

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etcamah 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di camizestrant.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film di colore beige, rotonda, biconvessa, con impresso "CM" sopra "75" su un lato e senza incisioni sul retro. Diametro approssimativo: 9 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori degli estrogeni (ER) e HER2-negativo, in presenza di mutazione di *ESR1* e in assenza di progressione di malattia durante la terapia endocrina di prima linea in associazione a un inibitore di CDK4/6 (per la selezione dei pazienti basata su biomarcatori, vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Nelle donne in pre- o perimenopausa e negli uomini, il trattamento con Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6 deve essere somministrato in combinazione con un agonista o un antagonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone Releasing Hormone*, LHRH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Selezione dei pazienti

I pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, ER-positivo e HER2-negativo, in trattamento endocrino di prima linea devono essere selezionati per il trattamento in base alla presenza di mutazioni di *ESR1* nel plasma o in un campione tumorale, con prelievo ogni 3 mesi fino alla rilevazione di una mutazione di *ESR1*; questa valutazione deve essere effettuata utilizzando un dispositivo medico diagnostico *in vitro* (*In Vitro Diagnostic medical device*, IVD) con marcatura CE e con la specifica destinazione d'uso (vedere paragrafo 5.1). Se non è disponibile un test IVD con marchio CE, deve essere utilizzato un test alternativo validato.

Posologia

La dose raccomandata di Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6 è di 75 mg una volta al giorno. Al momento dell'inizio del trattamento con Etcamah, l'inibitore di CDK4/6 deve essere continuato alla stessa dose di quando è stata rilevata la mutazione di *ESR1*.

Per informazioni sul dosaggio raccomandato, fare riferimento anche al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dell'inibitore di CDK4/6 o dell'agonista o dell'antagonista dell'LHRH. Se l'inibitore di CDK4/6 viene interrotto definitivamente, anche Etcamah deve essere interrotto.

Durata del trattamento

Il trattamento con Etcamah deve proseguire fino a quando viene osservato un beneficio clinico o fino al verificarsi di tossicità inaccettabile.

Dose saltata

Se si salta una dose di Etcamah, la si può assumere immediatamente entro 6 ore dall'ora in cui la si assume di solito. Dopo più di 6 ore, la dose deve essere saltata per quel giorno. La dose successiva di Etcamah deve essere assunta alla solita ora.

Vomito

Se il paziente vomita, non deve essere assunta una dose aggiuntiva. La dose successiva di Etcamah deve essere assunta alla solita ora.

Monitoraggio dell'associazione di Etcamah con gli inibitori di CDK4/6

Per l'associazione di Etcamah con gli inibitori di CDK4/6, l'ECG deve essere valutato prima di iniziare il trattamento, approssimativamente al giorno 8 e al giorno 15 del primo ciclo, e successivamente quando clinicamente indicato. In seguito, il monitoraggio durante il trattamento in associazione deve essere effettuato secondo le raccomandazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dell'inibitore di CDK4/6 somministrato in concomitanza. In caso di prolungamento dell'intervallo QTc durante il trattamento, si raccomanda un monitoraggio dell'ECG più frequente.

Inoltre, per l'associazione di Etcamah con ribociclib, il trattamento deve essere iniziato solo in pazienti con un valore dell'intervallo QTcF inferiore a 450 ms, e l'analisi degli elettroliti deve essere eseguita prima di iniziare il trattamento di combinazione, al giorno 15 e successivamente quando clinicamente indicato. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribociclib per le linee guida relative agli aggiustamenti posologici e per altre informazioni rilevanti sulla sicurezza.

Aggiustamenti della dose

Il trattamento con Etcamah può essere temporaneamente e/o definitivamente interrotto per gestire le reazioni avverse secondo le linee guida per la modifica della dose fornite nella Tabella 1.

Tabella 1 Modifica della dose raccomandata per Etcamah

Tossicità secondo i criteri CTCAE NCI (v5.0)	Azione
Bradycardia ^a Sintomatica, Grado CTCAE ≥ 2	Considerare di sospendere temporaneamente il trattamento con Etcamah mentre si valutano i medicinali concomitanti noti per causare bradicardia. Se non viene identificato alcun medicinale concomitante che possa contribuire alla bradicardia, sospendere temporaneamente Etcamah fino alla risoluzione dei sintomi della bradicardia. Se viene identificato un medicinale concomitante che possa contribuire alla bradicardia, prendere in considerazione di interrompere o modificare la dose di questo agente fino alla risoluzione dei sintomi di bradicardia e quindi riavviare il trattamento con Etcamah. Considerare la rivalutazione della frequenza cardiaca dopo il riavvio del trattamento con Etcamah alla visita clinica successiva o come clinicamente indicato. Interrompere permanentemente Etcamah per bradicardia sintomatica persistente.
Disturbi visivi ^b Grado CTCAE ≥ 2 /che limitano le attività strumentali della vita quotidiana	Se i sintomi visivi sono progressivi, persistenti o interferiscono con le attività strumentali della vita quotidiana, considerare la consultazione di un oculista. La decisione relativa alla sospensione del trattamento deve basarsi sulla valutazione clinica.
Evento avverso di Grado 3 o superiore valutato come correlato causalmente a Etcamah	Sospendere temporaneamente la somministrazione di Etcamah fino alla risoluzione al grado CTCAE 2 o inferiore, quindi riavviare il trattamento con Etcamah. Considerare l'interruzione permanente di Etcamah per EA ricorrenti di grado 3 o superiore.

EA = Evento avverso; CTCAE = Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi; NCI = *National Cancer Institute*.

a. La bradicardia include bradicardia e bradicardia sinusale.

b. Gli effetti visivi includono fotopsia, visione offuscata, compromissione della visione, diplopia e fotofobia appartenenti al SOC MedDRA patologie dell'occhio, nonché perseverazione visiva appartenente al SOC MedDRA patologie del sistema nervoso.

Non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante quando camizestrant è stato somministrato in concomitanza con abemaciclib o palbociclib. Quando camizestrant 75 mg è stato somministrato in associazione a ribociclib, l'esposizione a camizestrant è aumentata a livelli paragonabili a quelli osservati con una dose da 150 mg in monoterapia (vedere paragrafo 4.9).

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose di camizestrant in pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di camizestrant in pazienti affetti da compromissione renale lieve o moderata. Etcamah non è raccomandato per pazienti con insufficienza renale severa (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di camizestrant per pazienti affetti da compromissione epatica lieve (criteri NCI). Come misura precauzionale, l'uso di camizestrant in pazienti con compromissione epatica moderata e severa deve essere evitato. I pazienti con compromissione epatica lieve possono assumere camizestrant (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di camizestrant nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

La compressa deve essere deglutita intera con acqua e può essere assunta con o senza cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Etcamah non deve essere assunto se la compressa è rotta, incrinata o comunque non integra. La compressa non deve essere masticata, frantumata, sciolta o divisa perché questi metodi di somministrazione non sono stati studiati negli studi clinici.

4.3 Controindicazioni

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Bradicardia, quando in associazione a medicinali noti per aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc

Sono stati segnalati casi di bradicardia e prolungamento dell'intervallo QTc nel trattamento con camizestrant in associazione a un inibitore di CDK4/6 (vedere paragrafo 4.8). È stato osservato un caso non fatale di torsioni di punta in un paziente con bradicardia e prolungamento dell'intervallo QTc per camizestrant in associazione a ribociclib. Considerando che la bradicardia nel contesto di un potenziale prolungamento dell'intervallo QTc può aumentare il rischio di aritmia, occorre prestare attenzione quando si somministra camizestrant in combinazione con agenti noti per causare il prolungamento dell'intervallo QTc, ad esempio ribociclib. Fare riferimento alle raccomandazioni per il monitoraggio (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Camizestrant viene metabolizzato dal fegato. Si prevede che i pazienti con funzionalità epatica compromessa presentino un'esposizione maggiore a camizestrant. Come misura precauzionale, l'uso di camizestrant in pazienti con compromissione epatica moderata e severa deve essere evitato. I pazienti con compromissione epatica lieve possono assumere camizestrant. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di camizestrant per pazienti affetti da compromissione epatica lieve (criteri NCI) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Camizestrant è un inibitore reversibile di CYP3A4/5 e CYP2B6 e provoca l'inibizione dei seguenti trasportatori di farmaci: la glicoproteina P (P-gp), la proteina di resistenza del carcinoma mammario

(BCRP) e il polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1). Camizestrant è un potente inibitore irreversibile, tempo-dipendente, di CYP2C9 e CYP2C19. Camizestrant è un substrato di CYP3A4/5 e di P-gp.

Effetti di altri medicinali su camizestrant

Induttori di CYP3A4/5

Si prevede che l'esposizione a camizestrant diminuisca in caso di somministrazione concomitante con induttori moderati e potenti del CYP3A4/5. A livello clinico, una singola dose da 75 mg di camizestrant somministrata per via orale in concomitanza con dosi ripetute di carbamazepina, un forte induttore del CYP3A4/5, ha determinato rapporti tra le medie geometriche della C_{max} e dell'AUC di camizestrant pari rispettivamente a 0,41 [IC al 90%: 0,37-0,46] e 0,29 [IC al 90%: 0,28-0,32]. La co-somministrazione di camizestrant e un forte induttore di CYP3A4/5 (inclusi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: carbamazepina, fenitoina, rifampicina ed iperico (noto anche come erba di San Giovanni)) deve essere evitata. Deve essere preso in considerazione un medicinale alternativo con nessun potenziale o con un potenziale debole di induzione di CYP3A4/5.

In caso di somministrazione concomitante di camizestrant in associazione a ribociclib, più un induttore moderato di CYP3A4/5 (inclusi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: ad esempio, bosentan, nafcillina, modafinil e fenobarbital), non è necessario alcun aggiustamento della dose di camizestrant. In caso di somministrazione concomitante di camizestrant in associazione ad abemaciclib o palbociclib, l'uso di tali induttori moderati del CYP3A4/5 deve essere evitato passando a un farmaco concomitante alternativo (vedere paragrafo 5.2).

Inibitori di CYP3A4/5

In uno studio clinico, l'uso concomitante di itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4/5, ha determinato un aumento della media geometrica della C_{max} e dell'AUC_{inf} di camizestrant pari rispettivamente a 1,37 volte e 1,90 volte. Camizestrant in associazione a ribociclib deve essere evitato in pazienti che assumono forti inibitori di CYP3A4/5. Inoltre, occorre prestare attenzione quando si combinano camizestrant e ribociclib in associazione a inibitori deboli (ad esempio, clorzoxazone e fosaprepitant) e moderati (ad esempio, aprepitant e diltiazem) di CYP3A4/5.

Effetti di camizestrant su altri medicinali

Substrati di CYP2C9 e CYP2C19

I dati *in vitro* in combinazione con modelli meccanicistici statici mostrano che camizestrant è un potente inibitore irreversibile, tempo-dipendente sia di CYP2C9 sia di CYP2C19. Ciò significa che l'inibizione è irreversibile e che, per ripristinare l'attività enzimatica, è necessaria una nuova sintesi degli enzimi. Pertanto, si prevede che camizestrant aumenti i livelli di esposizione dei medicinali che sono substrati di CYP2C9 e/o CYP2C19. Non sono disponibili dati clinici *in vivo*. I medicinali che sono substrati sensibili (inclusi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: clobazam, omeprazolo, pantoprazolo e proguanil) o substrati di CYP2C9 e/o CYP2C19 con indice terapeutico ristretto (inclusi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: fenitoina e warfarin) devono essere interrotti almeno 2 settimane prima della prima dose di Etcamah e non utilizzati per almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di Etcamah.

La somministrazione concomitante di camizestrant e substrati moderatamente sensibili di CYP2C9 (inclusi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: flurbiprofene, siponimod e glibenclamide) e/o CYP2C19 (compresi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: esomeprazolo, voriconazolo e lansoprazolo) può essere consentita con cautela; tuttavia, se possibile, devono essere presi in considerazione medicinali alternativi.

Substrati di CYP3A4/5

In uno studio clinico, l'uso concomitante di camizestrant ha aumentato rispettivamente di 1,50 volte e di 1,99 volte la media geometrica della C_{max} e dell'AUC di midazolam, un substrato sensibile di CYP3A4/5; pertanto, camizestrant è un debole inibitore del CYP3A4/5. Camizestrant deve essere usato con cautela quando somministrato in concomitanza con substrati sensibili di CYP3A4/5 (inclusi,

a titolo esemplificativo ma non esaustivo: budesonide, buspirone, dronedarone, ivabradina, lurasidone, midazolam, quetiapina, sildenafil e simvastatina). I substrati di CYP3A4/5 con indice terapeutico ristretto (ad esempio alfentanil e fentanil) possono richiedere un aggiustamento della dose e devono essere monitorati attentamente.

Substrati sensibili di OATP1B1

I dati *in vitro* indicano che camizestrant è un inibitore dell'OATP1B1. Pertanto, camizestrant può aumentare i livelli di esposizione dei medicinali che sono substrati dell'OATP1B1, inclusi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, glibenclamide e lovastatina. Non sono disponibili dati clinici *in vivo*. I medicinali con un indice terapeutico ristretto e che sono substrati sensibili dell'OATP1B1 devono essere evitati. L'uso di medicinali che sono substrati sensibili dell'OATP1B1 è consentito, ma richiedono cautela e uno stretto monitoraggio dei pazienti per possibili interazioni farmacologiche.

Substrati sensibili della BCRP

I dati *in vitro* mostrano che camizestrant è un inibitore della BCRP. Pertanto, camizestrant può aumentare i livelli di esposizione dei medicinali che sono substrati della BCRP. Non sono disponibili dati clinici *in vivo*. I medicinali che sono substrati sensibili della BCRP, ad esempio rosuvastatina, sulfasalazina e sofosbuvir, sono consentiti ma richiedono cautela e uno stretto monitoraggio dei pazienti per possibili interazioni farmacologiche. I medicinali che hanno un indice terapeutico ristretto e sono substrati sensibili della BCRP devono essere evitati.

Substrati sensibili della P-gp

I dati *in vitro* mostrano che camizestrant è un inibitore della P-gp. Pertanto, camizestrant può aumentare i livelli di esposizione dei medicinali che sono substrati della P-gp, inclusi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, edoxaban, digossina, fexofenadina e dabigatran etexilato. Non sono disponibili dati clinici *in vivo*. I medicinali che hanno un indice terapeutico ristretto e sono substrati sensibili della P-gp devono essere evitati. I medicinali che sono substrati sensibili della P-gp sono consentiti, ma richiedono cautela e uno stretto monitoraggio dei pazienti per possibili interazioni farmacologiche.

Substrati sensibili di CYP2B6

I dati *in vitro* mostrano che camizestrant è un inibitore del citocromo P450 2B6 (CYP2B6). Pertanto, camizestrant può aumentare i livelli di esposizione dei medicinali che sono substrati di CYP2B6. Non sono disponibili dati clinici *in vivo*. Quei medicinali che sono substrati sensibili di CYP2B6 inclusi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: bupropione, nevirapina, ketamina e ciclofosfamida devono essere evitati. Tutti gli altri substrati di CYP2B6 sono consentiti ma richiedono cautela e uno stretto monitoraggio dei pazienti per possibili interazioni farmacologiche.

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

Camizestrant in associazione a ribociclib è stato studiato clinicamente, ed è stato osservato un caso non fatale di torsioni di punta in un paziente con bradicardia e prolungamento dell'intervallo QTc in trattamento con camizestrant in associazione a ribociclib. Si raccomanda di monitorare clinicamente i pazienti e di aggiustare le dosi come specificato nel RCP approvato di ribociclib. La somministrazione concomitante di altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT e/o presentare un rischio noto di torsioni di punta (ad esempio ciprofloxacina, levofloxacina, ondansetron, escitalopram, venlafaxina, fluconazolo, cloroquina, alofantrina, claritromicina, azitromicina, aloperidolo, metadone, moxifloxacina, bepridil e pimozide) deve essere evitata. Se non è possibile evitare l'uso concomitante, monitorare gli ECG come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Sulla base del suo meccanismo di azione e dei dati preclinici, camizestrant può essere pericoloso per il feto se somministrato a una donna incinta. Alle donne in età fertile deve essere indicato di evitare una gravidanza durante il trattamento con camizestrant. Prima di iniziare il trattamento in donne in età

fertile, deve essere eseguito un test di gravidanza e confermato negativo, e si deve considerare di ripeterlo durante l'intero corso di trattamento.

Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile e gli uomini con partner femminili in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con camizestrant e per i seguenti periodi dopo il completamento del trattamento con camizestrant: almeno 4 settimane per le donne e 1 settimana per gli uomini.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di camizestrant in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva, incluse letalità embrionale e distocia (vedere paragrafo 5.3). In base ai dati sugli animali e al suo meccanismo d'azione, camizestrant non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con camizestrant.

Allattamento

Non è noto se camizestrant e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. In base ai dati sugli animali (vedere paragrafo 5.3), il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto prima del trattamento con camizestrant e non deve essere ripreso prima che siano trascorse 4 settimane dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non vi sono dati sull'effetto di camizestrant sulla fertilità umana. I risultati di studi sugli animali hanno dimostrato che camizestrant ha marcati effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili in topi, ratti e cani nonché effetti funzionali sulla fertilità femminile e maschile nei ratti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6 ha una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, in quanto l'associazione può causare stanchezza e capogiri (vedere paragrafo 4.8). Etcamah, può causare disturbi visivi transitori nella visione periferica, che consistono principalmente nella fotopsia, che non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare. Tuttavia, i pazienti che manifestano questi sintomi devono essere avvisati di prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sintesi del profilo di sicurezza di Etcamah si basa sui dati aggregati di 263 pazienti che hanno ricevuto Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6 negli studi di fase III (SERENA-6) e di fase I (SERENA-1).

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 15\%$) per Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6 sono state neutropenia (59,7%), disturbi visivi (40,7%), infezioni (38,4%), diarrea (21,3%), nausea (21,3%), anemia (21,3%), stanchezza (20,5%), bradicardia (19,8%) e leucopenia (15,6%). Tra queste, le reazioni avverse al farmaco (*Adverse Drug Reactions*, ADRs) identificate per Etcamah sono state disturbi visivi (40,7%) e bradicardia (19,8%).

Le reazioni avverse comuni di Grado 3 o 4 ($\geq 2\%$) per Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6 sono state neutropenia (46,4%), leucopenia (9,1%), anemia (3,4%), infezioni (3,4%) e alanina aminotransferasi aumentata (2,3%).

Le reazioni avverse gravi comuni ($\geq 1\%$) segnalate in pazienti trattati con Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6 includevano infezioni (3,4%) e piressia (1,1%).

Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento con Etcamah in pazienti trattati con Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6 sono state neutropenia (0,4%) e prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (0,4%).

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 2\%$) che hanno portato a una modifica della dose di Etcamah in pazienti trattati con Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6 sono state infezioni (6,8%), neutropenia (6,5%), bradicardia (4,2%), prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (3,4%), diarrea (2,3%), vomito (2,3%) e disturbi visivi (2,3%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco identificate per Etcamah nell'associazione di Etcamah e inibitori di CDK4/6 sono disturbi visivi e bradicardia. Nella Tabella 2 sono inoltre riportate le reazioni avverse e la relativa incidenza, identificate per l'associazione di Etcamah e inibitori di CDK4/6 nel pool di dati di Etcamah in associazione a inibitori di CDK4/6 (n = 263).

Nello studio SERENA-6, la durata mediana dell'esposizione a Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6 è stata di 15,54 mesi e quella a un inibitore dell'aromatasi (AI) in associazione a un inibitore di CDK4/6 è stata di 7,36 mesi.

Le frequenze delle reazioni avverse negli studi clinici si basano su frequenze di eventi avversi per tutte le cause, in cui una percentuale degli eventi per una reazione avversa può avere cause diverse dal farmaco, come la malattia, altri farmaci o cause non correlate.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e per frequenza discendente del termine di gruppo MedDRA. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto rara ($< 1/10\,000$) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 Reazioni avverse al farmaco riportate per Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6 (n = 263) ^a

SOC MedDRA	Termine MedDRA	Tutti i gradi categoria	Grado 3 o 4 categoria
Infezioni ed infestazioni	Infezioni ^{d,e,f,g}	Molto comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia ^{e,f,g,h}	Molto comune	Molto comune
	Anemia ^{e,f,g,i}	Molto comune	Comune
	Leucopenia ^{e,f,g,j}	Molto comune	Comune
	Trombocitopenia ^{e,f,g,k}	Molto comune	Comune
	Linfopenia ^{f,g}	Comune	Non comune
	Neutropenia febbrile ^{e,f,g}	Non comune	Non comune

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto ^{e,f,g}	Comune	Non comune
	Ipokaliemia ^g	Comune	Comune
	Ipofosfatemia ^g	Comune	Non comune
	Ipocalcemia ^g	Comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro ^{f,g}	Molto comune	Non comune
	Cefalea ^{f,g}	Molto comune	Non comune
	Disgeusia ^{e,f}	Comune	Non comune
	Sincope ^g	Comune	Non comune
Patologie dell'occhio	Disturbi visivi ^b	Molto comune	Non comune
	Occhio secco ^{e,g}	Molto comune	-
Patologie cardiache	Bradycardia ^c	Molto comune	-
	Torsioni di punta ^g	Non comune	Non comune
Patologie vascolari	Trombosi venosa profonda ^{e,f}	Comune	Non comune
	Embolia ^e	Non comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse ^g	Molto comune	-
	Dispnea ^g	Comune	Non comune
	Embolia polmonare ^{e,f}	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{e,f,g}	Molto comune	Comune
	Nausea ^{e,f,g}	Molto comune	Non comune
	Vomito ^{e,f,g}	Molto comune	Non comune
	Stipsi ^g	Comune	-
	Dolore addominale ^g	Comune	Comune
	Stomatite ^{e,f,g}	Comune	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito ^{f,g}	Comune	-
	Alopecia ^{e,f,g}	Comune	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale ^g	Molto comune	Comune
	Stanchezza ^{e,f,g}	Molto comune	Comune

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia ^{e,g}	Molto comune	Non comune
	Piressia ^{e,f,g}	Comune	Non comune
Esami diagnostici	Aspartato aminotransferasi aumentata ^{e,f,g}	Comune	Non comune
	Alanina aminotransferasi aumentata ^{e,f,g}	Comune	Comune
	Creatinina ematica aumentata ^{e,g}	Comune	-
	QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Comune	Comune

- a. Classificato in base ai Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE), versione 5.0 del *National Cancer Institute*.
- b. Gli effetti visivi includono fotopsia, visione offuscata, compromissione della visione, diplopia e fotofobia appartenenti al SOC MedDRA patologie dell'occhio, nonché perseverazione visiva appartenente al SOC MedDRA patologie del sistema nervoso. Oltre a camizestrant, la visione offuscata è una ADR per palbociclib mentre la fotopsia è una ADR per abemaciclib.
- c. La bradicardia include bradicardia e bradicardia sinusale.
- d. Tutti i PT ai sensi del SOC Infezioni ed infestazioni.
- e. ADR per l'associazione di camizestrant e palbociclib.
- f. ADR per l'associazione di camizestrant e abemaciclib.
- g. ADR per l'associazione di camizestrant e ribociclib.
- h. La neutropenia include neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.
- i. L'anemia include anemia, anemia macrocitica e anemia da carenza di ferro.
- j. La leucopenia include leucopenia e conta leucocitaria diminuita.
- k. La trombocitopenia include trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Bradicardia

Del 19,8% dei pazienti con bradicardia segnalati, l'85% dei pazienti presentava bradicardia riportata come Grado 1 CTCAE asintomatica, mentre il restante 15% presentava reazioni avverse di Grado 2. La bradicardia ha mostrato un esordio dipendente dal tempo, con una graduale diminuzione della frequenza cardiaca che raggiunge un valore minimo (nadir) stabile a circa 14 giorni, e che, generalmente, si risolve dopo l'interruzione della terapia con un decorso temporale analogo.

La bradicardia in presenza di prolungamento dell'intervallo QTc indotto dal farmaco può aumentare il rischio di aritmia. Il prolungamento dell'intervallo QTc è stato segnalato come reazione avversa in 18 pazienti (6,8%) trattati con Etcamah in associazione a inibitori di CDK4/6 (vedere Tabella 2). Di questi, 14 casi sono stati classificati come di Grado 1 o Grado 2; 3 casi come di Grado 3 e un caso di torsioni di punta (Grado 4) è stato osservato in un paziente con bradicardia e prolungamento dell'intervallo QTc in trattamento con camizestrant in associazione a ribociclib in uno studio di fase 1. Gli eventi di grado 3 e 4 si sono verificati in associazione a ribociclib. Si raccomanda un monitoraggio addizionale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Disturbi visivi

Del 40,7% dei pazienti che hanno riferito disturbi visivi, la maggior parte (92,5%) ha manifestato reazioni avverse di grado 1 secondo la classificazione CTCAE, mentre il 6,5% ha manifestato reazioni avverse di grado 2 secondo CTCAE, e nello 0,9% dei pazienti si è verificata una reazione avversa di grado 3 secondo CTCAE (fotopsia). Il disturbo visivo più comune è stato la fotopsia (24,0%). Il tempo

mediano all'insorgenza del primo disturbo visivo è stato di 9 giorni. Le ADR dei disturbi visivi sono state tipicamente intermittenti, di breve durata e non continue nell'arco della giornata. Secondo quanto segnalato, i disturbi visivi non sono peggiorati nel tempo nei pazienti. L'esame oftalmologico dei pazienti che hanno riferito disturbi visivi non ha mostrato alcuna evidenza di alterazioni strutturali a carico dell'occhio né cambiamenti clinicamente significativi dell'acuità visiva attribuibili a Etcamah (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Attualmente non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio con Etcamah. Negli studi clinici di fase I, in cui i pazienti hanno ricevuto una dose giornaliera in monoterapia fino a 450 mg, non è stata raggiunta alcuna dose massima tollerata (*Maximum Tolerated Dose*, MTD). Il profilo di sicurezza dei pazienti trattati con dosi di 150 mg di Etcamah una volta al giorno è stato coerente con il profilo di sicurezza stabilito di Etcamah alla dose raccomandata di 75 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.8). In caso di sospetto sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati sintomaticamente, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia endocrina, antiestrogeni, codice ATC: L02BA05

Meccanismo d'azione

Camizestrant è un degradatore selettivo del recettore degli estrogeni (*Selective oEstrogen Receptor Degradar*, SERD) e un antagonista del recettore degli estrogeni (ER) orale.

Camizestrant si lega al dominio di legame del ligando di ER α , antagonizzando l'attività di ER α codificato sia da *ESR1* wild-type sia da *ESR1* mutato, e inducendo la degradazione proteasoma-dipendente di ER α , senza attività agonista su ER α .

Elettrofisiologia cardiaca

L'analisi dell'esposizione-risposta relativa al potenziale prolungamento dell'intervallo QTcI di camizestrant in monoterapia somministrato a dosi giornaliere comprese tra 75 mg e 300 mg è stata valutata in 30 pazienti. Il prolungamento medio dell'intervallo QTcI correlato al farmaco previsto era di 2,99 ms (IC al 95%: (-0,75; 6,73)) alla C_{max} media allo stato stazionario, con un limite superiore di 6,09 ms (IC al 90%) dopo 75 mg di camizestrant al giorno. Alla dose raccomandata di 75 mg di camizestrant, non è stato osservato un aumento medio dell'intervallo QTcI > 10 ms.

Efficacia clinica

Carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico ER-positivo, HER2-negativo

SERENA-6

Lo studio SERENA-6 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, basato sul monitoraggio del DNA tumorale circolante (ctDNA), per valutare l'efficacia e la sicurezza del passaggio a Etcamah più un inibitore di CDK4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib) rispetto al proseguimento dell'AI (letrozolo o anastrozolo) più un inibitore di CDK4/6 in pazienti adulti di sesso femminile in

pre/peri/postmenopausa e di sesso maschile, con carcinoma mammario ER-positivo/HER2-negativo, localmente avanzato o metastatico, con mutazione di *ESR1* rilevabile valutata mediante test del ctDNA, in assenza di progressione di malattia durante il trattamento di prima linea con un inibitore dell'aromatasi (AI) associato a un inibitore di CDK4/6. Tutti i pazienti dovevano essere in trattamento al momento dell'arruolamento e aver ricevuto ≥ 6 mesi di trattamento con AI più un inibitore di CDK4/6 come trattamento iniziale a base endocrina, senza evidenza di progressione di malattia secondo la valutazione dello sperimentatore. I pazienti potevano aver ricevuto una precedente linea di chemioterapia prima dell'inizio del trattamento con AI più un inibitore di CDK4/6. Sono stati esclusi pazienti con ECOG > 1 , presenza di malattia metastatica viscerale sintomatica diffusa, progressione precoce durante il trattamento con inibitore di CDK4/6, comorbidità cardiaca severa e non controllata, insufficienza epatica severa e/o prolungamento dell'intervallo QTc (definito come > 480 ms per l'associazione con palbociclib o abemaciclib; o ≥ 450 ms per l'associazione con ribociclib). Lo stato mutazionale di *ESR1* è stato determinato prospetticamente mediante test del DNA tumorale circolante (ctDNA) derivato dal plasma utilizzando il test Guardant 360 CDx. Le mutazioni di *ESR1* che causano le sostituzioni aminoacidiche qui indicate erano idonee per l'inclusione: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Sulla base dei risultati del test Guardant 360, le alterazioni di *ESR1* più comuni erano le varianti a livello degli amminoacidi D538G, Y537S e Y537N, rilevate rispettivamente nel 44,6%, 38,9% e 18,5% dei pazienti con una mutazione di *ESR1* idonea.

Un totale di 315 pazienti è stato randomizzato 1:1 a ricevere Etcamah (n = 157, 75 mg una volta al giorno) più un inibitore di CDK4/6 e un placebo di AI o a continuare con un AI più un inibitore di CDK4/6 e placebo di Etcamah (n = 158). La percentuale totale di pazienti randomizzati trattati con palbociclib è stata del 75,6%, del 14,9% con ribociclib e del 9,5% con abemaciclib. La scelta dell'inibitore di CDK4/6 e la relativa dose sono rimaste le stesse al momento della randomizzazione per entrambi i bracci. La randomizzazione è stata stratificata in base alla sede della malattia (malattia viscerale rispetto a malattia non viscerale), al rilevamento della mutazione di *ESR1* (al primo test del ctDNA rispetto a successivi test), al tempo dall'inizio della terapia con AI più inibitore di CDK4/6 alla randomizzazione (< 18 mesi rispetto a ≥ 18 mesi) e al tipo di inibitore di CDK4/6 (palbociclib rispetto a ribociclib rispetto ad abemaciclib). Le pazienti di sesso femminile in pre/perimenopausa e i pazienti di sesso maschile che assumevano in concomitanza un agonista dell'LHRH, hanno continuato a riceverlo dopo la randomizzazione. Il trattamento con Etcamah è proseguito fino al verificarsi di progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario è stato la sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS) valutata dallo sperimentatore secondo i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) v1.1. Gli endpoint secondari chiave sono stati il tempo dalla randomizzazione alla seconda progressione o al decesso (PFS2) e la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS).

I dati demografici e le caratteristiche basali erano ben bilanciati tra i bracci di trattamento. In 315 pazienti: età mediana 61,0 anni (intervallo 29,0-89,0 anni e il 36,8% aveva più di 65 anni); sesso femminile (99,0%); sesso maschile (1,0%); bianchi (63,2%), asiatici (23,2%), neri (1,9%) e altre etnie (1,0%). *Performance status* 0 (65,1%) o 1 (33,0%), secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG); il 79,4% era di sesso femminile in postmenopausa e il 20,6% era di sesso femminile in pre/perimenopausa o di sesso maschile.

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 3 e nella Figura 1.

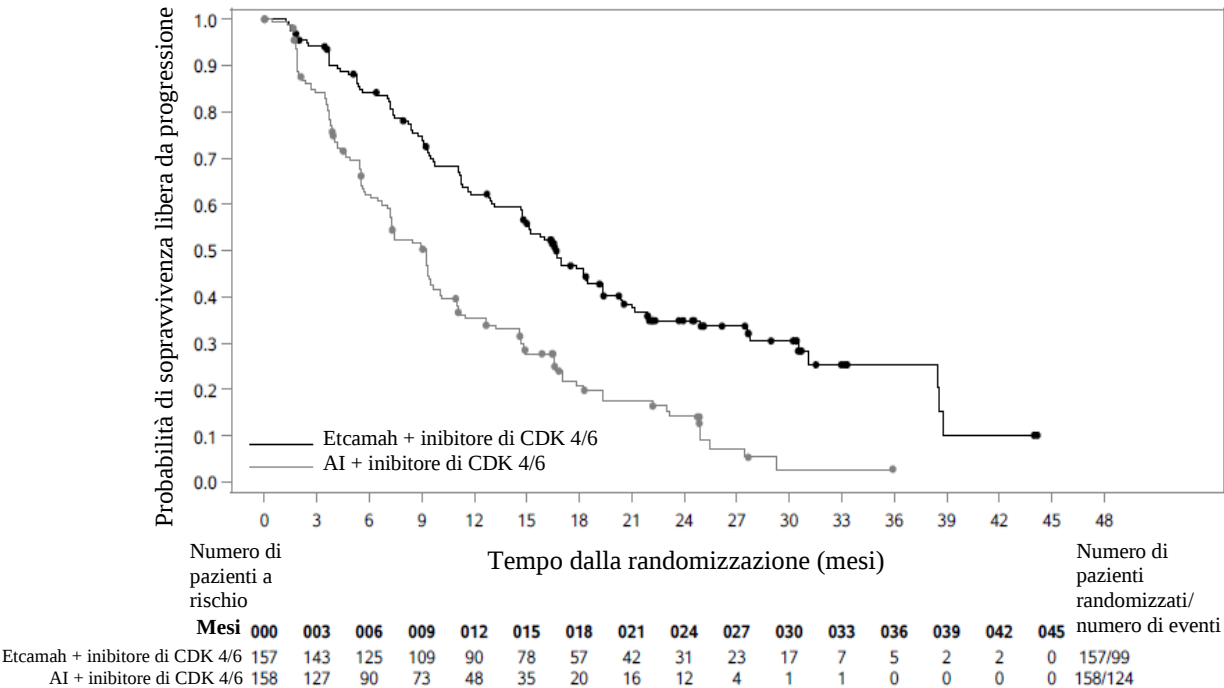
Tabella 3 Risultati di efficacia nello studio SERENA-6 (DCO3: 02 gennaio 2026)

	Etcamah più un inibitore di CDK4/6 (n = 157)	AI più un inibitore di CDK4/6 (n = 158)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) in base alla valutazione dello sperimentatore		
Numero di eventi ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Mesi mediani^b (IC al 95%)	16,76 (14,72-19,35)	9,23 (7,23-9,66)

	Etcamah più un inibitore di CDK4/6 (n = 157)	AI più un inibitore di CDK4/6 (n = 158)
<i>Hazard ratio</i> ^c (IC al 95%)	0,45 (0,34-0,59)	
<i>p-value</i> ^d	< 0,00001	
Sopravvivenza globale (OS) (maturità del 30%)		
Numero di eventi (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Mesi mediani ^b (IC al 95%)	41,20 (35,48-NC)	40,21 (36,50-43,27)
<i>Hazard ratio</i> ^c	0,87 (0,57-1,30)	

- a. Include gli eventi di progressione che si verificano entro 2 visite dall'ultima valutazione valutabile.
b. Il calcolo si basa sul metodo di Kaplan-Meier.
c. Un *hazard ratio* (HR) < 1 favorisce il braccio di trattamento con Etcamah più inibitore di CDK4/6.
d. *p-value* < 0,00001 raggiunto a DCO1 (28 novembre 2024).

Figura 1 Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione in base alla valutazione dello sperimentatore nello studio SERENA-6



Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con Etcamah in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma mammario (vedere paragrafo 4.4 per le informazioni sull’uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di camizestrant sono stati caratterizzati in volontari sani e in pazienti con carcinoma mammario. In base all’analisi farmacocinetica di popolazione, la farmacocinetica di camizestrant alla dose di 75 mg è caratterizzata da una *clearance* plasmatica apparente di 69,1 L/h, un volume di distribuzione apparente (*V_{ss}/F*) allo stato stazionario di 26,97 L/kg e un’emivita terminale di circa 23 ore. La biodisponibilità orale della dose di camizestrant da 75 mg è del 43% e lo stato stazionario viene raggiunto entro il Giorno 5 dopo la somministrazione una volta al giorno.

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, camizestrant viene assorbito con concentrazioni plasmatiche di picco mediane raggiunte tra circa 2 e 4 ore dopo la somministrazione.

Effetto del cibo

Esposizioni simili sono state osservate dopo la somministrazione con un pasto ad alto contenuto di grassi o dopo digiuno notturno, a conferma del fatto che camizestrant può essere assunto indipendentemente dall'assunzione di cibo. Dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, i rapporti della media geometrica della C_{max} e dell'AUC (IC al 90%) in condizioni di alimentazione rispetto al digiuno erano pari al 106,2% (IC al 90%: 94,3%-119,7%) e al 109,8% (IC al 90%: 104,4%-115,5%), rispettivamente.

Distribuzione

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, camizestrant è distribuito nei tessuti con un volume di distribuzione periferico apparente di 8,69 L/kg. Il volume apparente di distribuzione di camizestrant allo stato stazionario è 26,97 L/kg.

Il legame alle proteine plasmatiche di camizestrant è del 75,3% (24,7% libero). Non vi è alcuna evidenza di legame alle proteine plasmatiche dipendente dalla concentrazione. Il rapporto sangue/plasma era 0,99.

Biotrasformazione

I risultati sul metabolismo ottenuti da studi *in vitro* sugli epatociti indicano che camizestrant subisce diverse reazioni di ossidazione, oltre alla N-glucuronidazione diretta, ed è metabolizzato principalmente da CYP3A4/5 e UGT1A4. I metaboliti umani di camizestrant sono stati rilevati e quantificati in campioni farmacocinetici di volontari sani di sesso femminile che ricevevano una singola dose orale di 75 mg di camizestrant marcato con carbonio-14 ([¹⁴C]-camizestrant) (0,67 MBq). Le principali sostanze circolanti correlate al farmaco erano il coniugato N-glucuronide di camizestrant, l'N-glucuronide del metabolita acido e camizestrant, che rappresentavano il 20,1%, 11,2% e 13,6% della radioattività circolante nel plasma. Gli altri otto metaboliti minori presenti nel plasma, ciascuno dei quali aveva un'abbondanza relativa inferiore al 10% del totale dei composti correlati al farmaco presenti nel plasma, erano metaboliti ossidativi o glucuronidi di metaboliti ossidativi. Non sono stati identificati metaboliti attivi.

In vitro: camizestrant non inibisce il CYP1A2, il CYP2A6, il CYP2C8, il CYP2C9, il CYP2C19 o il CYP2E1 ed è un inibitore debole (IC₅₀ > 100 µM) dell'UGT1A1 e dell'UGT2B7. Camizestrant non provoca un'inibizione tempo-dipendente del CYP1A2, del CYP2D6 e del CYP3A4/5. Camizestrant ha un basso potenziale di induzione di CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5. Per quanto riguarda i trasportatori di farmaci, camizestrant non inibisce OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 e MATE2K e non è un substrato di BCRP, OATP1B1 o OATP1B3.

Eliminazione

A seguito di una singola somministrazione orale di 75 mg di [¹⁴C]-camizestrant, in media l'82% della radioattività somministrata è stata recuperata nelle urine e nelle feci. La maggior parte della radioattività totale (65,1%) è stata recuperata nelle feci, indicando che l'escrezione fecale rappresenta la principale via di eliminazione a seguito di somministrazione orale; il 16,8% della radioattività totale è stato recuperato nelle urine.

Linearità/non linearità

L'AUC e la C_{max} di camizestrant hanno mostrato un aumento superiore rispetto a quello proporzionale alla dose nell'intervallo di dose da 25 a 450 mg.

Popolazioni speciali

Effetto di età, sesso, etnia e peso

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione ($n = 756$), non sono state identificate relazioni clinicamente significative tra l'esposizione allo stato stazionario prevista dal modello, l'area sotto la curva allo stato stazionario (AUC_{ss}) e le seguenti covariate: età mediana al basale di 61 anni (da 29 a 89 anni) e gruppi etnici. L'analisi farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che il peso corporeo mediano al basale era pari a 69,9 kg (da 34,2 a 150 kg) e che questo influiva sul volume di distribuzione apparente (V_2/F), ma tale dato non era clinicamente rilevante; inoltre, non ha influito in modo significativo sulla clearance corporea totale apparente (CL/F) né sull' AUC_{ss} . Non sono necessari aggiustamenti della dose di camizestrant in base a età, sesso, etnia o peso corporeo.

Compromissione renale

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha utilizzato la clearance continua della creatinina. La clearance della creatinina (*Creatinine Clearance*, CrCL) al basale è stata calcolata utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault per valutare l'effetto della funzione renale sulla farmacocinetica (PK) di camizestrant; la CrCL mediana era di 86,2 mL/min (intervallo 22,8-303 mL/min). L'analisi non ha mostrato alcun impatto clinicamente significativo della compromissione renale lieve e moderata al basale sulla PK di camizestrant, indicando che non è necessario alcun aggiustamento della dose per pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Il numero di pazienti con compromissione renale severa era limitato, e nessun paziente in dialisi o con CrCL < 15 mL/min è stato incluso negli studi clinici con camizestrant. Pertanto, una dose appropriata di camizestrant non è stata stabilita per i pazienti con compromissione renale severa e per i pazienti in dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

In base a uno studio farmacocinetico condotto su pazienti dopo somministrazione di una singola dose da 75 mg, la media geometrica dell'esposizione a camizestrant C_{max} e AUC_{0-INF} in pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) è stata rispettivamente di 2,4 volte e 2,7 volte superiore rispetto a quella di pazienti con funzionalità epatica normale. La media geometrica dell'esposizione a camizestrant (C_{max} e AUC_{0-INF}) in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) è stata rispettivamente di 3,1 volte e 3,8 volte superiore rispetto a quella di pazienti con funzionalità epatica normale.

L'esposizione a camizestrant aumenta in misura più che proporzionale alla dose e cresce nel tempo fino al raggiungimento dello stato stazionario. Non è noto l'incremento dell'esposizione a camizestrant dal momento della somministrazione di una singola dose fino al raggiungimento dello stato stazionario nei soggetti con compromissione epatica (Child-Pugh). La modellizzazione della farmacocinetica di popolazione non ha indicato la compromissione epatica lieve (NCI) come covariata significativa per l'esposizione a camizestrant. Come misura precauzionale, l'uso di camizestrant deve essere evitato nei soggetti con compromissione epatica moderata e severa. I pazienti con compromissione epatica lieve possono assumere camizestrant.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità non clinica/a dosi ripetute

Negli studi di tossicità a dosi ripetute condotti su topi, ratti e cani, l'apparato riproduttivo è stato identificato come organo bersaglio, con reperti istopatologici osservati a livelli di esposizione significativamente inferiori (nelle femmine) o pari a circa 2 volte (nei maschi) rispetto all'esposizione umana alla dose massima raccomandata per l'uomo (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD). Sono stati osservati reperti correlati nelle ghiandole surrenali (ratti e topi) e nell'ipofisi (topi). I reperti sono stati attribuiti a un meccanismo ormonale, sulla base dell'azione farmacologica di camizestrant, e pertanto non sono considerati rilevanti per le donne in postmenopausa, né per le donne in pre- o in

peri-menopausa, o per gli uomini trattati con un agonista dell'LHRH. I reperti relativi all'apparato riproduttivo maschile, di rilevanza clinica, sono descritti nella sezione relativa alla fertilità.

Nei ratti e/o nei topi sono stati osservati aggregati di macrofagi (nei polmoni, nella milza, nel timo e nei linfonodi mesenterici) e vacuolizzazione (nell'epitelio biliare epatico). Questo effetto, confermato come fosfolipidosi polmonare nei ratti, si è rivelato reversibile dopo un mese di somministrazione, ma è stato considerato avverso nelle femmine di ratto nello studio di 6 mesi a un'esposizione plasmatica totale (AUC) pari a circa 60 volte l'esposizione umana alla MRHD.

Negli studi meccanicistici, camizestrant ha causato una disfunzione delle cellule bipolari dei bastoncelli nella retina dei ratti a livelli di esposizione clinicamente rilevanti (circa 5 volte l'esposizione umana alla MRHD). Gli effetti sulla retina nei ratti sono stati reversibili e coerenti con i disturbi visivi transitori osservati negli esseri umani.

Sono stati osservati, e confermati da studi meccanicistici, effetti cardiovascolari in diverse specie (cioè gatti e ratti). Una riduzione della frequenza cardiaca, correlata a una riduzione della corrente pacemaker del nodo senoatriale attraverso i canali ionici HCN4 è stata osservata negli animali, e confermata clinicamente (vedere paragrafo 4.4). Nei cani e nei ratti, ulteriori effetti funzionali cardiovascolari a insorgenza ritardata hanno incluso diminuzioni dose e tempo-dipendenti della pressione arteriosa diastolica, dell'intervallo QA e dell'intervallo PR, con aumenti della pressione differenziale, degli intervalli QT/QTc e dei parametri ventricolari sinistri (dP/dt+ e dP/dt-). Nei cani, il prolungamento dell'intervallo QTc è persistito per almeno 3 giorni e fino a 4 settimane. Il prolungamento dell'intervallo QTc era di eziologia sconosciuta, indipendente dalla frequenza cardiaca e non correlato all'inibizione di hERG ed è stato osservato a concentrazioni plasmatiche massime della frazione libera ≥ 4 volte superiori a quelle osservate alla dose massima raccomandata nell'uomo. Sono stati osservati ulteriori complessi atriali prematuri in un cane in uno studio di telemetria e in un cane nello studio di tossicologia, a livelli plasmatici massimi di farmaco libero pari rispettivamente a 12 e 33 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. È stata osservata cardiomiopatia in ratti femmina in seguito a somministrazione per 6 mesi a esposizioni plasmatiche totali ≥ 11 volte superiori all'AUC osservata nell'uomo alla dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD).

Nei cani, la somministrazione combinata di camizestrant e atropina ha determinato un aumento significativo dell'esposizione plasmatica e cerebrale all'atropina, che si ritiene sia dovuto all'inibizione del metabolismo dell'atropina e che, pertanto, sia probabilmente specifico dei cani.

Mutagenesi e cancerogenicità

Camizestrant ha dato esito negativo nei test di Ames e del micronucleo *in vitro*, nonché nello studio sul micronucleo *in vivo*. I risultati osservati a livello ovarico negli studi di esposizione cronica a dosi ripetute hanno evidenziato iperplasia a livelli di esposizione plasmatica totale (AUC) ≥ 2 volte (cellule della granulosa del ratto) e 52 volte (cellule dello stroma del cordone sessuale del cane) rispetto all'esposizione umana alla MRHD e tumori benigni a cellule della granulosa a esposizioni plasmatiche totali (AUC) di circa 60 volte (ratti) e 3,5 volte (cani) rispetto all'esposizione umana alla MRHD. È stato osservato un adenoma a cellule interstiziali (di Leydig) nel testicolo di un singolo cane a 13 volte l'esposizione umana alla MRHD. I risultati sono considerati di natura ormonale, basati sull'azione farmacologica di camizestrant, e pertanto non rilevanti per le donne in postmenopausa, per quelle in premenopausa o in perimenopausa, né per gli uomini trattati con un agonista dell'LHRH.

Tossicità riproduttiva

Tossicità embrio-fetale/dello sviluppo

La somministrazione di camizestrant nell'ambito di uno studio modificato sullo sviluppo embrionale-fetale nei ratti ha determinato una totale assenza di impianto nelle femmine quando la somministrazione alla dose di 0,1 mg/kg/giorno è stata avviata prima dell'impianto. Quando la somministrazione è stata limitata alla fase di organogenesi, camizestrant non ha avuto alcun effetto sulla sopravvivenza o sullo sviluppo embrio-fetale, ma quando somministrato dall'impianto fino al parto e all'allattamento, camizestrant ha determinato un aumento della durata della gestazione,

distocia, compromissione della sopravvivenza e della crescita della prole. Le esposizioni materne in questo studio erano molto al di sotto dell'esposizione umana alla MRHD.

Fertilità

In uno studio sulla fertilità condotto su femmine di ratto, camizestrant ha influito negativamente sui cicli estrali, sul comportamento riproduttivo, sulla fertilità e sulla sopravvivenza embrionale precoce, che si sono completamente risolti dopo 1 mese di sospensione del trattamento. Tali effetti sono stati osservati a esposizioni materne al di sotto dell'esposizione umana alla MRHD.

Nei ratti e nei cani maschi sono risultate evidenti atrofia della ghiandola prostatica, delle vescicole seminali e dei tubuli seminiferi, dilatazione tubulare dei testicoli e alterazioni dell'epididimo (diminuzione dello sperma nei ratti e detriti cellulari nei cani), negli studi cronici a partire dalla dose più bassa, a livelli di esposizione ≥ 2 volte (ratto) o $\geq 3,5$ volte (cane) l'esposizione umana alla MRHD; tali effetti sono stati considerati clinicamente rilevanti. Nei ratti maschi, dopo 9 settimane di somministrazione, si sono riscontrati una diminuzione del numero di spermatidi e spermatozoi, un aumento della percentuale di anomalie spermatiche, una motilità spermatica ridotta e una diminuzione dei tassi di accoppiamento e di gravidanza, a indicare un effetto sulla fertilità maschile. Questi effetti sono stati osservati a un'esposizione plasmatica totale (AUC) pari a ≥ 2 volte quella osservata con una dose clinica di 75 mg, ma non è stato stabilito un livello senza effetti osservabili. In quello stesso studio, si è osservata una perdita di impianto e una diminuzione del numero di feti vivi nelle femmine non trattate accoppiate con maschi trattati, il che suggerisce una tossicità riproduttiva mediata dai maschi a un'esposizione plasmatica totale (AUC) pari a 27 volte l'esposizione umana alla MRHD. La reversibilità dei risultati di fertilità maschile non è stata valutata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa, microcristallina (tipo 102)
Fosfato di calcio dibasico
Sodio amido glicolato (tipo A)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Alcool polivinilico
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

28 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria in alluminio/alluminio.
2 blister con 14 compresse rivestite con film ciascuno.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2046/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): allo scopo di caratterizzare ulteriormente l'efficacia a lungo termine di camizestran in associazione con un inibitore di CDK4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib) per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma	31 dicembre 2028

mammario positivo al recettore degli estrogeni (ER), HER2-negativo, localmente avanzato o metastatico, al rilevamento di una mutazione di <i>ESR1</i> e in assenza di progressione di malattia durante la terapia endocrina di prima linea in associazione a un inibitore di CDK4/6, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dell'analisi finale dell'OS dello studio SERENA-6, uno studio di fase III, randomizzato in doppio cieco.	
--	--

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ETCAMAH 75 mg compresse rivestite con film
camizestrant

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di camizestrant.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film
28 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2046/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

etcamah 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ETCAMAH 75 mg compresse
camizestrant

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Etcamah 75 mg compresse rivestite con film camizestrant

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Etcamah e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Etcamah
3. Come prendere Etcamah
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Etcamah
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Etcamah e a cosa serve

Cos'è Etcamah

Etcamah contiene il principio attivo camizestrant. Camizestrant appartiene a un gruppo di medicinali chiamati degradatori selettivi del recettore degli estrogeni (*Selective oEstrogen Receptor Degradar*, SERD) e antagonisti del recettore degli estrogeni (*oEstrogen Receptor*, ER), somministrati per via orale.

A cosa serve Etcamah

Etcamah è un farmaco antitumorale utilizzato negli adulti in associazione a un altro farmaco antitumorale noto come inibitore di CDK4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib) per trattare il tumore della mammella che si è diffuso ai tessuti circostanti (localmente avanzato) o ad altre parti del corpo (metastatico). È importante leggere anche il foglio illustrativo di questi altri medicinali. Se ha qualsiasi dubbio su tali medicinali, si rivolga al medico.

Etcamah può essere utilizzato solo quando le cellule tumorali presentano sulla loro superficie recettori (bersagli) denominati recettori degli estrogeni (ER-positive) e non presentano quantità elevate di un recettore del fattore di crescita epidermico umano denominato HER2 (HER2-negative). Le cellule tumorali devono inoltre aver dimostrato la presenza di un'alterazione (mutazione) in un gene denominato "ESR1", rilevata mentre il paziente era in terapia anti-ormonale in associazione con un inibitore di CDK4/6 come primo trattamento per il tumore, in assenza di progressione della malattia. Inoltre il suo medico eseguirà un esame per assicurarsi che Etcamah sia adatto a lei.

Quando Etcamah viene utilizzato nelle donne che non hanno ancora raggiunto la menopausa (in premenopausa o perimenopausa) e negli uomini, deve essere somministrato con un agonista o antagonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (*Luteinising Hormone-Releasing*

Hormone, LHRH) (farmaci che abbassano i livelli di ormoni nel sangue, quali estrogeni, progesterone e testosterone).

Come agisce Etcamah

Il principio attivo di Etcamah, camizestrant, agisce bloccando e distruggendo direttamente i recettori degli estrogeni presenti nel tumore mammario. I recettori degli estrogeni sono proteine che possono aiutare il tumore mammario a crescere e moltiplicarsi. Bloccando e distruggendo i recettori degli estrogeni presenti nel tumore mammario, Etcamah può ridurre la crescita e la diffusione del tumore.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Etcamah

Non prenda Etcamah

- se sta allattando;
- se è allergico a camizestrant o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Etcamah

- se ha un battito cardiaco rallentato;
- se ha problemi al fegato.

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni. Questo perché non è noto in che misura agisce Etcamah o quanto sia sicuro in questa fascia di età.

Altri medicinali ed Etcamah

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Etcamah può influenzare il modo in cui funzionano altri medicinali. Inoltre, altri medicinali possono influenzare il modo in cui funziona Etcamah.

- I seguenti farmaci possono ridurre l'efficacia di Etcamah riducendo la quantità di Etcamah nel sangue:
 - carbamazepina (usato per le crisi epilettiche)
 - iperico (detto anche erba di San Giovanni, un medicinale erboristico usato per la depressione)
 - rifampicina (usato per trattare alcune infezioni)
- Fenobarbital (usato per le crisi epilettiche) e altri induttori moderati noti di CYP3A4/5 possono ridurre l'efficacia di Etcamah e devono essere usati con cautela. Se possibile, il Suo medico potrebbe prendere in considerazione farmaci alternativi.
- Etcamah può aumentare il rischio di effetti collaterali con alcuni altri farmaci aumentando la quantità di questi farmaci nel sangue. Questi comprendono:
 - omeprazolo, pantoprazolo (usati per trattare condizioni causate da un eccesso di acido gastrico)
 - warfarin (usato per trattare i coaguli di sangue)
 - fenitoina (usato per trattare le crisi epilettiche)Se sta assumendo uno qualsiasi di questi farmaci, il Suo medico interromperà il trattamento almeno 2 settimane prima della prima dose di Etcamah e non lo riavvierà fino ad almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di Etcamah.
- Lansoprazolo (usato per trattare condizioni causate da un eccesso di acido gastrico) e altri substrati noti moderatamente sensibili di CYP2C9 e/o CYP2C19 possono essere usati con cautela. Se possibile, il Suo medico potrebbe prendere in considerazione farmaci alternativi.
- Farmaci noti come substrati sensibili di CYP3A4/5, ad esempio:
 - midazolam (usato per dormire e/o alleviare l'ansia) e simvastatina (usato per abbassare il colesterolo): devono essere usati con cautela;

- alfentanil e fentanil (medicinali utilizzati per alleviare il dolore) possono richiedere aggiustamenti della dose e il Suo medico potrebbe monitorarne attentamente l'uso per possibili reazioni avverse.
- L'assunzione di Etcamah con alcuni farmaci può aumentare il rischio di alterare il ritmo cardiaco con conseguente attività elettrica anomala del cuore (prolungamento dell'intervallo QT) e torsioni di punta (attività elettrica anomala del cuore con disturbi del ritmo potenzialmente letali). Questi comprendono:
 - ciprofloxacina, levofloxacina (usate per trattare le infezioni batteriche);
 - ondansetron (usato per trattare nausea e vomito);
 - escitalopram, venlafaxina (usati per trattare la depressione);
 - fluconazolo (usato per trattare le infezioni fungine).
 - **ribociclib** (usato per il tumore della mammella in associazione a Etcamah)

Ribociclib - L'assunzione di Etcamah insieme a ribociclib è stata studiata. Il medico la monitorerà durante il trattamento con questi farmaci e potrebbe aggiustare le dosi, se necessario. Vedere il foglio illustrativo di ribociclib per maggiori informazioni.

Cosa occorre sapere sul monitoraggio durante il trattamento con Etcamah e inibitori di CDK4/6
Prima e dopo l'inizio del trattamento con Etcamah in associazione a un inibitore di CDK4/6, il medico effettuerà un controllo cardiaco tramite un elettrocardiogramma (ECG) e eseguirà esami del sangue, compreso il controllo dei livelli di elettroliti nel sangue, se necessario. Durante il trattamento, il medico continuerà a tenerla sotto controllo secondo necessità e seguirà le indicazioni relative all'inibitore CDK4/6 che sta assumendo. In caso di alterazioni del ritmo cardiaco, potrebbe essere necessario sottoporsi a ECG più frequenti.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Controllo delle nascite (contraccezione): informazioni per donne e uomini

Pazienti di sesso femminile

Se lei è una donna in età fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante l'assunzione di Etcamah e per almeno 4 settimane dopo l'ultima dose. Non usi pillole anticoncezionali. Scegli un metodo non ormonale come una spirale di rame. Chieda al suo medico informazioni sui metodi contraccettivi adatti.

Pazienti di sesso maschile

- Deve usare un preservativo durante i rapporti sessuali con una partner, anche se è incinta, mentre assume Etcamah e per almeno 1 settimana dopo aver assunto l'ultima dose.
- Anche la sua partner deve utilizzare metodi contraccettivi come la pillola anticoncezionale.
- Deve informare il suo medico se la sua partner rimane incinta.

Gravidanza

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Questo perché Etcamah può danneggiare il nascituro.
- Se rimane incinta durante il trattamento, informi immediatamente il medico, che deciderà insieme a Lei se debba continuare ad assumere Etcamah.
- Non inizi una gravidanza durante l'assunzione di questo medicinale. Se lei è in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace. Vedere "Controllo delle nascite (contraccezione): informazioni per donne e uomini" sopra.
- Se lei è una donna in età fertile, il suo medico le chiederà di sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento, per controllare se è già incinta. Potrebbe anche essere necessario eseguire regolarmente dei test di gravidanza mentre è in trattamento con Etcamah.

Allattamento

Prima di prendere Etcamah, informi il medico se sta allattando al seno. Non è noto se il farmaco passi nel latte materno. Per la sicurezza di suo/a figlio/a, non deve allattare al seno durante il trattamento con Etcamah e per 4 settimane dopo aver assunto l'ultima dose.

Fertilità

Etcamah può ridurre la fertilità negli uomini e nelle donne. Si rivolga al medico o al farmacista per un consiglio se sta programmando di avere un bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Etcamah assunto insieme a un inibitore di CDK4/6 può causare stanchezza o capogiri influenzando leggermente sulla sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Etcamah da solo può talvolta causare brevi alterazioni della visione periferica, come ad esempio la percezione di lampi di luce. Queste alterazioni sono solitamente lievi e normalmente non influiscono sulla guida. In caso ciò avvenga, preste attenzione durante la guida o l'uso di strumenti o macchinari.

Etcamah contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Etcamah

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- Etcamah è disponibile in compresse rivestite con film che vengono assunte per via orale.
- La dose raccomandata di Etcamah è di una compressa rivestita con film da 75 mg da assumere una volta al giorno alla stessa ora ogni giorno.
- Deglutisca la compressa intera con acqua. Non mastichi, frantumi, sciolga o divida la compressa.
- Etcamah può essere preso con o senza cibo.
- Se vomita, non prenda una dose aggiuntiva. Prenda la dose successiva di Etcamah all'orario abituale.
- Il trattamento deve continuare fino a quando lei ne trarrà beneficio o gli effetti collaterali non saranno più gestibili.

Se prende più Etcamah di quanto deve

Se prende più Etcamah di quanto deve, contatti il suo medico. Porti con sé le compresse e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Etcamah

Se dimentica di prendere una dose, può prenderla immediatamente entro 6 ore dall'ora in cui la assume abitualmente. Se sono trascorse più di 6 ore dal momento in cui prende la dose abituale, salti quella dose e prenda la dose successiva di Etcamah all'orario abituale. Non prenda una dose doppia per compensare le singole dosi dimenticate.

Se interrompe il trattamento con Etcamah

Non interrompa il trattamento con Etcamah a meno che il medico non le dica di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante il trattamento:

Febbre, sudorazione o brividi, tosse, sintomi simil-influenzali, perdita di peso, respiro affannoso, dolore addominale e diarrea, aree calde o dolorose sul corpo o sensazione di estrema stanchezza (segni o sintomi di infezioni) (molto comune, può interessare più di 1 persona su 10).

Altri effetti indesiderati:

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- Bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi (neutropenia)
- Bassi livelli di globuli bianchi (leucopenia)
- Bassi livelli di piastrine, un componente che aiuta il sangue a coagulare (trombocitopenia)
- Bassi livelli di globuli rossi (anemia)
- Capogiri
- Mal di testa
- Disturbi della vista
- Secchezza oculare
- Battito cardiaco rallentato (bradicardia)
- Tosse
- Diarrea
- Sensazione di malessere (nausea)
- Vomito
- Dolore alla schiena
- Stanchezza (affaticamento)
- Debolezza (astenia)

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- Bassi livelli di linfociti, un tipo di globuli bianchi (linfopenia)
- Perdita di appetito
- Ridotto livello di potassio nel sangue, che potrebbe causare disturbi del ritmo cardiaco (ipokaliemia)
- Ridotto livello di fosfato nel sangue (ipofosfatemia)
- Ridotto livello di calcio nel sangue, che talvolta può causare crampi (ipocalcemia)
- Strano sapore in bocca (disgeusia)
- Svenimento (sincope)
- Coagulo di sangue in una vena profonda, solitamente nella gamba (trombosi venosa profonda)
- Respiro affannoso o difficoltà nella respirazione (dispnea)
- Stipsi
- Dolore addominale (mal di pancia)
- Ulcere in bocca o ulcere con infiammazione gengivale (stomatite)
- Sensazione di prurito (prurito)
- Perdita di capelli (alopecia)
- Aumento dei livelli degli enzimi epatici che può essere un segno di problemi epatici
- Alti livelli ematici di creatinina, un prodotto di degradazione del muscolo, che può essere un segno di problemi renali
- Attività elettrica anomala del cuore che influisce sul suo ritmo (prolungamento dell'intervallo QTc)

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- Bassi livelli di globuli bianchi con febbre dovuta a infezione (neutropenia febbrile)
- Grave aritmia cardiaca (torsioni di punta) che può causare vertigini, svenimento o collasso

- Ostruzione di un vaso sanguigno a causa di un coagulo (embolia)
- Coagulo in un vaso sanguigno nei polmoni che può causare dolore al petto, respiro corto e svenimento (embolia polmonare)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Etcamah

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non usi Etcamah se nota che la confezione o il contenitore mostrano segni di danneggiamento o manomissione o se le compresse sono rotte, incrinare o altrimenti non intatte.

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Etcamah

- Il principio attivo è camizestrant. Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di camizestrant.
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina (tipo 102), fosfato di calcio dibasico, sodio amido glicolato (tipo A) e magnesio stearato (vedere paragrafo 2 "Etcamah contiene sodio").
Rivestimento della compressa: alcol polivinilico, biossido di titanio (E171), macrogol 3350, talco, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Etcamah e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film (compresse) di Etcamah 75 mg sono di colore beige, rotonde, biconvesse, con impresso "CM" sopra "75" su un lato e senza incisioni sul retro. Diametro approssimativo: 9 mm.

Etcamah viene fornito in 28 x 1 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria in alluminio/alluminio (ogni confezione contiene 2 blister con 14 compresse rivestite con film ciascuno).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Fabbricante

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>