

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Etcamah 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af camizestranti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Drapplituð, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla, greipt með „CM“ fyrir ofan „75“ á annarri hliðinni og ómerkt á hinni. Þvermál u.þ.b.: 9 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Etcamah samhliða CDK4/6-hemli (palbociclibi, ribociclibi eða abemaciclibi) er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með estrógenviðtakajákvætt (ER-jákvætt), HER2-neikvætt, staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum þegar greining liggur fyrir á ESR1-stökkbreytingu, án versunar sjúkdóms við fyrstavalsmeðferð með verkun á innkirtla ásamt CDK4/6-hemli (sjá upplýsingar um val á sjúklingum sem byggir á lífmerkjum í kafla 4.2 og 5.1).

Hjá konum fyrir og við tíðahvörf og hjá körlum, skal gefa Etcamah og CDK4/6-hemil samhliða örva eða blokka leysihormóns gulbúshormóns (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja skal hefja og hafa eftirlit með meðferðinni.

Val á sjúklingum

Velja skal sjúklinga með ER-jákvætt, HER2-neikvætt brjóstakrabbamein sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum, sem eru í fyrstavals innkirtlameðferð, til meðferðar með hliðsjón af því hvort ESR1-stökkbreytingar eru til staðar í plasma eða æxlissýnum sem tekin eru á þriggja mánaða fresti þar til ESR1-stökkbreyting er greind og skal hún metin með CE-merktum in vitro greiningarbúnaði sem til þess er ætlað (sjá kafla 5.1). Ef CE-merktur in vitro greiningarbúnaður er ekki fyrir hendi skal nota aðra gildaða prófunaraðferð.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Etcamah ásamt CDK4/6-hemli er 75 mg einu sinni á dag. Þegar meðferð er hafin með Etcamah skal halda áfram með sama skammt af CDK4/6-hemli og þegar ESR1-stökkbreytingin greindist.

Sjá einnig upplýsingar um ráðlagða skömmtun í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir CDK4/6-hemil eða LHRH-örva/-blokka. Ef notkun CDK4/6-hemils er hætt til frambúðar skal einnig hætta notkun Etcamah.

Meðferðarlengd

Halda skal meðferð áfram með Etcamah svo lengi sem klínískur ávinningur er fyrir hendi eða þar til óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur af Etcamah gleymist má taka hann strax allt að 6 klst. eftir þann tíma sem hann er venjulega tekinn. Ef meira en 6 klst. eru liðnar skal sleppa skammtinum fyrir þann dag. Taka skal næsta skammt af Etcamah á venjulegum tíma.

Uppköst

Ef sjúklingurinn kastar upp skal ekki taka viðbótarskammt. Taka skal næsta skammt af Etcamah á venjulegum tíma.

Eftirlit með notkun Etcamah samhliða CDK4/6-hemlum

Við notkun Etcamah samhliða CDK4/6-hemli skal meta hjartalínurit áður en meðferð er hafin, u.þ.b. á degi 8 og degi 15 í fyrstu lotu og síðan eftir því sem á klínískt við. Eftir það skal hafa eftirlit með samsettri meðferð í samræmi við ráðleggingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir CDK4/6-hemil sem gefinn er samhliða. Ef lenging á QTc kemur fram meðan á meðferð stendur er mælt með úðara eftirliti með hjartalínuriti.

Við samhliðanotkun Etcamah og ribociclib skal að auki eingöngu hefja meðferð hjá sjúklingum með lægri QTcF-gildi en 450 msek., og framkvæma greiningu á blóðsöltum áður en samsett meðferð er hafin, á degi 15 og eftir því sem á klínískt við. Sjá leiðbeiningar um breytingar á skömmtum og aðrar viðeigandi öryggisupplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribociclib.

Aðlögun skammta

Gera má hlé á og/eða hætta meðferð með Etcamah til að takast á við aukaverkanir í samræmi við leiðbeiningar um breytingar á skömmtum í töflu 1.

Tafla 1 Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir Etcamah

Eiturverkanir samkvæmt NCI CTCAE (v5.0)	Viðbrögð
Hægtaktur^a með einkennum, CTCAE stig ≥ 2	Íhuga skal að gera hlé á meðferð með Etcamah meðan mat er lagt á lyf sem eru gefin samhliða og þekkt er að valda hægtakti. Ef ekkert lyf sem gefið er samhliða getur valdið áhrifunum skal gera hlé á notkun Etcamah þar til einkenni hægtakts ganga til baka. Ef í ljós kemur að lyf sem gefið er samhliða veldur áhrifunum skal íhuga að gera hlé á eða breyta skömmtum lyfsins þar til einkenni hægtakts ganga til baka og hefja svo skömmtun Etcamah á ný. Íhuga skal að meta hjartsláttartíðni á ný eftir að notkun Etcamah er hafin aftur, við næstu komu eða eins og á klínískt við. Hætta skal notkun Etcamah til frambúðar ef um er að ræða viðvarandi hægtakt með einkennum.
Áhrif á sjón^b CTCAE-stig ≥ 2 /takmörkun á almennum athöfnum daglegs lífs	Íhuga skal að vísa sjúklingi til augnlæknis ef einkenni tengd sjón versna, eru viðvarandi eða valda truflunum á almennum athöfnum daglegs lífs. Ákvörðun um að gera hlé á meðferð skal byggð á klínísku mati.

Eiturverkanir samkvæmt NCI CTCAE (v5.0)	Viðbrögð
Aukaverkanir af stigi 3 eða hærra sem taldar eru tengjast Etcamah	Gera skal hlé á skömmtun Etcamah þar til CTCAE-stigi 2 eða lægra er náð og síðan skal hefja skömmtun Etcamah á ný. Íhuga skal að hætta notkun Etcamah til frambúðar ef um er að ræða endurteknar aukaverkanir af stigi 3 eða hærra.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute.

a. Hægtaktur felur í sér hægtakt og skútahægslátt.

b. Áhrif á sjón fela í sér blossasýn, þokusýn, sjónskerðingu, tvísýni og ljósfælni í MedDRA-líffæraflokknum fyrir augu og sjónarofskynjanir í MedDRA-líffæraflokknum fyrir taugakerfi.

Engar klínískt þýðingarmiklar lyfjahvarfamilliverkanir komu fram þegar camizestrant var gefið samhliða abemaciclibi eða palbociclibi. Þegar 75 mg af camizestranti voru gefin samhliða ribociclibi jókst útsetning fyrir camizestranti í svipuð gildi og sjást við 150 mg skammt í einlyfjameðferð (sjá kafla 4.9).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta af camizestranti hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta af camizestranti hjá sjúklingum með vægt skerta og í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Etcamah er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta af camizestranti hjá sjúklingum með vægt (viðmið samkvæmt NCI) skerta lifrarstarfsemi. Til varúðar skal forðast gjöf camizestrants hjá sjúklingum með í meðallagi eða verulega skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi mega taka camizestrant (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun camizestrants hjá börnum á aldrinum 0-18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gleypa skal töfluna í heilu lagi með vatni og hana má taka með eða án matar, u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi. Ekki má taka inn Etcamah ef taflan er brotin, sprungin eða skemmd á annan hátt. Ekki skal tyggja, mylja, leysa upp eða skipta töflunni þar sem þessar aðferðir hafa ekki verið rannsakaðar í klínískum rannsóknum.

4.3 Frábendingar

Brjósttagjöf (sjá kafla 4.6).

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hægtaktur við notkun lyfsins samhliða lyfjum sem vitað er að auka hættu á lengingu á QTc

Tilkynnt hefur verið um hægtakt og lengingu á QTc við samhliða meðferð camizestrants og CDK4/6-hemils (sjá kafla 4.8). Torsades de Pointes sem ekki var banvænt kom fram hjá einum sjúklingi með hægtakt og lengingu á QTc við notkun á camizestranti samhliða ribociclibi. Þar sem hægtaktur getur aukið hættu á takttruflunum ef lenging á QTc er mögulega fyrir hendi skal gæta varúðar þegar camizestrant er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að valda lengingu á QTc, t.d. ribociclibi. Sjá ráðleggingar um eftirlit (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Camizestrant umbrotnar í lifur. Gert er ráð fyrir að útsetning fyrir camizestranti sé aukin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Til varúðar skal forðast gjöf camizestrants hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi mega taka camizestrant. Ekki er þörf á að aðlaga skammta af camizestranti hjá sjúklingum með vægt (viðmið samkvæmt NCI) skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Camizestrant er afturkræfur hemill CYP3A4/5 og CYP2B6 og veldur hömlun á lyfjaferjunum P-gp, BCRP og OATP1B1. Camizestrant er öflugur, tímaháður, óafturkræfur hemill CYP2C9 og CYP2C19. Camizestrant er hvarfefni CYP3A4/5 og P-gp.

Áhrif annarra lyfja á camizestrant

CYP3A4/5-virkjar

Gert er ráð fyrir að útsetning fyrir camizestranti minnki ef það er gefið samhliða meðalöflugum og öflugum CYP3A4/5-virkjum. Inntaka staks 75 mg skammts af camizestranti ásamt endurteknum skömmtum af carbamazepini, sem er öflugur CYP3A4/5-virkir, olli klínískt hlutfalli margfeldismeðaltals fyrir C_{max} sem nam 0,41 [90% öryggisbil: 0,37; 0,46] og fyrir AUC sem nam 0,29 [90% öryggisbil: 0,28; 0,32] fyrir camizestrant. Forðast skal gjöf camizestrants samhliða öflugum CYP3A4/5-virkja (þ.m.t. en ekki takmarkað við: carbamazepin, phenytoin, rifampicin og jóhannesarjurt). Íhuga skal notkun annars lyfs með enga eða litla hættu á virkjun CYP3A4/5.

Þegar camizestrant er gefið samhliða ribociclibi ásamt meðalöflugum CYP3A4/5-virkja (þ.m.t. en ekki takmarkað við: t.d. bosentan, nafcillin, modafinil og phenobarbital) þarf ekki að aðlaga skammta camizestrants. Þegar camizestrant er gefið samhliða abemaciclibi eða palbociclibi skal forðast notkun slíkra meðalöflugra CYP3A4/5-virkja með því að skipta yfir í annað lyf til samhliðanotkunar (sjá kafla 5.2).

CYP3A4/5-hemlar

Í klínískri rannsókn, jók samhliðanotkun itraconazols, sem er öflugur CYP3A4/5-hemill, margfeldismeðaltal C_{max} fyrir camizestrant 1,37-falt og AUC_{inf} 1,90-falt. Forðast skal notkun camizestrants ásamt ribociclibi hjá sjúklingum sem taka öfluga CYP3A4/5-hemla. Að auki skal gæta varúðar þegar camizestrant og ribociclib eru notuð ásamt veikum (t.d. chlorzoxazon og fosaprepitant) og meðalöflugum (t.d. aprepitant og diltiazem) CYP3A4/5-hemlum.

Áhrif camizestrants á önnur lyf

CYP2C9- og CYP2C19-hvarfefni

In vitro upplýsingar og stöðulíkan af verkunarhætti sýna að camizestrant er öflugur óafturkræfur, tímaháður hemill bæði CYP2C9 og CYP2C19. Þetta táknar að hemlunin er óafturkræf og til þess að vekja virknina aftur þarf ensímmyndun að eiga sér stað á ný. Því er gert ráð fyrir að camizestrant auki útsetningu fyrir lyfjum sem eru hvarfefni CYP2C9 og/eða CYP2C19. Engar klínískar *in vivo*

upplýsingar liggja fyrir. Hætta skal notkun lyfja sem eru næm hvarfefni (þ.m.t. en ekki takmarkað við: clobazam, omeprazol, pantoprazol og proguanil) eða hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul með tilliti til CYP2C9 og/eða CYP2C19 (þ.m.t. en ekki takmarkað við: phenytoin og warfarin) a.m.k. tveimur vikum fyrir fyrsta skammtinn af Etcamah og sleppa notkun þeirra í a.m.k. tvær vikur eftir síðasta skammtinn af Etcamah.

Gefa má camizestrant samhliða meðalnæmum hvarfefnum CYP2C9 (þ.m.t. en ekki takmarkað við: flurbiprofen, siponimod og glyburid) og/eða CYP2C19 (þ.m.t. en ekki takmarkað við: esomeprazol, voriconazol og lansoprazol) en gæta skal varúðar. Íhuga skal notkun annarra lyfja ef mögulegt er.

CYP3A4/5-hvarfefni

Í klínískri rannsókn jók samhliðanotkun camizestrants margfeldismeðaltal C_{max} fyrir midazolam, sem er næmt CYP3A4/5-hvarfefni, 1,50-falt og AUC 1,99-falt, því er camizestrant veikur CYP3A4/5-hemill. Gæta skal varúðar þegar camizestrant er notað samhliða næmum CYP3A4/5-hvarfefnum (þ.m.t. en ekki takmarkað við: budesonid, buspiron, dronedaron, ivabradin, lurasidon, midazolam, quetiapin, sildenafil og simvastatin). Hugsanlega þarf að breyta skömmtum CYP3A4/5-hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. alfentanil og fentanyl) og hafa skal náðið eftirlit með þeim.

Hvarfefni sem eru næm fyrir OATP1B1

In vitro upplýsingar sýna að camizestrant er hemill OATP1B1. Því er hugsanlegt að camizestrant auki útsetningu fyrir lyfjum sem eru hvarfefni OATP1B1, þ.m.t. en ekki takmarkað við glyburid og lovastatin. Engar klínískar *in vivo* upplýsingar liggja fyrir. Forðast skal notkun lyfja sem hafa þröngan lækningalegan stuðul og eru næm hvarfefni OATP1B1. Nota má lyf sem eru næm hvarfefni OATP1B1 en gæta skal varúðar og hafa náðið eftirlit með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra lyfjamilliverkana.

Hvarfefni sem eru næm fyrir BCRP

In vitro upplýsingar sýna að camizestrant er hemill BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Því er hugsanlegt að camizestrant auki útsetningu fyrir lyfjum sem eru hvarfefni BCRP. Engar klínískar *in vivo* upplýsingar liggja fyrir. Nota má lyf sem eru næm hvarfefni BCRP, t.d. rosuvastatin, sulfasalazin og sofosbuvir, en gæta skal varúðar og hafa náðið eftirlit með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra lyfjamilliverkana. Forðast skal notkun lyfja sem hafa þröngan lækningalegan stuðul og eru næm hvarfefni BCRP.

Hvarfefni sem eru næm fyrir P-gp

In vitro upplýsingar sýna að camizestrant er hemill P-glýkópróteins (P-gp). Því getur verið að camizestrant auki útsetningu fyrir lyfjum sem eru hvarfefni P-gp, þ.m.t. en ekki takmarkað við: edoxaban, digoxin, fexofenadin og dabigatran etexilat. Engar klínískar *in vivo* upplýsingar liggja fyrir. Forðast skal notkun lyfja sem hafa þröngan lækningalegan stuðul og eru næm hvarfefni P-gp. Nota má lyf sem eru næm hvarfefni P-gp en gæta skal varúðar og hafa náðið eftirlit með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra lyfjamilliverkana.

Hvarfefni sem eru næm fyrir CYP2B6

In vitro upplýsingar sýna að camizestrant er hemill sýtókróms P450 2B6 (CYP2B6). Því er hugsanlegt að camizestrant auki útsetningu fyrir lyfjum sem eru hvarfefni CYP2B6. Engar klínískar *in vivo* upplýsingar liggja fyrir. Forðast skal lyf sem eru næm hvarfefni CYP2B6, þ.m.t. en ekki takmarkað við: bupropion, nevirapin, ketamin og cyclophosphamid. Nota má öll önnur CYP2B6-hvarfefni en gæta skal varúðar og hafa náðið eftirlit með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra lyfjamilliverkana.

Lyf sem vitað er að lengja QT-bil

Notkun camizestrants ásamt ribociclibi hefur verið rannsökuð á klínískan hátt; Torsades de Pointes sem ekki var banvænt kom fram hjá einum sjúklingi með hægtakt og lengingu á QTc við notkun camizestrants samhliða ribociclibi. Mælt er með að hafa eftirlit með sjúklingum og aðlaga skammta eins og fram kemur í samþykktri samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribociclib. Forðast skal gjöf samhliða öðrum lyfjum sem vitað er að lengja QT-bil og/eða sem fylgir hætta á Torsades de Pointes (t.d. ciprofloxacin, levofloxacin, ondansetron, escitalopram, venlafaxin, fluconazol, chloroquin,

halofantrín, clarithromycin, azithromycin, haloperíðol, methadon, moxifloxacin, beprídíl og pímozíd). Ef ekki er hægt að forðast samhliða notkun skal hafa eftirlit með hjartalínuríti eftir því sem við á (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Byggt á verkunarhætti og forklínískum upplýsingum getur camizestrant valdið fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu. Gefa skal konum sem geta orðið þungaðar fyrir mæli um að forðast þungun meðan þær fá camizestrant. Framkvæma skal þungunarpróf og ganga úr skugga um að það sé neikvætt hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð er hafin og íhuga skal að endurtaka prófið reglulega meðan á meðferð stendur.

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur sem geta orðið þungaðar og karlar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með camizestranti stendur og á eftirfarandi tímabilum eftir að meðferð með camizestranti lýkur: a.m.k. 4 vikur hjá konum og 1 vika hjá körlum.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun camizestrants hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eituverkanir á æxlun, þ.m.t. fósturdauða og erfiða fæðingu (sjá kafla 5.3). Byggt á upplýsingum um dýr og verkunarhætti lyfsins má ekki nota camizestrant á meðgöngu nema meðferð með camizestranti sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort camizestrant eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Byggt á upplýsingum um dýr (sjá kafla 5.3) er ekki hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti. Hætta skal brjóstagjöf áður en meðferð er hafin með camizestranti og ekki má hefja brjóstagjöf á ný fyrr en 4 vikum eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif camizestrants á frjósemi hjá mönnum. Niðurstöður úr dýrarannsóknum hafa sýnt að camizestrant hefur greinileg áhrif á æxlunarfæri karl- og kvendýra hjá músum, rottum og hundum og starfræn áhrif á frjósemi hjá kvenkyns og karlkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þegar Etcamah er gefið ásamt CDK4/6-hemli veldur það minniháttar áhrifum á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem þessi samsetning getur valdið þreytu og sundli (sjá kafla 4.8). Etcamah getur valdið skammvinnnum sjónrænum áhrifum hvað varðar hliðarsjón, einkum blossasýn, sem hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs. Þó skal ráðleggja sjúklingum sem fá þessi einkenni að gæta varúðar við akstur eða stjórnun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Samantekt öryggisupplýsinga fyrir Etcamah er byggð á samanteknum gögnum um 263 sjúklinga sem fengu Etcamah ásamt CDK4/6-hemli í III. stigs (SERENA-6) og I. stigs (SERENA-1) rannsóknum.

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 15\%$) fyrir Etcamah ásamt CDK4/6-hemli voru daufkyrningafæð (59,7%), áhrif á sjón (40,7%), sýkingar (38,4%), niðurgangur (21,3%), ógleði (21,3%), blóðleysi (21,3%), þreyta (20,5%), hægtaktur (19,8%) og hvítfrumnafæð (15,6%). Þar af voru aukaverkanir sem tengdust Etcamah áhrif á sjón (40,7%) og hægtaktur (19,8%).

Algengar 3. eða 4. stigs aukaverkanir ($\geq 2\%$) fyrir Etcamah ásamt CDK4/6-hemli voru daufkyrningafæð (46,4%), hvítfrumnafæð (9,1%), blóðleysi (3,4%), sýkingar (3,4%) og hækkun alanín-amínótransferasa (2,3%).

Algengar alvarlegar aukaverkanir ($\geq 1\%$) sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu Etcamah ásamt CDK4/6-hemli voru m.a. sýkingar (3,4%) og hiti (1,1%).

Aukaverkanir sem ollu því að hætta þurfti meðferð með Etcamah hjá sjúklingum sem fengu Etcamah samhliða CDK4/6-hemli voru daufkyrningafæð (0,4%) og QT-lenging á hjartalínuriti (0,4%).

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 2\%$) sem ollu því að breyta þurfti skömmtum af Etcamah hjá sjúklingum sem fengu Etcamah ásamt CDK4/6-hemli voru sýkingar (6,8%), daufkyrningafæð (6,5%), hægtaktur (4,2%), QT-lenging á hjartalínuriti (3,4%), niðurgangur (2,3%), uppköst (2,3%) og áhrif á sjón (2,3%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengdust Etcamah við notkun Etcamah ásamt CDK4/6-hemlum voru áhrif á sjón og hægtaktur. Í töflu 2 er einnig að finna upplýsingar um aukaverkanir, og viðeigandi tíðni, við notkun Etcamah ásamt CDK4/6-hemlum, fengnar úr samsettum gögnum varðandi notkun Etcamah ásamt CDK4/6-hemli (n = 263).

Í SERENA-6 var miðgildi lengdar útsetningar fyrir Etcamah ásamt CDK4/6-hemli 15,54 mánuðir og fyrir arómatasahemli ásamt CDK4/6-hemli 7,36 mánuðir.

Aukaverkanatíðni úr klínískum rannsóknnum er byggð á tíðni aukaverkana af öllum orsökum og getur hluti aukaverkanatíðna stafað af öðrum orsökum en lyfinu, svo sem sjúkdóminum, öðrum lyfjum eða ótengdum ástæðum.

Aukaverkanir eru skráðar eftir MedDRA-líffærakerfum og MedDRA-kjörheiti með minnkandi tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Aukaverkanir sem tilkynnt var um þegar Etcamah var notað ásamt CDK4/6-hemli (n = 263)^a

MedDRA flokkun eftir líffærakerfum	MedDRA kjörheiti	Öll stig	Stig 3 eða 4
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar ^{d,e,f,g}	Mjög algengar	Algengar
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð ^{e,f,g,h}	Mjög algengar	Mjög algengar
	Blóðleysi ^{e,f,g,i}	Mjög algengar	Algengar
	Hvítfrumnafæð ^{e,f,g,j}	Mjög algengar	Algengar
	Blóðflagnafæð ^{e,f,g,k}	Mjög algengar	Algengar

	Eitilfrumnafæð ^{f,g}	Algengar	Sjaldgæfar
	Daufkyrningafæð ásamt hita ^{e,f,g}	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst ^{e,f,g}	Algengar	Sjaldgæfar
	Blóðkalíumlækkun ^g	Algengar	Algengar
	Blóðfosfatlækkun ^g	Algengar	Sjaldgæfar
	Blóðkalsíumlækkun ^g	Algengar	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Sundl ^{f,g}	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Höfuðverkur ^{f,g}	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Bragðskynstruflun ^{e,f}	Algengar	Sjaldgæfar
	Yfirlið ^g	Algengar	Sjaldgæfar
Augu	Áhrif á sjón ^b	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Augnþurrkur ^{e,g}	Mjög algengar	-
Hjarta	Hægtaktur ^c	Mjög algengar	-
	Torsades de Pointes ^g	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Æðar	Segamyndun í djúpum bláæðum ^{e,f}	Algengar	Sjaldgæfar
	Blóðrek ^e	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti ^g	Mjög algengar	-
	Mæði ^g	Algengar	Sjaldgæfar
	Lungnasegarek ^{e,f}	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur ^{e,f,g}	Mjög algengar	Algengar
	Ógleði ^{e,f,g}	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Uppköst ^{e,f,g}	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Hægðatregða ^g	Algengar	-
	Kviðverkur ^g	Algengar	Algengar
	Munnbólga ^{e,f,g}	Algengar	-
Húð og undirhúð	Kláði ^{f,g}	Algengar	-
	Hártap ^{e,f,g}	Algengar	-

Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkir ^g	Mjög algengar	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta ^{e,f,g}	Mjög algengar	Algengar
	Þróttleysi ^{e,g}	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Hiti ^{e,f,g}	Algengar	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun á aspartat-aminótransferasa ^{e,f,g}	Algengar	Sjaldgæfar
	Hækkun á alanín-aminótransferasa ^{e,f,g}	Algengar	Algengar
	Aukið kreatínín í blóði ^{e,g}	Algengar	-
	QT-lenging á hjartalínuriti	Algengar	Algengar

- a. Stigun byggð á hugtakaviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)), útgáfu 5.0
- b. Áhrif á sjón fela í sér blossasýn, þokusýn, sjónskerðingu, tvísýni og ljósfælni í MedDRA-líffærakerfinu augu og sjónarofskynjanir í MedDRA-líffærakerfinu taugakerfi. Auk camizestrants er þokusýn aukaverkun af völdum palbociclibs og blossasýn er aukaverkun af völdum abemaciclib.
- c. Hægtaktur felur í sér hægtakt og skútahægslát.
- d. Öll kjörheiti sem falla undir líffæraflokkinn Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra
- e. Aukaverkun fyrir samsetninguna camizestrant og palbociclib.
- f. Aukaverkun fyrir samsetninguna camizestrant og abemaciclib.
- g. Aukaverkun fyrir samsetninguna camizestrant og ribociclib.
- h. Daufkyrningafæð felur í sér daufkyrningafæð og fækkun daufkyrninga.
- i. Blóðleysi felur í sér blóðleysi, risarauðkornablóðleysi og járnskortsblóðleysi.
- j. Hvítfrumnafæð felur í sér hvítfrumnafæð og fækkun hvítfrumna.
- k. Blóðflagnafæð felur í sér blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hægtaktur

Hjá þeim 19,8% sjúklinga sem voru með hægtakt voru 85% sjúklinga með hægtakt án einkenna af CTCAE-stigi 1 en 15% með 2. stigs aukaverkanir. Hægtaktur kom fram smám saman með tímanum og þegar hjartsláttartíðni minnkaði smátt og smátt var stöðugu lággildi náð eftir u.þ.b. 14 daga og það gekk yfirleitt til baka á svipuðum tíma eftir að meðferð var hætt.

Þegar hægtaktur er til staðar samtímis lengingu á QTc af völdum lyfs getur hann valdið aukinni hættu á taktruflunum. Greint hefur verið frá lengingu á QTc sem aukaverkun hjá 18 sjúklingum (6,8%) sem fengu Etcamah og CDK4/6-hemil (sjá töflu 2). Af þeim voru 14 af stigi 1 eða 2, 3 voru af stigi 3 og Torsades de Pointes (af stigi 4) kom fram hjá einum sjúklingi með hægtakt og lengingu á QTc við notkun camizestrants ásamt ribociclibi í I. stigs rannsókn. Aukaverkanirnar af stigi 3 og 4 komu fram við samhliða notkun með ribociclibi. Mælt er með auknu eftirliti (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Áhrif á sjón

Af þeim 40,7% sjúklinga sem tilkynntu um áhrif á sjón fengu flestir (92,5%) aukaverkanir af CTCAE-stigi 1 en 6,5% sjúklinga fengu aukaverkanir af CTCAE-stigi 2 og 0,9% fengu aukaverkanir af CTCAE-stigi 3 (blossasýn). Algengustu áhrifin á sjón voru blossasýn (24,0%). Miðgildi tíma þar til fyrstu áhrif á sjón komu fram var 9 dagar. Aukaverkanir sem höfðu áhrif á sjón voru yfirleitt ósamfelldar, skammvinnar og ekki stöðugar í heilan dag. Tilkynnt áhrif á sjón versnuðu ekki með tímanum hjá sjúklingunum. Mat augnlæknis á sjúklingum sem tilkynntu um áhrif á sjón leiddi ekki í

ljós nein merki um áhrif á formgerð augans eða klínískt marktækar breytingar á sjónskerpu af völdum Etcamah (sjá kafla 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtnun Etcamah. Engum þolanlegum hámarksskammti (Maximum Tolerated Dose) var náð í I. stigs rannsóknum þar sem sjúklingar fengu einlyfjameðferð með skammti sem nam allt að 450 mg á dag. Öryggisupplýsingar hjá sjúklingum sem fengu 150 mg skammt einu sinni á dag af Etcamah voru í samræmi við staðfest öryggi fyrir Etcamah gefið í ráðlögðum 75 mg skammt einu sinni á dag (sjá kafla 4.8). Ef grunur er um ofskömmtnun skal fylgjast náið með sjúklingum og meðhöndla einkenni, ef á þarf að halda.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Innkirtlalyf, and-estrógen, ATC-flokkur: L02BA05

Verkunarháttur

Camizestrant er sértækt niðurbrotsefni estrógenviðtaka (selective estrogen receptor degrader, SERD) og estrógenviðtakablokki (estrogen receptor antagonist) til inntöku.

Camizestrant binst bindistað ER α og blokkar þannig virkni ER α , kóðaða af bæði villigerð *ESR1* og stökkbreyttu *ESR1*, og virkjar próteasómaháð niðurbrot ER α , án þess að örva ER α .

Raflífeðlisfræði hjartans

Greining á svörun við útsetningu vegna mögulegrar lengingar á QTc-bili við einlyfjameðferð með 75 mg til 300 mg af camizestranti daglega var metin hjá 30 sjúklingum. Áætlað meðaltal lyfjatengdrar lengingar á QTc-bili var 2,99 msek. (95% öryggisbil: (-0,75; 6,73)) við meðaltalsgildi C_{max} við jafnvægi og efri mörkin voru 6,09 msek. (90% öryggisbil) eftir 75 mg af camizestranti á dag. Við ráðlagðan 75 mg skammt á dag af camizestranti varð ekki vart við meðallengingu á QTc-bili sem nam >10 msek.

Verkun

ER-jákvætt, HER2-neikvætt brjóstakrabbamein sem er staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum

SERENA-6

SERENA-6 var slembuð, tvíblind rannsókn þar sem DNA krabbameins í blóði (ctDNA) var notað sem viðmið til að meta verkun og öryggi þess að skipta yfir í meðferð með Etcamah ásamt CDK4/6-hemli (palbociclibi, ribociclibi eða abemaciclibi) samanborið við það að halda áfram meðferð með arómatasahemli (letrozoli eða anastrozoli) ásamt CDK4/6-hemli hjá fullorðnum konum fyrir tíðahvörf, á breytingaskeiði eða eftir tíðahvörf og körlum með estrógenjákvætt/HER2-neikvætt brjóstakrabbamein sem var staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum, með greinanlega *ESR1*-stökkbreytingu samkvæmt mati með ctDNA-prófun og án sjúkdómsversnunar við fyrstavalmeðferð með arómatasahemli og CDK4/6-hemli. Allir sjúklingar þurftu að vera á yfirstandandi meðferð og að hafa fengið meðferð með arómatasahemli og CDK4/6-hemli í ≥ 6 mánuði

sem fyrstu innkirtlameðferð auk þess að vera án merkja um sjúkdómsversnun samkvæmt mati rannsakanda. Sjúklingar máttu hafa fengið eina krabbameinsmeðferð áður en meðferð var hafin með arómatasahefli og CDK4/6-hefli. Sjúklingar með ECOG > 1, útbreiddan sjúkdóm með meinvörpum í innnyflum ásamt einkennum, snemmkomna versnun við meðferð með CDK4/6-hefli; svæsin fylgisjúkdóm í hjarta sem ekki hafði tekist að meðhöndla, verulega skerta lifrarstarfsemi og/eða lengingu á QTc (skilgreint sem >480 msek. við notkun ásamt palbociclibi eða abemaciclibi; eða ≥450 msek. við notkun ásamt ribociclibi) tóku ekki þátt. Staða ESR1-stökkbreytingar var ákvörðuð fyrirfram með prófunum á DNA æxli í plasma (ctDNA) með Guardant 360 CDx prófi. Sjúklingar með stökkbreytingar í ESR1 sem valda viðkomandi breytingum á amínósýrum gátu tekið þátt: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Byggt á niðurstöðum úr Guardant 360 prófinu voru algengustu ESR1 breytingarnar afbrigði í amínósýrum D538G, Y537S og Y537N sem greindust hjá 44,6%, 38,9% og 18,5% sjúklinga með gjaldgenga ESR1-stökkbreytingu, talið í sömu röð.

Alls var 315 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort Etcamah (n = 157; 75 mg einu sinni á dag) ásamt CDK4/6-hefli og lyfleysu í stað arómatasaheflis eða halda áfram að fá arómatasaheflil ásamt CDK4/6-hefli og lyfleysu í stað Etcamah (n = 158). Heildarprósentuhlutfall slembiraðaðra sjúklinga sem fengu palbociclib var 75,6%, ribociclib 14,9% og abemaciclib 9,5%. Val á CDK4/6-hefli og skammti hélst það sama þegar slembiröðun átti sér stað í báðum meðferðarhópum. Slembiröðun var lagskipt eftir sjúkdómssvæði (sjúkdómur í innnyflum eða sjúkdómur utan innnyfla), greiningu á ESR1-stökkbreytingu (fyrsta próf eða síðari ctDNA próf), tíma frá því að gjöf arómatasaheflis ásamt CDK4/6-hefli hófst og fram að slembiröðun (<18 mánuðir eða ≥18 mánuðir), og gerð CDK4/6-heflis (palbociclib eða ribociclib eða abemaciclib). Kvenkyns sjúklingar fyrir tíðahvörf eða á breytingaskeiði og karlkyns sjúklingar sem taka LHRH-örva samhliða héldu töku hans áfram eftir slembiröðun. Meðferð með Etcamah var haldið áfram þangað til sjúkdómurinn versnaði eða eiturvefkanir urðu óásættanlegar.

Aðalendapunktur var lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt mati rannsakanda byggt á viðmiðum fyrir mat á svörum í föstum æxlum (RECIST) v1.1. Lykilaukaendapunktur voru tími frá slembun fram að annarri versnun eða dauða (PFS2) og heildarlifun.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni í upphafi voru svipuð í báðum meðferðarhópum. Miðgildi aldurs hjá sjúklingunum 315 var 61,0 ár (á bilinu 29,0 til 89,0 ár og 36,8% voru eldri en 65 ára); kvenkyns (99,0%), karlkyns (1,0%), hvítir (63,2%), asískur uppruni (23,2%), svartir (1,9%) og aðrir kynþættir (1,0%). ECOG-færniastaða 0 (65,1%) eða 1 (33,0%); 79,4% voru konur eftir tíðahvörf og 20,6% voru konur fyrir tíðahvörf, á breytingaskeiði og eftir tíðahvörf eða karlar.

Samantekt á verkunarniðurstöðum er að finna í töflu 3 og á mynd 1.

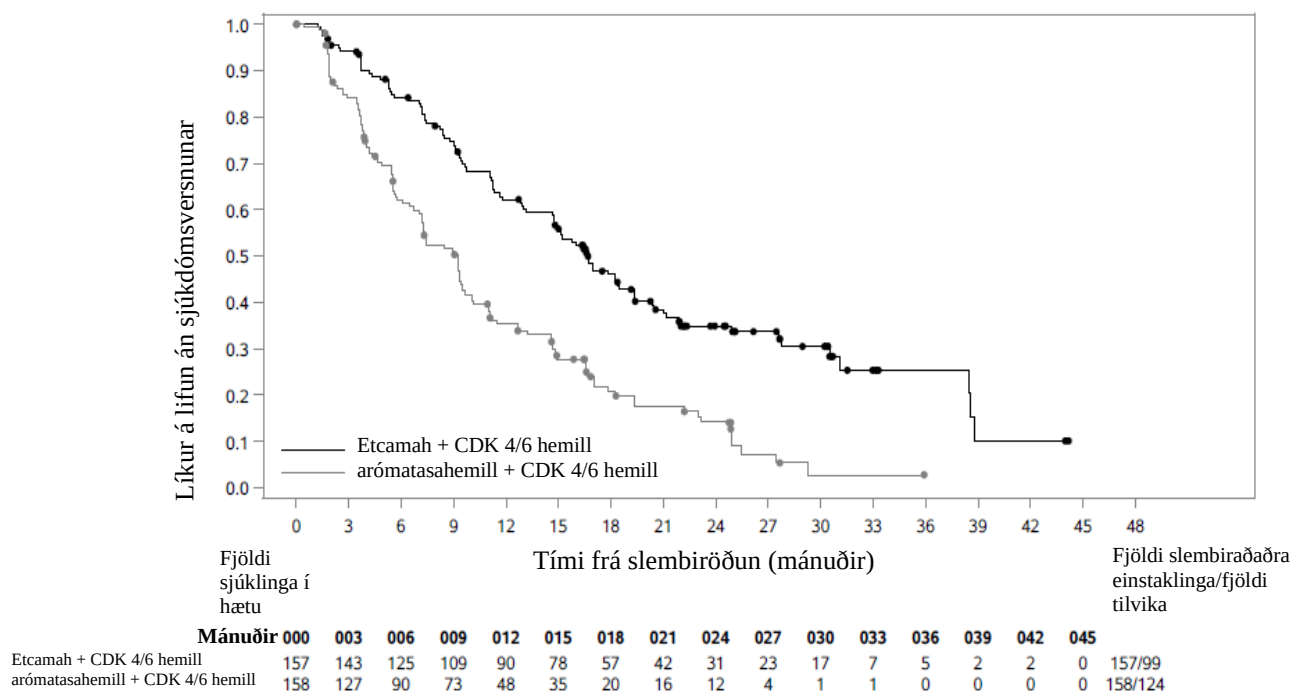
Tafla 3 Verkunarniðurstöður í SERENA-6 (DCO3: 2. janúar 2026)

	Etcamah og CDK4/6-hemill (n = 157)	Arómatasahemill og CDK4/6-hemill (n = 158)
Lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) samkvæmt mati rannsakanda		
Fjöldi tilvika ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Miðgildi, mánuðir ^b (95% CI)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Hættuhlutfall ^c (95% CI)	0,45 (0,34; 0,59)	
p-gildi ^d	< 0,00001	
Heildarlifun (OS) (30% upplýsinga liggja fyrir)		
Fjöldi tilvika (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Miðgildi, mánuðir ^b (95% CI)	41,20 (35,48; ekki staðfest)	40,21 (36,50; 43,27)
Hættuhlutfall ^c	0,87 (0,57; 1,30)	

a. Felur í sér tilvik versnunar sem koma fram við allt að tvær komur eftir síðasta nothæfa mat.

- b. Útreikningur byggður á Kaplan-Meier aðferð.
c. Hættuhlutfall < 1 sýnir yfirburði meðferðarhóps sem fékk Etcamah ásamt CDK4/6-hemli.
d. p-gildi < 0.00001 náð við lok fyrstu gagnasöfnunar (28. nóvember 2024).

Mynd 1 Kaplan-Meier graf fyrir lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt mati rannsakanda í SERENA-6



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Etcamah hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar um notkun handa börnum í kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjavarfabreytum fyrir camizestrant hefur verið lýst hjá heilbrigðum sjúklingum og sjúklingum með brjóstakrabbamein. Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum einkennast lyfjahvörf camizestrants við 75 mg skammt plasmaúthreinsun sem nemur 69,1 l/klst., dreifingarrúmmál (V_{ss}/F) við jafnvægi sem nemur 26,97 l/kg og lokahelmingunartíma sem nemur u.þ.b. 23 klst. Aðgengi 75 mg skammts til inntöku af camizestranti er 43% og jafnvægi er náð á degi 5 eftir skömmtun einu sinni á dag.

Frásog

Við frásog camizestrants eftir inntöku næst miðgildi hámarksþéttni í plasma u.þ.b. 2 til 4 klst. eftir skömmtun.

Áhrif fæðu

Svipuð útsetning kom fram eftir gjöf með fituríkri máltíð og eftir næturföstu sem styður það að taka megi camizestrant með eða án fæðu. Eftir fituríka máltíð voru hlutföll margfeldismeðaltala C_{max} og AUC (90% öryggisbil) eftir neyslu fæðu 106,2% (90% öryggisbil: 94,3%, 119,7%) og við föstu 109,8% (90% öryggisbil: 104,4%, 115,5%).

Dreifing

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum dreifist camizestrant í vefi með útlægu dreifingarrúmmáli sem nemur 8,69 l/kg. Dreifingarrúmmál camizestrants við jafnvægi er 26,97 l/kg.

Próteinbinding camizestrants í plasma er 75,3% (24,7% óbundið). Ekkert bendir til þess að próteinbinding í plasma sé þéttniháð. Hlutfall blóðs á móti plasma var 0,99.

Umbrot

Niðurstöður umbrota úr lifrarfrumum *in vitro* gáfu til kynna að camizestrant gangist undir margþætt oxunarhvörf auk beinnar N-glúkúróníðunar og umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP3A4/5 og UGT1A4. Umbrotsefni camizestrants hjá mönnum voru greind og mæld með tilliti til magns í lyfjahvarfasýnum úr heilbrigðum kvenkyns sjálfboðaliðum sem fengu stakan 75 mg skammt af [14C]-camizestranti (0,67 MBq) til inntöku. Helstu lyfjatengdu efnin í blóðrás voru N-glúkúróníð samtenging camizestrants, N-glúkúróníð súra umbrotsefnisins og camizestrants sem jafngiltu 20,1%, 11,2% og 13,6% af geislavirkni í plasma. Hin minniháttar umbrotsefnin átta sem hvert var í hlutfallslega minna magni en sem nam 10% af heildarlyfjatengdu efni í plasma, voru ýmist umbrotsefni oxunar eða glúkúróníð umbrotsefna oxunar. Engin virk umbrotsefni greindust.

In vitro: Camizestrant hamlar ekki CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1 og er veikur ($IC_{50} > 100$ míkromól) hemill UGT1A1 og UGT2B7. Camizestrant veldur ekki tímaháðri hömlun á CYP1A2, CYP2D6 og CYP3A4/5. Litlar líkur eru á að camizestrant valdi virkjun CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4/5. Hvað varðar lyfjaferjur er camizestrant ekki hemill OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 og MATE2K og er ekki hvarfefni BCRP, OATP1B1 og OATP1B3.

Brotthvarf

Eftir stakan 75 mg skammt af [14C]-camizestranti til inntöku komu að meðaltali 82% geislavirkni fram í þvagi og hægðum. Meðalheildargeislavirkni (65,1%) kom fram í hægðum sem gefur til kynna að útskilnaður í hægðum sé megin brotthvarfsleið eftir inntöku, 16,8% af heildargeislavirkni komu fram í þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

AUC og C_{max} fyrir camizestrant sýndu meiri aukningu en í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 25 til 450 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Áhrif aldurs, kyns, kynþáttar og líkamsþyngdar

Byggt á þýðisgreiningum á lyfjahvörfum ($n = 756$) varð ekki vart við nein klínískt marktæk tengsl milli útsetningar við jafnvægi sem líkanið spáði fyrir um, flatarmáls undir ferli við jafnvægi (AUC_{ss}) og eftirfarandi skýribreyta: miðgildi aldurs í upphafi 61 ár (29 til 89 ár) og kynþættir. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að meðalþyngd í upphafi var 69,9 kg (34,2 til 150 kg) og hafði áhrif á dreifingarrúmmál (V_2/F) en það hafði ekki klíníska þýðingu. Þetta hafði ekki marktæk áhrif á heildarúthreinsun líkamans (CL/F) eða AUC_{ss} . Ekki þarf að aðlaga skammta af camizestranti eftir aldri, kyni, kynþætti eða líkamsþyngd.

Skert nýrnastarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum var byggð á samfelldri kreatínínúthreinsun. Kreatínínúthreinsun ($CrCL$) í upphafi var reiknuð út með Cockcroft-Gault-jöfnu til að meta áhrif nýrnastarfsemi á lyfjahvörf camizestrants. Miðgildi kreatínínúthreinsunar var 86,2 ml/mín. (á bilinu 22,8-303 ml/mín.). Greiningin sýndi engin klínískt marktæk áhrif vægt eða í meðallagi skertrar nýrnastarfsemi í upphafi á lyfjahvörf camizestrants, sem gefur til kynna að ekki sé nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Takmarkaður fjöldi sjúklinga var með verulega skerta nýrnastarfsemi og engir sjúklingar í skilun eða með kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín. tóku þátt í klínískum rannsóknum með camizestranti. Því hefur viðeigandi skammtur af camizestranti ekki verið staðfestur hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum í skilun (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Byggt á lyfjahvarfarannsókn hjá sjúklingum eftir stakan 75 mg skammt var margfeldismeðaltal $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ fyrir útsetningu camizestrants hjá sjúklingum með í meðallagi (Child-Pugh B) skerta lifrarstarfsemi 2,4-falt og 2,7-falt, talið í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Margfeldismeðaltal $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ fyrir útsetningu camizestrants hjá sjúklingum með verulega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi var 3,1-falt og 3,8-falt, talið í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Útsetning fyrir camizestranti er meiri en í hlutfalli við skammta og eykst með tímanum þar til jafnvægi er náð. Aukningin á útsetningu fyrir stökum skammti af camizestranti þar til jafnvægi er náð er ekki þekkt hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh). Líkan fyrir lyfjahvörf þýðis gaf ekki til kynna að vægt skert lifrarstarfsemi sé marktæk skýribreyta fyrir útsetningu fyrir camizestranti. Í varúðarskyni skal forðast notkun camizestrants hjá einstaklingum með í meðallagi og verulega skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi mega taka camizestrant.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar/Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá músum, rottum og hundum reyndist þvagrás vera marklíffæri og vefjameinafræðilegar niðurstöður komu ýmist fram við mun lægri (kvendýr) eða tvöfalda (karldýr) útsetningu fyrir menn við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Tengdar niðurstöður komu fram í nýrnahettum (rottur og mýs) og heiladingli (mýs). Niðurstöður voru hormónatengdar, í samræmi við lyfjafræðilega virkni camizestrants og eiga því ekki við um konur eftir tíðahvörf, fyrir tíðahvörf og á breytingaskeiði eða karla sem fá LHRH-örva. Klínískt marktækum niðurstöðum sem fram hafa komið í æxlunarfærum karldýra er lýst í kaflanum um frjósemi.

Samloðun stórátfrumna (lungu, milta, hóstarkirtill og garnahengiseitlar) og frymisbólumyndun (þekjuvefur gallrása í lifur) kom fram hjá rottum og/eða músum. Þetta var staðfest með uppsöfnun fosfólípíða í lungum hjá rottum sem gekk til baka eftir skömmtun í einn mánuð en var talin skaðleg hjá kvenkyns rottum í rannsókn sem stóð í 6 mánuði, við heildarútsetningu í plasma (AUC) sem nam u.þ.b. 60-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Í rannsóknum á verkunarhætti olli camizestrant truflun á starfsemi tvískauta staffrumna í sjónu hjá rottum við klínískt viðeigandi útsetningu (u.þ.b. 5-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn). Áhrif á sjónu hjá rottum voru afturkræf og í samræmi við skammvinn áhrif á sjón sem fram komu hjá mönnum.

Áhrif á hjarta og æðakerfi komu fram í öllum dýrategundum (þ.e. hundum og rottum) og voru studdar með rannsóknum á verkunarhætti. Lækkun á hjartsláttartíðni, tengd minnkaðri straumvirkni í gangráði í sinushnútt um HCN4 jónagöng, kom fram hjá dýrum og var staðfest klínískt (sjá kafla 4.4). Hjá hundum og rottum voru seinkuð viðbótaráhrif á hjarta og æðakerfið m.a. skammta- og tímaháð lækkun á þanbilsþrýstingi, stytta QA-bil og PR-bil, ásamt hækkuðum púlssþrýstingi, lengdum QT-/QTc-bilum og hækkuðum breytum fyrir vinstri slegil ($dP/dt+$ og $dP/dt-$). Í hundum varði lenging á QTc í a.m.k. 3 daga og allt að 4 vikur. Lengingin á QTc var af óþekktum orsökum, óháð hjartslætti og ótengt hömlun á hERG og kom fram við hámarksþéttni óbundins efnis í plasma sem var ≥ 4 -falt sýnt sem sést við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Viðbótar APC (atrial premature complexes) kom fram hjá einum hundi með fjarmælingu (telemetry) og við eiturefnamælingu hjá einum hundi við hámarksþéttni í plasma sem var 12-faldur og 33-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, talið í sömu röð. Hjartavöðvakvilli kom fram hjá kvenkyns rottum eftir skammtagjöf í 6 mánuði við heildarplasmaútsetningu sem var ≥ 11 -föld AUC í mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Hjá hundum olli skömmtun camizestrants samhliða atropíni verulegri aukningu á útsetningu fyrir atropíni í plasma og heila sem talin var stafa af hemlun á umbrotum atropíns og því líklega aðeins til staðar hjá hundum.

Stökkbreytandi áhrif og krabbameinsvaldandi áhrif

Camizestrant sýndi neikvæðar niðurstöður í *in vitro* Ames-prófi og smákjarnaprófi og í *in vivo* smákjarnarannsókn. Niðurstöður varðandi eggjastokka í langvarandi rannsóknum á endurteknum skömmtum voru m.a. vefjaauki við heildarútsetningu í plasma (AUC) sem var ≥ 2 -föld (kornafrumur hjá rottum) og 52-föld (grunnfrumur í kynstrengjum hjá hundum) útsetning fyrir menn við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, og góðkynja kornafrumuæxli við heildarútsetningu í plasma (AUC) sem nam u.þ.b. 60-faldri (rottur) og 3,5-faldri (hundar) útsetningu fyrir menn við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Millifrumukirtilæxli (Leydig cell adenoma) kom fram í eistum hjá einum hundi við 13-falda útsetningu fyrir menn við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Talið er að niðurstöður séu hormónatengdar, í samræmi við lyfjafræðilega virkni camizestrants, og þær eiga því ekki við um konur eftir tíðahvörf, fyrir tíðahvörf og á breytingaskeiði eða karla sem fá LHRH-örva.

Eiturverkanir á æxlun

Eiturverkanir á fóstur og fósturvísu/proska

Gjöf camizestrants í aðlagðri rannsókn á þroska fóstura og fósturvísa hjá rottum olli því að engin hreiðrun átti sér stað hjá kvendýrum við skömmtun sem hófst fyrir hreiðrun og nam 0,1 mg/kg/dag. Þegar gjöf camizestrants var takmörkuð við tímabilið þegar líffæramyndun átti sér stað hafði það engin áhrif á lifun eða þroska fósturs eða fósturvísis en þegar skömmtun átti sér stað frá hreiðrun, fram yfir fæðingu og við brjóstagjöf olli camizestrant lengri meðgöngu, erfiðri fæðingu og skerðingu á lifun og vexti afkvæmis. Útsetning hjá móðurdýri var miklu minni í rannsókninni en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Frjósemi

Í frjósemisrannsókn hjá kvenkyns rottum hafði camizestrant neikvæð áhrif á tíðahring, mökun, frjósemi og lifun fósturvísis í upphafi en áhrifin gengu að fullu til baka á einum mánuði án skömmtunar. Áhrifin komu fram við útsetningu móðurdýrs sem var lægri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Hjá karlkyns rottum og hundum komu fram rýrnun á blöðruhálskirtli, sáðblöðru og sáðpíplum, útvíkkun sáðpípla í eistum (tubular dilation of testis) og breytingar í eistalyppu (minnkuð sæðisframleiðsla hjá rottum og frumuhroði hjá hundum) við minnsta skammt í langvarandi rannsóknum við útsetningu sem nam ≥ 2 -faldri (rottur) eða $\geq 3,5$ -faldri (hundar) útsetningu fyrir menn við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, sem talin voru hafa klíniska þýðingu. Eftir skömmtun í 9 vikur hjá karlkyns rottum kom fram fækkun forsæðisfrumna/sæðisfrumna, hærra prósentuhlutfall óeðlilegra sæðisfrumna, minni hreyfanleiki sæðisfrumna og lækkuð tíðni mökunar og þungunar, sem gaf til kynna áhrif á frjósemi karldýra. Áhrifin komu fram við heildarútsetningu í plasma (AUC) sem var ≥ 2 -föld á við það sem fram kom við klíniskan 75 mg skammt, en núlláhrifagildi var ekki staðfest. Í þessari rannsókn varð vart við fanglát og fækkun lifandi fóstura hjá kvendýrum sem ekki fengu lyfið en mökuðust við karldýr sem fengu lyfið og það gaf til kynna æxlunareiturverkanir gegnum karldýr við heildarútsetningu í plasma (AUC) sem nam 27-faldri útsetningu fyrir menn við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Ekki var metið hvort niðurstöður varðandi frjósemi hjá karldýrum voru afturkræfar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (tegund 102)
Kalsíumhýdrógenfosfat
Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól 3350
Talkúm
Rautt járnoxíð (E172)
Gult járnoxíð (E172)
Svart járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

28 x 1 filmuhúðuð tafla í rifgötuðum, stakskammta ál/álþynnum. Tvær þynnur með 14 filmuhúðuðum töflum hvor.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2046/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til þess að lýsa betur langtímaverkun camizestrants til meðferðar samhliða CDK4/6-hemli (palbociclibi, ribociclibi eða abemaciclibi) hjá fullorðnum sjúklingum með estrógenviðtakajákvætt (ER-jákvætt), HER2-neikvætt, staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum þegar greining liggur fyrir á <i>ESR1</i> -stökkbreytingu, án versunar sjúkdóms við fyrstavaðsmeðferð með verkun á innkirtla ásamt	31. desember 2028

CDK4/6-hemli, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr lokagreiningu á heildarlifun úr SERENA-6 rannsókninni, sem er 3. stigs, slembuð, tvíblind rannsókn.	
---	--

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

ETCAMAH 75 mg filmuhúðaðar töflur
camizestrant

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af camizestranti.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla
28 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU1/26/2046/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

etcamah 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**ÞYNNA****1. HEITI LYFS**

ETCAMAH 75 mg töflur
camizestrant

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Etcamah 75 mg filmuhúðaðar töflur camizestrant

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Etcamah og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Etcamah
3. Hvernig nota á Etcamah
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Etcamah
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Etcamah og við hverju það er notað

Upplýsingar um Etcamah

Etcamah inniheldur virka innihaldsefnið camizestrant. Camizestrant tilheyrir flokki lyfja sem nefnast sértæk niðurbrotsefni estrógenviðtaka og estrógenviðtakablokkar til inntöku.

Við hverju Etcamah er notað

Etcamah er krabbameinslyf sem notað er hjá fullorðnum samhliða öðru krabbameinslyfi sem kallast CDK4/6-hemill (palbociclib, ribociclib eða abemaciclib) til að meðhöndla brjóstakrabbamein sem hefur dreift sér nærri upprunastað (staðbundið og langt gengið) eða sem hefur dreift sér til annarra líkamshluta (með meinvörpum). Mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðil þessara lyfja. Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfin.

Etcamah má aðeins nota þegar viðtaka er að finna á yfirborði krabbameinsfrumna, kallast estrógenviðtakajákvæðar (ER-jákvæðar), og ef þær hafa lítið magn viðtaka fyrir húðþekjuvaxtarþátt manna sem kallast HER2 (HER2-neikvæðar). Einnig þarf að vera sýnt fram á að krabbameinsfrumurnar beri breytingu (stökkbreytingu) í geni sem nefnist ESR1, sem hefur greinst meðan sjúklingur fékk andhormónameðferð ásamt CDK4/6-hemli sem fyrstu meðferð við krabbameininu, og að krabbameinið sé ekki versnandi. Læknirinn mun einnig framkvæma próf til að ganga úr skugga um að Etcamah henti þér.

Hjá konum sem eru ekki komnar að tíðahvörfum (fyrir tíðahvörf eða við tíðahvörf) og körlum skal gefa Etcamah ásamt LHRH-örva eða -blokka (lyf sem lækka gildi hormóna í blóðinu, svo sem estrógens, prógesteróns og testósteróns).

Virkni Etcamah

Virka innihaldsefnið í Etcamah, camizestrant, virkar á þann hátt að það blokkar og eyðir estrógenviðtökum sem finnast í brjóstakrabbameini. Estrógenviðtakar eru prótein sem gera brjóstakrabbameininu kleift að vaxa og fjölga sér. Með því að blokkja og eyða estrógenviðtökum sem finnast í brjóstakrabbameini getur Etcamah dregið úr vexti og útbreiðslu krabbameinsins.

2. Áður en byrjað er að nota Etcamah

Ekki má nota Etcamah

- við brjóstagjöf.
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir camizestranti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Etcamah er notað

- ef um er að ræða minnkaða hjartsláttartíðni
- ef um er að ræða einhvern lifrarkvilla.

Börn og unglingar

Ekki gefa lyfið börnum eða unglingum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að ekki er vitað hversu vel Etcamah virkar eða hversu öruggt það er hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Etcamah

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Etcamah getur haft áhrif á hvernig sum önnur lyf virka. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á hvernig Etcamah virkar.

- Eftirfarandi lyf kunna að draga úr virkni Etcamah með því að draga úr magni Etcamah í blóði:
 - Carbamazepin (notað við flogum)
 - Jóhannesarjurt (jurtalyf sem notað er til að meðhöndla þunglyndi)
 - Rifampicin (notað til að meðhöndla tiltekna sýkingar)
- Phenobarbital (notað við flogum) og aðrir þekktir meðalöflugir CYP3A4/5-virkjar kunna að draga úr virkni Etcamah og gæta skal varúðar við notkun þeirra. Læknirinn kann að íhuga notkun annarra lyfja ef það er mögulegt.
- Etcamah getur aukið hættuna á aukaverkunum tiltekinna annarra lyfja með því að auka magn þeirra í blóði. Þau eru meðal annars:
 - Omeprazol, pantoprazol (notuð til að meðhöndla kvilla sem stafa af of mikilli magasýru)
 - Warfarin (notað til að meðhöndla segamyndun)
 - Phenytoin (notað til að meðhöndla flog)

Ef þú tekur eitthvert þessara lyfja stöðvar læknirinn meðferðina a.m.k. tveimur vikum fyrir fyrsta skammtinn af Etcamah og byrjar hana ekki aftur fyrir a.m.k. tveimur vikum eftir síðasta skammtinn af Etcamah.

- Lansoprazol (notað til að meðhöndla kvilla sem stafa af of mikilli magasýru) og önnur þekkt meðalnæm hvarfefni CYP2C9 og/eða CYP2C19. Gæta skal varúðar við notkun. Læknirinn kann að íhuga notkun annarra lyfja ef það er mögulegt.
- Lyf sem eru næm CYP3A4/5-hvarfefni, t.d.:
 - Midazolam (notað sem svefnlyf og/eða til að draga úr kvíða) og simvastatin (notað til að lækka kólesteról). Gæta skal varúðar við notkun.
 - Alfentanil og fentanyl (lyf sem notuð eru til verkjastillingar) - hugsanlega þarf að breyta skömmtum og læknirinn gæti fylgst náið með notkun með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.
- Taka Etcamah ásamt sumum lyfjum getur aukið hættu á breytingum á takti hjartans og það getur valdið óeðlilegri rafvirkni í hjarta (QT-lenging) og Torsades de Pointes (óeðlileg rafvirkni í hjarta og lífshættuleg taktruflun). Þau eru meðal annars:
 - Ciprofloxacin, levofloxacin (notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar)

- Ondansetron (notað til að meðhöndla ógleði og uppköst)
- Escitalopram, venlafaxin (notuð til að meðhöndla þunglyndi)
- Fluconazol (notað til að meðhöndla sveppasýkingar)
- **Ribociclib** (notað við brjóstakrabbameini samhliða Etcamah)

Ribociclib - Notkun Etcamah ásamt ribociclibi hefur verið rannsökuð. Læknirinn hefur eftirlit með þér meðan á meðferð stendur með þessum lyfjum og getur breytt skömmtunum ef á þarf að halda. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli fyrir ribociclib.

Það sem þú þarft að vita um eftirlit vegna Etcamah og CDK4/6-hemla

Áður en þú byrjar meðferð með Etcamah ásamt CDK4/6-hemli og eftir að hún er hafin, skoðar læknirinn hjartastarfsemina með því að taka hjartalínurit og gerir blóðpróf, þ.m.t. mælingu á blóðsöltum, ef þörf krefur. Meðan á meðferðinni stendur heldur læknirinn áfram eftirlitinu eftir þörfum og fylgir leiðbeiningunum fyrir CDK4/6-hemilinn sem þú tekur. Ef breytingar verða á hjartslætti gætir þú þurft að fara oftar í eftirlit með hjartalínuriti.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Getnaðarvarnir – Upplýsingar fyrir konur og karla

Kvenkyns sjúklingar

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð þarft þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á töku Etcamah stendur og í a.m.k. 4 vikur eftir síðasta skammtinn. Ekki nota getnaðarvarnartöflur. Notaðu getnaðarvörn án hormóna á borð við koparlykkju. Leitaðu ráða hjá læknum varðandi viðeigandi getnaðarvarnir.

Karlkyns sjúklingar

- Þú verður að nota smokk þegar þú stundar kynlíf með kvenkyns maka, jafnvel þótt hún sé þunguð, meðan á töku Etcamah stendur og í a.m.k. 1 viku eftir að síðasti skammturinn er tekinn.
- Kvenkyns maki verður líka að nota getnaðarvörn á borð við getnaðarvarnartöflur.
- Þú verður að láta lækinn vita ef kvenkyns maki verður þunguð.

Meðganga

- Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Það er vegna þess að Etcamah gæti skaðað ófætt barn.
- Ef þungun á sér stað meðan á meðferð stendur skal láta lækinn vita tafarlaust. Læknirinn ákveður í samráði við þig hvort þú eigir að halda áfram að taka Etcamah.
 - Ekki verða þunguð meðan á töku lyfsins stendur. Ef þú getur orðið þunguð þarftu að nota örugga getnaðarvörn. Sjá „Getnaðarvarnir – Upplýsingar fyrir konur og karla“ hér að ofan.
 - Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð mun læknirinn biðja þig að gangast undir þungunarpróf áður en meðferð hefst til að athuga hvort þú ert þegar þunguð. Einnig getur verið að þú þurfir reglulega að gangast undir þungunarpróf meðan þú færð Etcamah.

Brjóstagjöf

Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti áður en þú tekur Etcamah. Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjól. Til að gæta öryggis fyrir barnið máttu ekki gefa brjóst meðan á meðferð stendur með Etcamah eða í 4 vikur eftir að síðast skammturinn er tekinn.

Frjósemi

Etcamah kann að draga úr frjósemi hjá körlum og konum. Leita skal ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef barneignir eru fyrirhugaðar.

Akstur og notkun véla

Ef Etcamah er tekið ásamt CDK4/6-hemli getur verið að það valdi þreytu eða sundli og það getur haft örlítil áhrif á hæfni til að aka og stjórna vélum. Etcamah eitt og sér getur stundum valdið skammvinnnum breytingum á hliðarsjón, svo sem að sjá blossa bregða fyrir. Þessar breytingar eru

yfirleitt vægar og hafa venjulega ekki áhrif á akstur. Ef slíkt gerist skal sýna aðgát við akstur og stjórnun tækja eða véla.

Etcamah inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Etcamah

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni eða lyfjafræðingi.

- Etcamah er fáanlegt sem filmuhúðaðar töflur til inntöku.
- Ráðlagður skammtur af Etcamah er ein 75 mg filmuhúðuð tafla tekin einu sinni á dag á sama tíma á hverjum degi.
- Gleypið töfluna í heilu lagi með vatni. Ekki skal tyggja, mylja, leysa upp eða skipta töflunni.
- Taka má Etcamah með eða án fæðu.
- Ekki taka auka skammt eftir uppköst. Taka skal næsta skammt af Etcamah á venjulegum tíma.
- Halda skal meðferð áfram meðan ávinningur er af henni eða þar til aukaverkanir verða óásættanlegar.

Ef tekinn er stærri skammtur Etcamah en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur Etcamah en mælt er fyrir um skal hafa samband við lækninginn. Hafðu töflurnar og fylgiseðilinn meðferðis.

Ef gleymist að nota Etcamah

Ef skammtur gleymist skal taka hann sem fyrst innan 6 klst. frá venjulegum tíma. Ef meira en 6 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn skal sleppa skammtinum og taka næsta skammt af Etcamah á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp staka skammta sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Etcamah

Ekki hætta að taka Etcamah nema lækningin gefi fyrirmæli um slíkt.

Leitið til lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Látið lækningu vita um allar aukaverkanir, einnig þær sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli

Láttu lækningu vita tafarlaust ef þú færð einhver eftirfarinna einkenna meðan á meðferð stendur:

Hiti, svitamyndun eða kuldahrollur, hósti, flensulík einkenni, þyngdartap, mæði, kviðverkir og niðurgangur, heit eða sársaukafull líkamssvæði, eða mikil þreyta (einkenni sýkinga) (mjög algengar, geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Lág gildi daufkyrninga í blóði, tiltekin tegund hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð)
- Lág gildi hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð)
- Lág gildi blóðflagna, sem hjálpa blóðinu að storkna (blóðflagnafæð)
- Lág gildi rauðra blóðkorna (blóðleysi)

- Sundl
- Höfuðverkur
- Áhrif á sjón
- Augnþurrkur
- Hægtaktur
- Hósti
- Niðurgangur
- Ógleði
- Uppköst
- Bakverkir
- Þreyta
- Þróttleysi

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Lág gildi eítílfrumna, tiltekin tegund hvítra blóðkorna (eítílfrumnafæð)
- Lystarleysi
- Lækkuð kalíumgildi í blóði sem geta valdið taktruflunum í hjarta (blóðkalíumlækkun)
- Lækkuð fosfatgildi í blóði (blóðfosfatlækkun)
- Lækkuð kalsíumgildi í blóði sem geta stundum valdið sinadrætti (blóðkalsíumlækkun)
- Skrítið bragð í munni (bragðskynstruflun)
- Yfirlið
- Blóðtappi í djúpum bláæðum, venjulega í fótlegg (segamyndun í djúpum bláæðum)
- Mæði eða öndunarerfiðleikar (mæði)
- Hægðatregða
- Kviðverkir
- Munnangur eða sár í munni ásamt bólgu í tannholdi (munnbólga)
- Kláði
- Hármissir (hártap)
- Hækkuð gildi lifrarensíma sem geta verið einkenni lifrarkvilla
- Há blóðgildi kreatíníns sem kemur fram við niðurbrot vöðva og getur bent til nýrnakvilla
- Óeðlileg rafvirkni í hjarta sem hefur áhrif á takt þess (lenging á QTc)

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Lág gildi hvítra blóðkorna ásamt hita af völdum sýkingar (daufkyrningafæð ásamt hita)
- Alvarlegur óreglulegur hjartsláttur (Torsades de Pointes) sem getur valdið, sundli, yfirliði eða falli
- Stífla í æð vegna segamyndunar (blóðrek)
- Segamyndun í lungum sem getur valdið verk fyrir brjósti, andnauð og yfirliði (lungnablóðrek)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Etcamah

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þýnnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki nota Etcamah ef átt hefur verið við pakkninguna eða ílátið eða ef skemmdir sjást á þeim, eða ef töflurnar eru brotnar, sprungur eru í þeim, eða að öðru leyti ekki heilar.

Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Etcamah inniheldur

- Virka innihaldsefnið er camizestrant. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af camizestranti.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi (tegund 102), kalsíumhýdrogenfosfat, natríumsterkjuglýkólat (tegund A) og magnesíumsterat (sjá kafla 2, Etcamah inniheldur natríum).
Töfluhúð: Pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171), makrógól 3350, talkúm, rautt járnoxíð (E172), gult járnoxíð (E172) og svart járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Etcamah og pakkningastærðir

Etcamah 75 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru drapplitaðar, kringlóttar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, greiptar með „CM“ fyrir ofan „75“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinn. Þvermál u.þ.b.: 9 mm.

Etcamah er fáanlegt sem 28 x 1 filmuhúðuð tafla í rifgötuðum, stakskammta ál/álþynnum (hver pakkning inniheldur 2 þynnur með 14 filmuhúðuðum töflum).

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.