a kamizesztrant farmakológiai hatása alapján hormonvezéreltnek tekinthetők, és ezért posztmenopauzás nőknél, illetve LHRH-agonistával kezelt pre- vagy perimenopauzás nőknél vagy férfiaknál nem relevánsak.

Reprodukatív toxicitás

Embryofoetalis/fejlődési toxicitás

A kamizesztrant alkalmazása egy patkányokkal végzett, módosított embryofoetalis fejlődési vizsgálatban a beágyazódás teljes hiányához vezetett a nőstényeknél, amikor a 0,1 mg/kg/nap dózisban történő alkalmazás a beágyazódás előtt kezdődött. Amikor az alkalmazást az organogenesis időszakára korlátozták, a kamizesztrant nem volt hatással az embryofoetalis túlélésre vagy fejlődésre, de amikor a beágyazódástól kezdve, a fialás alatt és még a lactatio időszakában is adagolták, a kamizesztrant hosszabb ideig tartó vemhességet, dystociát, valamint az utódok csökkent túlélését és növekedését eredményezte. Ebben a vizsgálatban az anyaállatoknál az expozíció jóval alatta volt az MRHD adásakor észlelt humán expozíciónak.

Termékenység

Egy nőstény patkányokkal végzett termékenységi vizsgálatban a kamizesztrant negatívan befolyásolta az oestrus ciklust, a párzási viselkedést, a termékenységet és a korai embryonalis túlélést, ami az adagolás 1 hónapig tartó mellőzése után teljesen reverzibilis volt. A hatásokat jóval az MRHD adásakor észlelt humán expozíció alatti anyai expozíciók mellett figyelték meg.

Hím patkányoknál és kutyáknál a prosztata, az ondóhólyag és a herecsatornácskák atrophíája, a herecsatornácskák tágulata és a mellékhere elváltozásai (patkányoknál csökkent spermiumszám és kutyáknál sejtörmelék) voltak egyértelműen azonosíthatók a legalacsonyabb dózisú krónikus vizsgálatokban, az MRHD adásakor észlelt humán expozíció ≥ 2 -szerese (patkány) vagy $\geq 3,5$ -szerese (kutya) mellett, és ezeket klinikailag relevánsnak ítélték. Hím patkányoknál 9 hétig tartó adagolás után alacsonyabb spermatida-/spermiumszám, a spermium-abnormalitások magasabb százalékos aránya, csökkent spermiummotilitás, valamint alacsonyabb párosodási és vemhesülési arányok fordultak elő, ami a hímek termékenységét érintő hatást jelez. A hatásokat a 75 mg-os klinikai dózis esetén megfigyelhető képest ≥ 2 -szeres teljes plazmaexpozíció (AUC) mellett figyelték meg, de nem állapítottak meg megfigyelhető hatást még nem okozó szintet. Az említett vizsgálatban a beágyazódás sikertelenségét és az élő magzatok számának csökkenését figyelték meg a kezelt hímekkel párosított, nem kezelt nőstényeknél, ami a hímek által mediált reprodukív toxicitásra utal az MRHD adásakor

észlelt humán expozícióhoz képest 27-szeres teljes plazmaexpozíció (AUC) mellett. A hímek termékenységevel kapcsolatos eltérések reverzibilitását nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

mikrokristályos cellulóz (102-es típus)
kalcium-hidrogén-foszfát
nátrium-keményítő-glikolát (A típus)
magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

polivinil-alkohol
titán-dioxid (E171)
makrogol 3350
talkum
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28x1 db filmtabletta alumínium/alumínium adagonként perforált buboréksomagolás.
2 buboréksomagolás egyenként 14 db filmtablettával.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2046/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtja a III. fázisú, randomizált, kettős vak SERENA-	2028. december 31.

6 vizsgálat záró OS analízisének eredményeit annak érdekében, hogy alaposabban leírják az ER-pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére az <i>ESR1</i>-mutáció kimutatását követően CDK4/6-inhibitorral (palbociklib, ribociklib vagy abemaciclib) kombinációban adott kamizesztrant hosszú távú hatásosságát olyan felnőtt betegeknél, akiknek betegsége az első vonalban CDK4/6-inhibitorral kombinációban adott endokrin terápia során nem progrediált.	
---	--

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ETCAMAH 75 mg filmtabletta
kamizesztrant

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg kamizesztrantot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
28x1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2046/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

etcamah 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

ETCAMAH 75 mg tableta
kamizesztrant

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Etcamah 75 mg filmtabletta kamizesztrant

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Etcamah és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Etcamah szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Etcamah-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Etcamah-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Etcamah és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Etcamah?

Az Etcamah a kamizesztrant nevű hatóanyagot tartalmazza. A kamizesztrant az orális szelektív ösztrogénreceptor-lebontóknak (SERD) és ösztrogénreceptor- (ER) agonistáknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Etcamah?

Az Etcamah egy daganat elleni gyógyszer, amelyet egy másik daganat elleni gyógyszerrel, úgynevezett CDK4/6-gátlóval (palbociklib, ribociklib vagy abemaciklib) együtt alkalmaznak felnőttknél az olyan emlőrák kezelésére, amely áttért a közeli területekre (lokálisan előrehaladott) vagy áttért a test más részeire (áttétes). Fontos, hogy ezeknek a másik gyógyszereknek a betegájékoztatóját is elolvassa. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha bármilyen kérdése van ezekről a gyógyszerekről.

Az Etcamah csak akkor alkalmazható, ha a daganatos sejtek felszínén bizonyos receptorok (célpontok) találhatóak, azaz ösztrogénreceptor-pozitívak (ER-pozitív), és nincs rajtuk nagy mennyiségben a HER2 nevű humán epidermális növekedési faktor receptor (HER2-negatív). A rákos sejtekre nézve kötelező előírás az is, hogy igazolhatóan rendelkezzenek az „ESR1” gén megváltozásával (mutáció), amit abban az időszakban mutattak ki, amikor a beteg egy CDK4/6-gátlóval együtt adott antihormon-kezelést kapott a rák első kezeléseként, és a rák ezalatt nem rosszabbodott. Kezelőorvosa tesztet is fog végezni, hogy biztos legyen benne, hogy az Etcamah megfelelő az Ön számára.

Amikor az Etcamah-ot a menopauzát még el nem ért (premenopauzás vagy perimenopauzás) nőknél vagy férfiaknál alkalmazzák, egy luteinizáló hormont felszabadító hormon (LHRH) agonistával vagy antagonistával kell együtt adni (ezek a gyógyszerek csökkentik a vérben a hormonok, például az ösztrogén, a progeszteron és a tesztoszteron szintjét).

Hogyan működik az Etcamah?

Az Etcamah hatóanyaga, a kamizesztrant úgy működik, hogy közvetlenül gátolja és elpusztítja az emlőrák esetén jelen levő ösztrogénreceptorokat. Az ösztrogénreceptorok olyan fehérjék, amelyek segíteni tudják, hogy az emlőrák nőjön és terjedjen. Az emlőrák esetén jelen levő ösztrogénreceptorok gátlásával és elpusztításával az Etcamah csökkentheti a daganat növekedését és terjedését.

2. Tudnivalók az Etcamah szedése előtt

Ne szedje az Etcamah-t

- ha szoptat,
- ha allergiás a kamizesztratra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Etcamah szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel

- ha alacsony a szívverésszáma,
- ha bármilyen probléma van a májával kapcsolatban.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 18 év alatti gyermekeknek és serdülőknek! Ennek oka az, hogy nem ismert, mennyire működik jól és mennyire biztonságos az Etcamah ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és az Etcamah

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért szükséges, mert az Etcamah befolyásolhatja bizonyos más gyógyszerek működését. Ezenkívül bizonyos más gyógyszerek befolyásolhatják az Etcamah működését.

- Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az Etcamah hatásosságát, azáltal, hogy csökkentik az Etcamah mennyiségét a vérben:
 - karbamazepin (görcsrohamokra alkalmazzák),
 - Közönséges orbáncfű (depresszióra alkalmazott növényi gyógyszer),
 - rifampicin (bizonyos fertőzések kezelésére alkalmazzák).
- A fenobarbitál (görcsrohamokra alkalmazzák) és a CYP3A4/5 enzimet ismertén, közepes mértékben indukáló szerek csökkenthetik az Etcamah hatásosságát, és ezeket körültekintően kell alkalmazni. Ha lehetséges, kezelőorvosa más gyógyszerek adását mérlegelheti.
- Az Etcamah néhány más gyógyszer esetében növelheti a mellékhatások kockázatát, azáltal, hogy emeli a vérben ezeknek a gyógyszereknek a mennyiségét. Az alábbiak tartoznak ide:
 - omeprazol, pantoprazol (a túl sok gyomorsav miatt kialakuló állapotok kezelésére alkalmazzák),
 - warfarin (a vérrögök kezelésére alkalmazzák),
 - fenitoin (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák).

Ha a fenti gyógyszerek bármelyikét alkalmazza, kezelőorvosa az Etcamah első adagja előtt legalább 2 héttel leállítja a kezelést, és nem kezdi újra, amíg legalább 2 hét el nem telik az Etcamah utolsó adagja után.

- Lanzoprazol (a túl sok gyomorsav miatt kialakuló állapotok kezelésére alkalmazzák) és a CYP2C9- és/vagy CYP2C19-enzim más ismert, közepesen érzékeny szubsztrátjai – ezek körültekintően alkalmazhatók. Ha lehetséges, kezelőorvosa más gyógyszerek adását mérlegelheti.
- A CYP3A4/5 érzékeny szubsztrátjaként ismert gyógyszerek, például:

- midazolám (altatóként és/vagy szorongás oldására alkalmazzák) és szimvasztatin (a koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák) – ezeket körültekintően kell alkalmazni,
- alfentanil és fentanil (fájdalomcsillapításra használt gyógyszerek) – az adag módosítására lehet szükség, és kezelőorvosa gondosan figyelni fogja ezek alkalmazását a lehetséges mellékhatások szempontjából.
- Ha az Etcamah-t bizonyos más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, ez növelheti a szívritmus megváltozásának kockázatát, amelynek eredményeként a szív kóros elektromos tevékenysége (QT-megnyúlás) és *Torsades de Pointes* (a szív életveszélyes ritmuszavarral járó, kóros elektromos tevékenysége) jelentkezhet. Ezek közé az alábbiak tartoznak:
 - ciprofloxacín, levofloxacín (baktériumok okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák),
 - ondanszetron (hányinger és hányás kezelésére alkalmazzák),
 - eszitaloprám, venlafaxin (depresszió kezelésére alkalmazzák),
 - flukonazol (gombás fertőzés kezelésére alkalmazzák),
 - **ribociklib** (emlőrák kezelésére alkalmazzák Etcamah-hal együtt).

Ribociklib – Az Etcamah ribociklibbel együtt történő alkalmazását már vizsgálták. Kezelőorvosa figyelni fogja Önt az ezekkel a gyógyszerekkel végzett kezelése alatt, és szükség esetén módosíthatja az adagokat. Bővebb információért lásd a ribociklib betegájékoztatóját.

Tudnivalók az Etcamah és a CDK4/6-gátlók alkalmazásának nyomon követéséről

Kezelőorvosa az Etcamah és egy CDK4/6-gátló kombinációjával végzett kezelés elkezdése előtt és után EKG-val fogja ellenőrizni a szívét, és vérvizsgálatokat végez, beleértve a vérben levő sók ellenőrzését is, ha szükséges. A kezelés ideje alatt kezelőorvosa szükség szerint folytatja a nyomon követését, és betartja az Ön által szedett CDK4/6-gátlóra vonatkozó útmutatást. Ha a szívritmusa megváltozik, gyakrabban lehet szükség EKG-ellenőrzésre.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Születésszabályozás (fogamzásgátlás) – nőknek és férfiaknak szóló információ

Nő betegek

Ha Ön nő, és teherbe eshet, nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmaznia az Etcamah szedése alatt és az utolsó adag után még legalább 4 hétig. Ne használjon fogamzásgátló tablettát! Válasszon nem hormonális módszert, például réz spirált. Kérdezze meg kezelőorvosát a megfelelő fogamzásgátló módszerekről!

Férfi betegek

- Az Etcamah szedése alatt és az utolsó adag bevétele után legalább 1 hétig gumióvszert kell használnia, amikor nő partnerrel él nemi életet, még akkor is, ha a partnere terhes.
- Nő partnerének is fogamzásgátlást kell alkalmaznia, például fogamzásgátló tablettát.
- Tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha nő partnere teherbe esik.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával! Ez azért szükséges, mert az Etcamah káros lehet a születendő gyermeke számára.

- Ha a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal szóljon kezelőorvosának! Kezelőorvosa Önnel egyeztetve eldönti, hogy folytassa-e az Etcamah szedését.
- Ne essen teherbe, mialatt ezt a gyógyszert szedi. Ha teherbe eshet, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Lásd fent a „Születésszabályozás (fogamzásgátlás) – nőknek és férfiaknak szóló információ” című részt.
- Ha Ön nő, és teherbe eshet, kezelőorvosa a kezelés elkezdése előtt terhességi teszt elvégzését kéri majd, hogy ellenőrizze, terhes-e. Az Etcamah szedésének ideje alatt is rendszeres terhességi tesztek elvégzésére lehet szükség.

Szoptatás

Ha Ön szoptat, az Etcamah alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával! Nem ismert, hogy a gyógyszer átjut-e az anyatejbe. Gyermeke biztonsága érdekében tilos szoptatni az Etcamah-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevétele után 4 hétig.

Termékenység

Az Etcamah férfiaknál és nőknél csökkentheti a termékenységet. Kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől, ha gyermeket szeretne.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Etcamah CDK4/6-gátlóval együtt alkalmazva fáradtságot és szédülést okozhat, és ez kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Etcamah önmagában adva néha rövid ideig tartó változásokat, például fényvillanásokat okozhat a látótér szélén. Ezek a változások általában enyhék, és rendszerint nem befolyásolják a gépjárművezetést. Ha ezek jelentkeznek, legyen óvatos, amikor vezet, illetve szerszámokat vagy gépeket kezel.

Az Etcamah nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer filmtablettánként kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Etcamah-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- Etcamah szájon át szedendő filmtablettaként kapható.
- Az Etcamah javasolt adagja egy 75 mg-os filmtabletta, naponta egyszer, körülbelül ugyanabban az időpontban bevéve.
- A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni. A tablettát nem szabad összerágni, összetörni, feloldani vagy kettéosztani.
- Az Etcamah étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.
- Hányás esetén ne vegyen be újabb adagot. Az Etcamah következő adagját a szokásos időben vegye be.
- A kezelést addig kell folytatni, amíg jótékony hatású Önre, vagy amíg a mellékhatások nem kontrollálhatóvá válnak.

Ha az előírtnál több Etcamah-t vett be

Ha az előírtnál több Etcamah-t vett be, forduljon kezelőorvosához. Vigye magával a tablettákat és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni az Etcamah-t

Ha elfelejt bevenni egy adagot, a bevétel szokásos időpontja után 6 órán belül az észleléskor azonnal beveheti. Ha 6 óránál több idő telt el a bevétel szokásos időpontja óta, hagyja ki ezt az adagot, és az Etcamah következő dózisát a szokásos időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot az egyes kihagyott adagok pótlására.

Ha abbahagyja az Etcamah szedését

Ne hagyja abba az Etcamah szedését, csak akkor, ha kezelőorvosa ezt mondja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen mellékhatást észlel, beleértve az ebben a betegájékoztatóban fel nem sorolt mellékhatásokat is.

Azonnal szójjon, kezelőorvosának, ha a kezelés ideje alatt az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

Láz, verejtékezés vagy hidegrázás, köhögés, influenzaszerű tünetek, a testtömeg csökkenése, légszomj, hasi fájdalom és hasmenés, meleg vagy fájdalmas területek a testen, vagy nagyfokú fáradtság (fertőzések jelei vagy tünetei) (nagyon gyakori, 10-ből 1-nél több személyt érinthet).

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- A neutrofil sejtek, azaz egy fehérvérsejttípus alacsony szintje (neutropénia)
- A fehérvérsejtek alacsony szintje (leukopénia)
- A vér alvadást segítő összetevőinek, a vérlemezkéknek az alacsony szintje (trombocitopénia)
- A vörösvértestek alacsony szintje (vérszegénység)
- Szédülés
- Fejfájás
- Látást érintő hatások
- Szemszárazság
- Alacsony szívverésszám (bradikardia)
- Köhögés
- Hasmenés
- Rosszullét (hányinger)
- Hányás
- Hátfájás
- Fáradtság (kimerültség)
- Gyengeség (aszténia)

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A limfociták, azaz egy fehérvérsejttípus alacsony szintje (limfopénia)
- Étvágytalanság
- A kálium alacsonyabb szintje a vérben, ami a szívritmus zavarához vezethet (hipokalémia)
- A foszfát alacsonyabb szintje a vérben (hipofoszfatémia)
- A kalcium alacsonyabb szintje a vérben, ami néha izomgörcsökhöz vezethet (hipokalcémia)
- Furcsa szájíz (ízérzékszavar)
- Ájulás (eszméletvesztés)
- Vérrög egy mélyen fekvő vénában, általában a lábszárbán (mélyvénás trombózis)
- Légszomj vagy légzési nehézség (diszpnoé)
- Székrekedés
- Hasi fájdalom
- Sebek vagy fekélyek a szájban az íny gyulladásával (sztomatitisz)
- Viszketés
- Hajhullás (alopécia)
- A májenzimek magasabb szintje, ami májproblémák jele lehet
- Az izom egyik lebomlási termékének, a kreatininnek a magasabb szintje a vérben, ami veseproblémák jele lehet
- A szív kóros elektromos tevékenysége, ami befolyásolja a szívritmust (QTc-megnyúlás)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A fehérvérsejtek alacsony száma lázzal, fertőzés miatt (lázos neutropénia)

- Súlyos szabálytalan szívverés (*Torsades de Pointes*), ami szédülést, ájulást vagy összeesést okozhat
- Érelzáródás vérrög miatt (embólia)
- Vérrög a tüdő egyik érében, ami mellkasi fájdalmat, légszomjat és ájulást okozhat (tüdőembólia)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Etcamah-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza az Etcamah-ot, ha a csomagolás bármilyen sérülését vagy megbontását észleli, vagy a tableta eltört, megrepedt vagy más módon nem ép.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Etcamah?

- A készítmény hatóanyaga a kamizesztrant. 75 mg kamizesztrantot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: Mikrokristályos cellulóz (102-es típus), kalcium-hidrogén-foszfát, nátrium-keményítő-glikolát (A típus) és magnézium-sztearát (lásd 2. pont, „Az Etcamah nátriumot tartalmaz”).
Tabletta bevonata: Polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).

Milyen az Etcamah külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Etcamah 75 mg filmtabletta (tabletta) bézs, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán „75” és felette „CM” mélynyomású jelöléssel ellátva, a másik oldala sima felületű. Átmérője körülbelül 9 mm.

Az Etcamah 28x1 db filmtablettát tartalmazó alumínium/alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban kerül forgalomba (minden csomagban 2 db, egyenként 14 filmtablettát tartalmazó buborékfólia van).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Svédország

Gyártó

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.