

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Etcamah 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg kamizestranto.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Smėlio spalvos, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra išraižyta „CM“ virš „75“, o kita tabletės pusė yra lygi. Tabletės skersmuo – maždaug 9 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Etcamah derinyje su CDK4/6 inhibitoriumi (palbociklibu, ribociklibu ar abemaciklibu) skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra diagnozuotas ER teigiamas, *HER2* neigiamas, lokaliai išplitęs arba metastazavęs krūties vėžys, jei yra nustatyta *ESR1* mutacija ir nėra ligos progresavimo pirmos eilės endokrininės terapijos kartu su CDK4/6 inhibitoriumi metu (apie pacientų atranką atsižvelgiant į biologinius žymenis žr. 4.2 ir 5.1 skyriuose).

Gydant moteris prieš menopauzę ir perimenopauzės laikotarpiu bei vyrus, Etcamah derinį su CDK4/6 inhibitoriumi reikia vartoti kartu su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančiojo hormono (angl. *luteinizing hormone releasing hormone, LHRH*) agonistu ar antagonistu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

Pacientų atranka

Pacientai, kuriems yra diagnozuotas ER teigiamas, *HER2* neigiamas, lokaliai išplitęs arba metastazavęs krūties vėžys, kurie jau gydomi pirmos eilės endokrininiais vaistiniais preparatais, turi būti atrenkami gydymui atsižvelgiant į *ESR1* mutacijų nustatymą plazmos arba naviko mėginiuose, kurie imami kas 3 mėnesius, kol naudojant atitinkamos paskirties medicinos priemonę, skirtą *in vitro* diagnostikai (IVD) ir pažymėtą Europos Sąjungos reikalavimų atitikties (pranc. *Conformité Européene, CE*) ženklu, bus aptikta *ESR1* mutacija (žr. 5.1 skyrių). Jeigu *CE* ženklu pažymėto IVD nėra, reikia naudoti kitą patvirtintą tyrimo metodą.

Dozavimas

Vartojant kartu su CDK4/6 inhibitoriumi, rekomenduojama Etcamah dozė yra 75 mg vieną kartą per parą. Aptikus *ESR1* mutacijų, reikia toliau vartoti tokią pat CDK4/6 inhibitoriaus dozę, kokia buvo skirta, pradedant vartoti Etcamah.

Informaciją apie rekomenduojamą dozavimą taip pat žr. CDK4/6 inhibitoriaus ir *LHRH* agonisto ar antagonistų preparato charakteristikų santraukose (PCS). Jeigu visam laikui nutraukiamas CDK4/6 inhibitoriaus vartojimas, taip pat turi būti nutrauktas ir Etcamah vartojimas.

Gydymo trukmė

Gydymas Etcamah turėtų būti tęsiamas tol, kol yra stebimas naudingas klinikinis poveikis arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleista dozė

Praleidus Etcamah dozę, ją reikia suvartoti kiek įmanoma greičiau per 6 valandas po įprasto vartojimo laiko. Praėjus daugiau kaip 6 valandoms, tos dienos dozę reikia praleisti. Kitą Etcamah dozę reikia vartoti įprastu laiku.

Vėmimas

Jeigu pacientas vemia, papildomos dozės vartoti nereikia. Kitą Etcamah dozę reikia vartoti įprastu laiku.

Stebėseną Etcamah vartojant kartu su CDK4/6 inhibitoriais

Etcamah skiriant vartoti kartu su CDK4/6 inhibitoriumi, reikia įvertinti EKG prieš pradedant gydymą, maždaug 8-ą ir 15-ą pirmojo ciklo dienomis, o vėliau – atsižvelgiant į klinikinės indikacijos. Po to stebėseną skiriant gydymą deriniu turi būti vykdoma laikantis kartu skiriamo CDK4/6 inhibitoriaus PCS pateiktų rekomendacijų. Jeigu gydymo metu QTcF intervalas pailgėja, rekomenduojama dažnesnė EKG stebėseną.

Be to, Etcamah skiriant vartoti kartu su ribociklibu, gydymą galima pradėti tik tiems pacientams, kuriems QTcF intervalas yra trumpesnis kaip 450 ms, taip pat reikia tirti elektrolitų koncentracijas prieš pradedant gydymą deriniu, 15-ą parą ir atsižvelgiant į klinikinės indikacijos. Dozės koregavimo gaires ir kitą svarbią saugumo informaciją žr. ribociklibo PCS.

Dozės koregavimai

Siekiant suvaldyti nepageidaujamas reakcijas, gydymas Etcamah gali būti laikinai sustabdytas ir (arba) nutrauktas, vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis dozės koregavimo gairėmis.

1 lentelė. Rekomenduojamas Etcamah dozės koregavimas

NCI CTCAE (v5.0) toksinis poveikis	Veiksmai
Bradikardija ^a , simptominė, ≥ 2 CTCAE laipsnio	Reikia apvarstyti galimybę laikinai sustabdyti Etcamah dozavimą, kol vertinami kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie, kaip žinoma, sukelia bradikardiją. Jeigu nenustatyta, kad su šiuo poveikiu yra susijęs kitas kartu vartojamas vaistinis preparatas, Etcamah vartojimą reikia sustabdyti, kol bradikardijos simptomai išnyks. Nustačius, kad toks poveikis yra susijęs su kitu kartu vartojamu vaistiniu preparatu, reikia apvarstyti galimybę nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą arba pakoreguoti jo dozę, kol bradikardijos simptomai išnyks, ir tada atnaujinti Etcamah dozavimą. Reikia apvarstyti galimybę pakartotinai įvertinti širdies susitraukimų dažnį po Etcamah dozavimo atnaujinimo kito apsilankymo pas gydytoją metu arba atsiradus klinikinėms indikacijoms.

NCI CTCAE (v5.0) toksinis poveikis	Veiksmai
	Ilgalaikės simptominės bradikardijos atveju gydymas Etcamah turi būti nutrauktas visam laikui.
Regėjimo sutrikimai^b ≥ 2 CTCAE laipsnio / ribojantis instrumentinę kasdienę veiklą	Jei regos sutrikimai progresuoja, yra nuolatiniai arba trukdo atlikti instrumentinę kasdienę veiklą, reikia apsvarstyti galimybę nukreipti akių gydytojo konsultacijai. Sprendimas dėl laikino gydymo nutraukimo turi būti grindžiamas klinikiu įvertinimu.
3 ar didesnio laipsnio nepageidaujami reiškiniai, kurie yra įvertinti, kaip priežastiniu ryšiu susiję su Etcamah	Laikinais sustabdyti Etcamah dozavimą, kol būklė pagerės iki 2 arba mažesnio CTCAE laipsnio, ir tada atnaujinti Etcamah dozavimą. Atsinaujinus 3 ar didesnio laipsnio NR, reikia apsvarstyti galimybę visam laikui nutraukti gydymą Etcamah.

NR – nepageidaujamas reiškinys. CTCAE – angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, bendrieji nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijai. NCI – angl. *National Cancer Institute*, nacionalinis vėžio institutas.

a. Bradikardija apima bradikardiją ir sinusinę bradikardiją.

b. Regėjimo sutrikimai apima organų sistemų klases pagal MedDRA: akių sutrikimai (fotopsija, neryškus matymas, regos sutrikimas, diplopija ir fotofobija) ir nervų sistemos sutrikimai (vizualioji perseveracija).

Kamizestrantą vartojant kartu su abemaciklibu ar palbociklibu, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nepastebėta. Kartu su ribociklibu vartojant 75 mg kamizestrano dozę, kamizestranto ekspozicija padidėjo iki rodmenų, kurie buvo stebėti skiriant monoterapiją 150 mg doze (žr. 4.9 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams kamizestranto dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kamizestranto dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Etcamah vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra nesunkus (pagal NCI kriterijus) kepenų funkcijos sutrikimas, kamizestranto dozės koreguoti nereikia. Laikantis atsargumo, reikėtų vengti vartoti kamizestrantą pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, kamizestrantą vartoti galima (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Kamizestrano saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Reikia nuryti visą tabletę užgeriant vandeniu, jas galima vartoti valgant arba nevalgius, maždaug tuo pačiu laiku kiekvieną dieną. Jeigu tabletė yra sulaužyta, įtrūkusi ar kitaip pažeista, Etcamah nuryti

negalima. Tabletės negalima kramtyti, smulkinti, tirpinti ar padalyti, nes vykdant klinikinius tyrimus, šie vartojimo būdai nebuvo tirti.

4.3 Kontraindikacijos

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bradikardija, kai vartojama kartu su vaistiniais preparatais, kurie, kaip žinoma, didina QTc intervalo pailgėjimo riziką

Gauta pranešimų apie bradikardiją ir QTc intervalo pailgėjimą gydymo kamizestranto ir CDK4/6 inhibitoriaus deriniu metu (žr. 4.8 skyrių). Pacientui, kuriam gydymo kamizestranto ir ribociklibo deriniu metu pasireiškė bradikardija ir QTc intervalo pailgėjimas, buvo stebėta nemirtina skilvelinė tachikardija (*Torsades de Pointes*). Atsižvelgiant į tai, kad bradikardijos, susijusios su galimu QTc intervalo pailgėjimu, atveju gali būti didesnė aritmijų rizika, reikia būti atsargiems, skiriant kamizestrantą vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie, kaip žinoma, ilgina QTc intervalą (pvz., ribociklibu). Stebėjimo rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kamizestrantas metabolizuojamas kepenyse. Tikėtina, kad kamizestranto ekspozicija pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, organizme padidės. Laikantis atsargumo, reikėtų vengti vartoti kamizestrantą pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientai, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gali būti gydomi kamizestrantu. Pacientams, kuriems yra nesunkus (pagal *NCI* kriterijus) kepenų funkcijos sutrikimas, kamizestranto dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sudėtyje yra natrio

Vienoje šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kamizestrantas yra grįžtamojo poveikio CYP3A4/5 ir CYP2B6 inhibitorius ir slopina vaistinių medžiagų nešiklius: P-glikoproteiną (P-gp), krūties vėžio atsparumo baltymą (angl. *Breast Cancer Resistance Protein, BCRP*) ir organinius anijonus pernešančius 1B1 tipo polipeptidus (angl. *Organic Anion-Transporting Polypeptides, OATP1B1*). Kamizestrantas yra stipraus, nuo laiko priklausomo negrįžtamojo poveikio CYP2C9 ir CYP2C19 inhibitorius. Kamizestrantas yra CYP3A4/5 ir P-gp substratas.

Kitų vaistinių preparatų poveikis kamizestrantui

CYP3A4/5 induktoriai

Numatoma, kad kartu su vidutinio stiprumo ir stipraus poveikio CYP3A4/5 induktoriais vartojamo kamizestranto ekspozicija organizme sumažės. Klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant kartotines karbamazepino (stipraus poveikio CYP3A4/5 induktoriaus) dozes per burną ir išgėrus vienkartinę 75 mg kamizestranto dozę, kamizestranto C_{max} ir AUC geometrinių vidurkių santykiai buvo atitinkamai 0,41 [90 % PI: 0,37, 0,46] ir 0,29 [90 % PI: 0,28, 0,32]. Reikia vengti vartoti kamizestrantą kartu su stipraus poveikio CYP3A4/5 induktoriais (įskaitant, bet neapsiribojant, karbamazepiną, fenitoiną, rifampiciną ir jonažolės preparatus). Reikia apsvarstyti galimybę skirti kitokių vaistinių preparatų, kuris nesužadina arba tik silpnai sužadina CYP3A4/5 aktyvumą.

Kamizestranto derinį su ribociklibu vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktoriais (įskaitant, bet neapsiribojant, pvz.: bozentaną, nafciliną, modafinilį ir fenobarbitalį), kamizestranto dozės koreguoti nebūtina. Vartojant kamizestranto derinį su abemaciklibu ar palbociklibu, reikia vengti tokių vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktorių vartojimo ir juos pakeisti kitu kartu vartojamu vaistiniu preparatu (žr. 5.2 skyrių).

CYP3A4/5 inhibitoriai

Remiantis klinikinio tyrimo duomenimis, kartu vartojamas itrakonazolas (stipraus poveikio CYP3A4/5 inhibitorius) kamizestranto C_{max} ir AUC geometrinius vidurkius padidino atitinkamai 1,37 ir 1,90 karto. Reikia vengti vartoti kamizestrantą kartu su ribociklibu pacientams, kurie vartoja stipraus poveikio CYP3A4/5 inhibitorių. Be to, reikia imtis atsargumo priemonių skiriant vartoti kamizestranto ir ribociklibo derinį kartu su silpno poveikio (pvz., chlorzoksazonas ir fosaprepitantas) ir vidutinio stiprumo (pvz., aprepitantas ir diltiazemas) CYP3A4/5 inhibitoriais.

Kamizestranto poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP2C9 ir CYP2C19 substratai

In vitro duomenys kartu su mechanistiniu statiniu modeliavimu rodo, kad kamizestrantas yra stipraus negrįžtamojo, nuo laiko priklausomo poveikio tiek CYP2C9, tiek ir CYP2C19 izofermentų inhibitorius. Tai reiškia, kad slopinimas yra negrįžtamas ir, norint atkurti funkcionalumą, turi būti sintezuojami nauji fermentai. Todėl tikėtina, kad kamizestrantas padidins vaistinių preparatų, kurie yra CYP2C9 ir (arba) CYP2C19 izofermentų substratai, ekspoziciją. Klinikinių *in vivo* duomenų nėra. Vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs CYP2C9 ir (arba) CYP2C19 substratai (įskaitant, bet neapsiribojant, klobazamą, omeprazolą, pantoprazolą ir proguanilą) arba šių fermentų substratai, kurių terapinis indeksas yra mažas (įskaitant, bet neapsiribojant, fenitoiną ir varfariną), vartojimą reikia nutraukti likus bent 2 savaitėms iki pirmosios Etcamah dozės vartojimo ir nevartoti dar bent 2 savaites po paskutiniosios Etcamah dozės suvartojimo.

Kamizestrantą vartoti kartu su vidutiniškai CYP2C9 (įskaitant, bet neapsiribojant, fluribprofeną, siponimodą ir gliburidą) ir (arba) CYP2C19 (įskaitant, bet neapsiribojant, ezomeprazolą, vorikonazolą ir lansoprazolą) izofermentams jautriais substratais galima, tačiau būtinas atsargumas. Vis dėlto, jeigu galima, reikia apgalvotai skirti kitokius vaistinius preparatus.

CYP3A4/5 substratai

Remiantis klinikinio tyrimo duomenimis, kartu vartojamas kamizestrantas padidino midazolamo (jautraus CYP3A4/5 substrato) C_{max} ir AUC geometrinius vidurkius atitinkamai 1,50 ir 1,99 karto. Taigi, kamizestrantas yra silpno poveikio CYP3A4/5 inhibitorius. Kamizestrantą vartojant kartu su jautriais CYP3A4/5 substratais (įskaitant, bet neapsiribojant, budezonidą, buspironą, dronedaroną, ivabradiną, lurazidoną, midazolamą, kvetiapiną, sildenafilį ir simvastatiną), būtinas atsargumas. Gali prireikti koreguoti mažą terapinį indeksą turinčių CYP3A4/5 substratų (pvz., alfentanilio ir fentanilio) dozę, o pacientą reikia atidžiai stebėti.

OATP1B1 jautrūs substratai

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad kamizestrantas yra *OATP1B1* inhibitorius. Todėl kamizestrantas gali padidinti vaistinių preparatų, kurie yra *OATP1B1* substratai (įskaitant, bet neapsiribojant, gliburidą ir lovastatiną) ekspoziciją. Klinikinių *in vivo* duomenų nėra. Reikia vengti skirti vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra jautrūs *OATP1B1* substratai ir turi mažą terapinį indeksą. Tuos vaistinius preparatus, kurie yra jautrūs *OATP1B1* substratai, vartoti galima, bet būtinas atsargumas, o pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimos vaistinių preparatų sąveikos.

BCRP jautrūs substratai

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad kamizestrantas yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) inhibitorius. Todėl kamizestrantas gali didinti vaistinių preparatų, kurie yra BCRP substratai, ekspoziciją. Klinikinių *in vivo* duomenų nėra. Tuos vaistinius preparatus, kurie yra jautrūs BCRP substratai (pvz., rozuvastatinas, sulfasalazinas ir sofosbuviras), vartoti galima, bet būtinas atsargumas, o pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimos vaistinių preparatų sąveikos.

Reikia vengti vaistinių preparatų, kurių terapinis indeksas yra mažas ir kurie yra jautrūs BCRP substratai, vartojimo.

P-gp jautrūs substratai

Tyrimų in vitro duomenys rodo, kad kamizestrantas yra P-glikoproteino (P-gp) inhibitorius. Todėl kamizestrantas gali didinti vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratai (įskaitant, bet neapsiribojant, edoksabaną, digoksiną, feksofenadiną ir dabigatraną eteksilatą), ekspoziciją. Klinikinių in vivo duomenų nėra. Reikia vengti vaistinių preparatų, kurių terapinis indeksas yra mažas ir kurie yra jautrūs P-gp substratai, vartojimo. Tuos vaistinius preparatus, kurie yra jautrūs P-gp substratai, vartoti galima, bet būtinas atsargumas, o pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimos vaistinių preparatų sąveikos.

CYP2B6 jautrūs substratai

Tyrimų in vitro duomenys rodo, kad kamizestrantas yra citochromo P450 2B6 (CYP2B6) izofermentų inhibitorius. Todėl kamizestrantas gali didinti vaistinių preparatų, kurie yra CYP2B6 substratai, ekspoziciją. Klinikinių in vivo duomenų nėra. Reikia vengti tų vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs CYP2B6 substratai (įskaitant, bet neapsiribojant, bupropioną, nevirapiną, ketaminą ir ciklofosfamidą), vartojimo. Visus kitus CYP2B6 substratus vartoti galima, bet būtinas atsargumas, o pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimos vaistinių preparatų sąveikos.

Vaistiniai preparatai, kurie ilgina QT intervalą

Buvo atlikti kamizestranto derinio su ribociklibu klinikiniai tyrimai ir buvo stebėtas nemirtino *Torsades de Pointes* atvejis pacientui, kuriam vartojant kamizestrantą kartu su ribociklibu, pasireiškė bradikardija ir QTc intervalo pailgėjimas. Rekomenduojama stebėti pacientų klinikinę būklę ir koreguoti dozes, kaip nurodyta patvirtintoje ribociklibo PCS. Reikia vengti vaistinių preparatų, kurie ilgina QT intervalą ir (arba) didina *Torsades de Pointes* riziką (pvz.: ciprofloksaciną, levofloksaciną, ondansetroną, escitalopramą, venlafaksiną, flukonazolą, chlorokviną, halofantrinas, klaritromiciną, azitromiciną, haloperidolį, metadoną, moksifloksaciną, bepridilį, pimozydą), vartojimo kartu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, būtina EKG stebėsena pagal klinikines indikacijas (žr. 4.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Atsižvelgiant į kamizestranto veikimo mechanizmą ir ikiklinikinių tyrimų duomenis, nėštumo metu moters vartojamas kamizestrantas gali pakenkti vaisiui. Vaisingoms moterims reikia patarti, kad vengtų pastojimo kamizestranto vartojimo laikotarpiu. Prieš pradedant gydymą, vaisingos moterys turi atlikti nėštumo testą ir įsitikinti, kad testas yra neigiamas. Taip pat reikia apsvarstyti galimybę atlikti kartotinius testus gydymo metu.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys ir vyrai, kurių partnerės yra vaisingos, privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo kamizestrantu metu ir išvardytais laikotarpiais po gydymo kamizestrantu pabaigos: mažiausiai 4 savaites moterims ir 1 savaitę vyrams.

Nėštumas

Duomenų apie kamizestranto vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant embrionų žuvimą ir patologinę atsivedimo eigą (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į su gyvūnais atliktų tyrimų duomenis ir veikimo mechanizmą, kamizestrantas nėštumo metu neturi būti vartojamas, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti kamizestrantu.

Žindymas

Nežinoma, ar kamizestranto ir (ar) jo metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams atmesti negalima. Prieš pradėdant gydymą kamizestrantu, žindymą būtina nutraukti ir žindymo negalima atnaujinti, kol nepraeina 4 savaitės po paskutiniosios dozės (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie kamizestranto poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad kamizestrantas daro reikšmingą poveikį pelių, žiurkių ir šunų patinų ir patelių lytiniais organais ir turi funkcinį poveikį žiurkių patelių bei patinų vislumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gydymas Etcamah derinyje su CDK4/6 inhibitoriumi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, nes vartojant šį derinį, gali pasireikšti nuovargis ir galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių). Etcamah gali sukelti praeinančius periferinio regėjimo sutrikimus, daugiausia pasireiškiančius fotopsija, kuri neturi jokio arba daro nereikšmingą poveikį gebėjimui vairuoti. Vis dėlto, pacientams, kuriems tokie simptomai pasireiškia, reikia patarti būti atsargiems vairuojant ar dirbant su mechanizmais.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydymo Etcamah saugumo duomenys yra pagrįsti apibendrintais 263 pacientų, kurie vartojo Etcamah kartu su CDK4/6 inhibitoriumi III fazės (SERENA-6) ir I fazės (SERENA-1) tyrimų metu, duomenimis.

Dažniausiai vartojant Etcamah derinyje su CDK4/6 inhibitoriumi pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 15\%$) buvo neutropenija (59,7 %), poveikis regai (40,7 %), infekcijos (38,4 %), viduriavimas (21,3 %), pykinimas (21,3 %), anemija (21,3 %), nuovargis (20,5 %), bradikardija (19,8 %) ir leukopenija (15,6 %). Tarp jų, nustatytos nepageidaujamos reakcijos į Etcamah buvo regėjimo sutrikimai (40,7 %) ir bradikardija (19,8 %).

Dažnos 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$), pasireiškusios vartojant Etcamah derinyje su CDK4/6 inhibitoriumi, buvo neutropenija (46,4 %), leukopenija (9,1 %), anemija (3,4 %), infekcijos (3,4 %) ir alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (2,3 %).

Dažnos sunkios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 1\%$), apie kurias buvo pranešta pacientams vartojant Etcamah derinyje su CDK4/6 inhibitoriumi, buvo infekcijos (3,4 %) ir karščiavimas (1,1 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas Etcamah pacientams, vartojusiems Etcamah derinyje su CDK4/6 inhibitoriumi, buvo nutrauktas, buvo neutropenija (0,4 %) ir elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas (0,4 %).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$), dėl kurių teko koreguoti Etcamah dozę pacientams, vartojusiems Etcamah derinyje su CDK4/6 inhibitoriumi, buvo infekcijos (6,8 %), neutropenija (6,5 %), bradikardija (4,2 %), elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas (3,4 %), viduriavimas (2,3 %), vėmimas (2,3 %) ir poveikis regai (2,3 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos į Etcamah, kurios buvo nustatytos Etcamah vartojant derinyje su CDK4/6 inhibitoriais, yra poveikis regai ir bradikardija. Be to, 2 lentelėje yra išvardytos nepageidaujamos reakcijos ir atitinkamas jų dažnis, kurie buvo nustatyti vartojant Etcamah ir CDK4/6 inhibitorių derinį, naudojant apibendrintą Etcamah vartojimo kartu su CDK4/6 inhibitoriumi duomenų rinkinį (n = 263).

Remiantis *SERENA-6* tyrimo duomenimis, Etcamah derinyje su CDK4/6 inhibitoriumi ekspozicijos trukmės mediana buvo 15,54 mėnesio, o aromatazės inhibitoriaus kartu su CDK4/6 inhibitoriumi ekspozicijos trukmės mediana – 7,36 mėnesio.

Klinikinių tyrimų duomenimis pagrįsti nepageidaujamų reakcijų dažniai remiasi nepageidaujamų reiškinių dėl visų priežasčių dažniais, kur dalis nepageidaujamų reakcijų atvejų gali būti susijusi su kitomis priežastimis nei vaistinis preparatas, pavyzdžiui, su liga, kitais vaistiniais preparatais arba nesusijusiomis priežastimis.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases (OSK) ir pagal *MedDRA* sugrupuotas sąvokas mažėjančio dažnumo seka. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias buvo pranešta vartojant Etcamah ir CDK4/6 inhibitoriaus derinį (n = 263) ^a

<i>MedDRA</i> OSK	<i>MedDRA</i> sąvoka	Visų laipsnių kategorijos	3 ar 4 laipsnių kategorijos
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos ^{d,e,f,g}	Labai dažnas	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija ^{e,f,g,h}	Labai dažnas	Labai dažnas
	Anemija ^{e,f,g,i}	Labai dažnas	Dažnas
	Leukopenija ^{e,f,g,j}	Labai dažnas	Dažnas
	Trombocitopenija ^{e,f,g,k}	Labai dažnas	Dažnas
	Limfopenija ^{f,g}	Dažnas	Nedažnas
	Febrilinė neutropenija ^{e,f,g}	Nedažnas	Nedažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas ^{e,f,g}	Dažnas	Nedažnas
	Hipokalemija ^g	Dažnas	Dažnas
	Hipofosfatemija ^g	Dažnas	Nedažnas
	Hipokalcemija ^g	Dažnas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas ^{f,g}	Labai dažnas	Nedažnas
	Galvos skausmas ^{f,g}	Labai dažnas	Nedažnas
	Skonio jutimo sutrikimas ^{e,f}	Dažnas	Nedažnas
	Sinkopė ^g	Dažnas	Nedažnas
Akių sutrikimai	Regėjimo sutrikimai ^b	Labai dažnas	Nedažnas
	Sausos akys ^{e,g}	Labai dažnas	-

Širdies sutrikimai	Bradikardija ^c	Labai dažnas	-
	<i>Torsades de Pointes</i> ^g	Nedažnas	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Giliųjų venų trombozė ^{e,f}	Dažnas	Nedažnas
	Embolija ^e	Nedažnas	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys ^g	Labai dažnas	-
	Dusulys ^g	Dažnas	Nedažnas
	Plaučių embolija ^{e,f}	Nedažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas ^{e,f,g}	Labai dažnas	Dažnas
	Pykinimas ^{e,f,g}	Labai dažnas	Nedažnas
	Vėmimas ^{e,f,g}	Labai dažnas	Nedažnas
	Vidurių užkietėjimas ^g	Dažnas	-
	Pilvo skausmas ^g	Dažnas	Dažnas
	Stomatitas ^{e,f,g}	Dažnas	-
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežulys ^{f,g}	Dažnas	-
	Alopecija ^{e,f,g}	Dažnas	-
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas ^g	Labai dažnas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis ^{e,f,g}	Labai dažnas	Dažnas
	Astenija ^{e,g}	Labai dažnas	Nedažnas
	Karščiavimas ^{e,f,g}	Dažnas	Nedažnas
Tyrimai	Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas ^{e,f,g}	Dažnas	Nedažnas
	Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas ^{e,f,g}	Dažnas	Dažnas
	Kreatinino koncentracijos padidėjimas ^{e,g}	Dažnas	-
	Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas	Dažnas	Dažnas

^{a.} Įvertinta atsižvelgiant į 5.0 versijos Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*).

- b. Regėjimo sutrikimai apima organų sistemų klasę pagal *MedDRA* akių sutrikimai (fotopsija, neryškus matymas, regos sutrikimas, diplopija ir fotofobija) ir organų sistemų klasę pagal *MedDRA* nervų sistemos sutrikimai (vizualioji perseveracija). Be kamizestranto NRV neryškų matymą sukelia palbociklibas, o fotopsiją – abemaciklibas.
- c. Bradikardija apima bradikardiją ir sinusinę bradikardiją.
- d. Visos pirmenybinės sąvokos priklauso infekcijų ir infestacijų OSK kategorijai.
- e. NRV vartojant kamizestranto ir palbociklibo derinį.
- f. NRV vartojant kamizestranto ir abemaciklibo derinį.
- g. NRV vartojant kamizestranto ir ribociklibo derinį.
- h. Neutropenija apima neutropeniją ir neutrofilų kiekio sumažėjimą.
- i. Anemija apima anemiją, makrocistinę anemiją ir geležies stokos anemiją.
- j. Leukopenija apima leukopeniją ir baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimą.
- k. Trombocitopenija apima trombocitopeniją ir trombocitų kiekio sumažėjimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Bradikardija

Bradikardija buvo užfiksuota 19,8 % pacientų, iš jų – 85 % pacientų bradikardija buvo įvertinta kaip simptomų nesukelianti 1 laipsnio pagal *CTCAE* skalę, o likusių 15 % – 2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos. Bradikardijai buvo būdinga priklausomybė nuo laiko: palaipsniui mažėjantis širdies susitraukimų dažnis pasiekdavo stabilią mažiausią vertę maždaug po 14 dienų, o gydymą nutraukus, paprastai normalizavosi per panašų laikotarpį.

Bradikardija, pasireiškianti esant vaistinių preparatų sukeltam QTc intervalo pailgėjimui, gali didinti aritmijų riziką. Buvo pranešta, kad QTc intervalo pailgėjimas kaip nepageidaujama reakcija pasireiškė 18 (6,8 %) Etcamah ir CDK4/6 inhibitoriaus derinį vartojusių pacientų (žr. 2 lentelę). Buvo pranešta, kad 14 šių pacientų pasireiškė 1 arba 2 laipsnio reakcijos, 3 pacientams – 3 laipsnio reakcijos, o pacientui, kuriam kamizestrantą vartojant kartu su ribociklibu I fazės tyrimo metu, pasireiškė bradikardija ir QTc intervalo pailgėjimas, pasireiškė *Torsades de Pointes* (4 laipsnio reakcija). Trečiojo (3) ir 4 laipsnio reiškiniai pasireiškė derinio su ribociklibu vartojimo atvejais. Rekomenduojama papildoma stebėsena (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Regėjimo sutrikimai

Regėjimo sutrikimai buvo užfiksuoti 40,7 % pacientų, daugumai jų (92,5 %) pasireiškė *CTCAE* 1 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, 6,5 % pacientų pasireiškė *CTCAE* 2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, o 0,9 % pacientų – *CTCAE* 3 laipsnio nepageidaujama reakcija (fotopsija). Dažniausias poveikis regai – fotopsija (24,0 %). Laikotarpio iki pirmojo regėjimo pokyčio pasireiškimo mediana – 9 dienos. Regėjimo sutrikimai paprastai pasireiškė epizodiškai, truko trumpai ir reikėsi ne visą dieną. Buvo pranešta, kad pacientams regėjimo sutrikimai laikui bėgant nesunkėjo. Atlikus oftalmologinį pacientų, kurie skundėsi regėjimo sutrikimais, ištyrimą, nebuvo nustatyta jokių akies struktūrinių ar kliniškai reikšmingų regėjimo aštrumo pokyčių, kuriuos būtų galima priskirti Etcamah (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Etcamah perdozavimo atveju specifinio gydymo nėra. Vykiant I fazės tyrimus, kurių metu pacientams buvo skirta monoterapija iki 450 mg paros doze, didžiausia toleruojama dozė (DTD) nebuvo pasiekta. Saugumo pacientams, gydytiems 150 mg Etcamah dozėmis vieną kartą per parą, duomenys atitiko saugumo pacientams, gydytiems rekomenduojama 75 mg Etcamah vieną kartą per parą doze, duomenis (žr. 4.8 skyrių). Įtariant perdozavimą, pacientus reikia atidžiai stebėti ir, jeigu reikia, juos gydyti simptomiškai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – endokrininė terapija, antiestrogenai. ATC kodas – L02BA05

Veikimo mechanizmas

Kamizestrantas yra per burną vartojamas selektyvusis estrogenų receptorių ardytojas (degraduotojas) (SERD) ir estrogenų receptorių (ER) antagonistas.

Kamizestrantas prisijungia prie ER α ligando jungimosi srities, slopindamas ER α aktyvumą, kurį koduoja tiek natūralaus tipo *ESR1*, tiek mutavęs *ESR1*, ir skatindamas nuo proteasomų priklausomą ER α suirimą, tačiau nesukelia ER α agonistinio poveikio.

Širdies elektrofiziologija

Buvo atlikta galimo QTc intervalo pailgėjimo 30 pacientų skiriant monoterapiją nuo 75 mg iki 300 mg kamizestranto dozėmis atsako priklausomybės nuo ekspozicijos analizė. Prognozuojamas su vaistinio preparato vartojimu susijęs vidutinis QTcI intervalo pailgėjimas po 75 mg kamizestranto dozės per parą pavartojimo – 2,99 ms [95 % PI: (-0,75, 6,73)] esant vidutinei C_{max} pusiausvyros apykaitos sąlygomis, kai viršutinė riba – 6,09 ms (90 % PI). Vartojant rekomenduojamą 75 mg kamizestranto dozę, ilgesnio kaip 10 ms vidutinio QTcI pailgėjimo nepastebėta.

Klinikinis veiksmingumas

ER teigiamas, HER2 neigiamas lokaliai išplitęs arba metastazavęs krūties vėžys

SERENA-6

SERENA-6 – tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, grindžiamas kraujotakoje esančios naviko DNR (angl. *circulating tumour DNA, ctDNA*) tyrimas, kurio metu buvo tirtas gydymo keitimo į Etcamah derinį su CDK4/6 inhibitoriumi (palbociklibu, ribociklibu ar abemaciklibu) veiksmingumas ir saugumas, palyginus su tęsiamu gydymu aromatazės inhibitoriumi (letrozolu ar anastrozolu) kartu su CDK4/6 inhibitoriumi, suaugusioms moterims prieš menopauzę, perimenopauzės ar pomenopauzės laikotarpiu ir vyrams, kuriems yra diagnozuotas ER teigiamas / HER2 neigiamas lokaliai išplitęs arba metastazavęs krūties vėžys su aptikta *ESR1* mutacija, nustatyta atliekant *ctDNA* tyrimą, kai ligos progresavimo nebuvo stebėta pirmos eilės gydymo aromatazės inhibitoriumi kartu su CDK4/6 inhibitoriumi metu. Visi pacientai turėjo būti gydomi einamuoju metu ir turėjo būti gavę 6 mėnesių ar ilgesnės trukmės pradinį gydymą aromatazės inhibitoriumi kartu su CDK4/6 inhibitoriumi ir neturėti ligos progresavimo požymių tyrėjo vertinimu. Prieš pradedant gydymą aromatazės inhibitoriumi kartu su CDK4/6 inhibitoriumi, pacientams galėjo būti skirta bent vienos pirmesnės eilės chemoterapija. Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurių ECOG balas buvo didesnis kaip 1, kuriems buvo diagnozuota išplitusi simptominė metastazinė vidaus organų pažeida arba kurių liga anksti progresavo gydant CDK4/6 inhibitoriumi, sergantys sunkia ar nekontroliuojama gretutine širdies liga, sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu ir (arba) kurių buvo pailgėjęs QTc intervalas (apibrėžiamas > 480 ms vartojant derinį su palbociklibu arba abemaciklibu; arba $\geq$ 450 ms vartojant derinį su ribociklibu). *ESR1* mutacijos būseną buvo nustatyta perspektyviai tiriant iš plazmos išskirtą kraujotakoje cirkuliuojančią naviko DNR (*ctDNA*) naudojant „Guardant 360 CDx“ tyrimo metodą. Buvo įtraukiamos *ESR1* mutacijos, kurios sukelia nurodytus aminorūgščių pokyčius: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Remiantis „Guardant 360“ tyrimo duomenimis, labiausiai paplitusios *ESR1* mutacijos buvo D538G, Y537S ir Y537N aminorūgščių variantai, kurie buvo aptikti atitinkamai 44,6 %, 38,9 % ir 18,5 % pacientų, turinčių tinkamą *ESR1* mutaciją.

Iš viso 315 atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 atrinktų pacientų buvo paskirtas arba gydymas Etcamah (n = 157, 75 mg vieną kartą per parą) derinyje su CDK4/6 inhibitoriumi ir aromatazės

inhibitoriaus placebo, arba jie tęsė gydymą aromatazės inhibitoriumi kartu su CDK4/6 inhibitoriumi ir Etcamah placebo (n = 158). Bendra atsitiktinė tvarka atrinktų pacientų, vartojusių palbociklibą, procentinė dalis sudarė 75,6 %, vartojusių ribociklibą – 14,9 %, o vartojusių abemaciklibą – 9,5 %. Abiejose grupėse pasirinktas CDK4/6 inhibitorius ir jo dozė atsitiktinės atrankos metu išliko tokie patys. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama atsižvelgiant į naviko apimtą sritį (vidaus organų pažaida, palyginti su ne vidaus organų pažaida), *ESR1*m aptikimą (pirmasis testas, palyginti su vėlesniais *ctDNA* tyrimais), laikotarpį nuo aromatazės inhibitoriaus ir CDK4/6 inhibitoriaus vartojimo pradžios iki atsitiktinės atrankos (< 18 mėnesių, palyginti su ≥ 18 mėnesių) ir CDK4/6 inhibitoriaus tipą (palbociklibas, palyginti su ribociklibu, palyginti su abemaciklibu). Moterys prieš menopauzę ir perimenopauzės laikotarpiu bei vyrai po atsitiktinės atrankos tęsė kartu vartoto *LHRH* agonisto vartojimą. Gydymas Etcamah buvo tęsiamas tol, kol liga ėmė progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis.

Pirminė vertinamoji baigtis – išgyvenimas be ligos progresavimo (angl. *progression free survival*, *PFS*), kuri tyrėjas įvertino pagal 1.1 versijos solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1*). Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo laikotarpis nuo atsitiktinės atrankos iki antrojo ligos progresavimo arba mirties (*PFS2*) ir bendrasis išgyvenimas (angl. *overall survival*, *OS*).

Demografinės ir pradinės charakteristikos abiejose grupėse buvo gerai subalansuotos. 315 pacientų amžiaus mediana buvo 61,0 metai (kitimo sritis nuo 29,0 iki 89,0 metų, o 36,8 % tiriamųjų buvo vyresni kaip 65 metų); moteriška lytis (99,0 %); vyriška lytis (1,0 %); baltųjų rasė (63,2 %), azijiečiai (23,2 %), juodaodžiai (1,9 %), kitos rasės (1,0 %). Funkcinė būklė pagal Rytų onkologų bendradarbiavimo grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) klasifikaciją buvo įvertinta 0 (65,1 %) ar 1 (33,0 %) balu; 79,4 % tiriamųjų buvo moterys po menopauzės, o 20,6 % pacientų buvo moterys prieš menopauzę ar perimenopauzės laikotarpiu arba vyriškos lyties.

Veiksmingumo duomenų suvestinė yra pateikta 3 lentelėje ir 1 paveiksle.

3 lentelė. SERENA-6 tyrimo veiksmingumo duomenys (duomenų rinkimo trečiojo uždarymo data [angl. *3rd Data Cut-Off, DCO3*] – 2026 m. sausio 2 d.)

	Etcamah kartu su CDK4/6 inhibitoriumi (n = 157)	Aromatazės inhibitorius kartu su CDK4/6 inhibitoriumi (n = 158)
Išgyvenimas be ligos progresavimo (PFS) tyrėjo įvertinimu		
Atvejų skaičius ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Mediana, mėn. ^b (95 % PI)	16,76 (14,72, 19,35)	9,23 (7,23, 9,66)
Rizikos santykis ^c (95 % PI)	0,45 (0,34, 0,59)	
p reikšmė ^d	< 0,00001	
Bendrasis išgyvenimas (OS) (30 % duomenų baigtumas)		
Atvejų skaičius (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Mediana, mėn. ^b (95 % PI)	41,20 (35,48, nebaigta)	40,21 (36,50, 43,27)
Rizikos santykis ^c	0,87 (0,57, 1,30)	

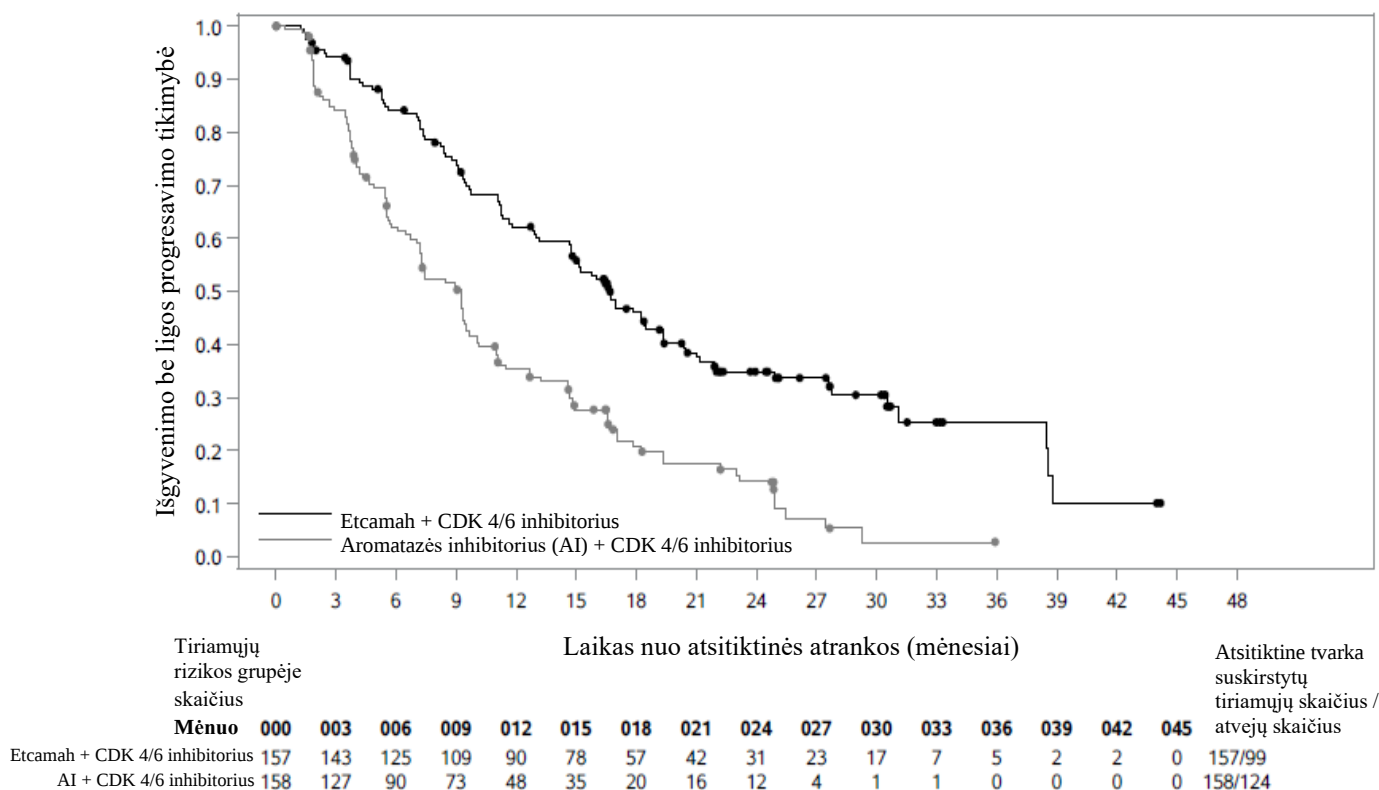
a. Įskaitant progresavimo atvejus, kurie įvyksta per 2 vizitus po paskutiniojo įvertinimo.

b. Skaičiavimas pagrįstas *Kaplan-Meier* metodu.

c. Rizikos santykis < 1 rodo, kad gydymas pranašesnis Etcamah kartu su CDK4/6 inhibitoriumi gydymo grupėje.

d. p reikšmė < 0,00001 buvo pasiekta *DCO1* metu (2024 m. lapkričio 28 d.).

1 paveikslas. SERENA-6 tyrimo Kaplan Meier diagrama, rodanti tyrėjo įvertintą išgyvenimą be ligos progresavimo



Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Etcamah tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūties vėžio gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kamizestranto farmakokinetinės savybės buvo apibūdintos tiriant sveikus asmenis ir krūties vėžiu sergančius pacientus. Remiantis populiacijos farmakokinetikos (popFK) analizės duomenimis, 75 mg kamizestranto dozės farmakokinetikai būdingas 69,1 l/val. tariamasis klirensas iš plazmos, tariamasis pasiskirstymo tūris (V_{ss}/F) pusiausvyros apykaitos sąlygomis – 26,97 l/kg, o galutinis pusinės eliminacijos periodas – maždaug 23 valandos. Per burną suvartotos 75 mg kamizestranto dozės biologinis įsisavinamumas – 43%, o pusiausvyros apykaita vartojant dozes vieną kartą per parą pasiekama 5-ą parą.

Absorbcija

Per burną suvartotas kamizestrantas yra absorbuojamas, kai didžiausios koncentracijos plazmoje mediana yra pasiekama praėjus maždaug 2–4 valandoms po dozės vartojimo.

Maisto poveikis

Panašios ekspozicijos buvo stebėtos vartojant kartu su riebiu maistu ar nevalgius per naktį, ir tai patvirtina, kad kamizestrantą galima vartoti valgant arba nevalgius. Pavalgius riebaus maisto, C_{max} ir AUC geometriniai vidurkiai (90 % PI), nustatyti pavalgius ir nevalgius, buvo atitinkamai: 106,2 % (90 % PI: 94,3 %, 119,7 %) ir 109,8 % (90 % PI: 104,4 %, 115,5 %).

Pasiskirstymas

Remiantis popFK analizės duomenimis, kamizestrantas pasiskirsto audiniuose ir tariamasis jo pasiskirstymo tūris periferiniuose audiniuose yra 8,69 l/kg. Tariamasis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyros apykaitai – 26,97 l/kg.

75,3 % kamizestranto prisijungia prie plazmos baltymų (laisvoji frakcija – 24,7 %). Nėra duomenų, kad jungimasis su plazmos baltymais priklausytų nuo koncentracijos. Medžiagos kraujyje ir plazmoje santykis – 0,99.

Biotransformacija

Metabolizmo hepatocituose tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad kamizestrantas be tiesioginės N-gliukuronizacijos, patiria daug oksidacijos reakcijų ir daugiausia yra metabolizuojamas veikiant CYP3A4/5 ir UGT1A4. Buvo nustatyti kamizestranto metabolitai žmogaus organizme ir kiekybiškai įvertinti sveikų savanorių moterų, suvartojusių vienkartinę 75 mg [14C]-kamizestranto (0,67 MBq) dozę per burną, farmakokinetiniuose mėginiuose. Pagrindinės su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos kraujyje buvo kamizestranto N-gliukuronido konjugatas, rūgštinio metabolito N-gliukuronidas ir kamizestrantas, kurie buvo susiję su 20,1 %, 11,2 % ir 13,6 % plazmoje esančios radioaktyvios medžiagos. Kiti aštuoni mažiau paplitę metabolitai plazmoje, kurių kiekvieno santykinis kiekis sudarė mažiau nei 10 % visų su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų plazmoje, buvo arba oksidaciniai metabolitai, arba oksidacinių metabolitų gliukuronidai. Veikliųjų metabolitų neaptikta.

In vitro. Kamizestrantas neslopina CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP2E1 ir yra silpno poveikio ($IC_{50} > 100 \mu M$) UGT1A1 ir UGT2B7 inhibitorius. Kamizestrantas nesukelia nuo laiko priklausomo CYP1A2, CYP2D6 ir CYP3A4/5 slopinimo. Kamizestranto gebėjimas sužadinti CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4/5 yra menkas. Vertinant poveikį vaistinių medžiagų nešikliams, kamizestrantas neslopina *OATP1B3*, *OCT2*, *OAT1*, *OAT3*, *MATE1* ar *MATE2K* ir nėra *BCRP*, *OATP1B1* ar *OATP1B1* substratas.

Eliminacija

Per burną suvartojus vieną 75 mg [14C]-kamizestranto dozę, vidutiniškai 82 % suvartotos radioaktyviosios medžiagos buvo aptikta šlapime ir išmatose. Vidutinis bendrasis radioaktyvumas (65,1 %) išmatose rodo, kad vartojant vaistinį preparatą per burną, pagrindinis eliminacijos būdas – šalinimas su išmatomis. 16,8 % bendrojo radioaktyvumo pasišalino su šlapimu.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant nuo 25 iki 450 mg dozes, kamizestranto *AUC* ir C_{max} didėja labiau nei proporcingai dozei.

Ypatingos populiacijos

Amžiaus, lyties, rasės ir kūno masės poveikis

Remiantis popFK analizės duomenimis ($n = 756$), nenustatyta kliniškai reikšmingų sąsajų tarp modeliu numatytos ekspozicijos pusiausvyros apykaitos sąlygomis, ploto po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive pusiausvyros apykaitos sąlygomis (angl. *area under the curve at steady state*, AUC_{ss}) ir šių kintamųjų: amžiaus medianos pradedant tyrimą – 61 metai (nuo 29 iki 89 metų) ir rasių grupės. PopFK analizė parodė, kad pradinės kūno masės mediana buvo 69,9 kg (nuo 34,2 iki 150 kg) ir tai turėjo įtakos tariamam pasiskirstymo tūriui (V_2/F), tačiau toks poveikis nebuvo kliniškai reikšmingas. Tai reikšmingai nepaveikė tariamojo bendrojo klirenso iš organizmo (CL/F) arba AUC_{ss} . Kamizestranto dozės atsižvelgiant į amžių, lytį, rasę ar kūno masę, keisti nereikia.

Inkštų funkcijos sutrikimas

PopFK analizėje buvo naudojami tolydaus kreatinino klirenso duomenys. Siekiant įvertinti inkštų funkcijos poveikį kamizestranto FK, naudojant *Cockcroft-Gault* lygtį, buvo apskaičiuotas pradinis kreatinino klirensas (KrKl). KrKl mediana buvo 86,2 ml/min. (kitimo sritis – 22,8–303 ml/min.).

Analizė neatskleidė, kad nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas pradinio įvertinimo metu darytų kliniškai reikšmingą poveikį kamizestranto FK, o tai parodo, kad pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo nedaug pacientų, kuriems pasireiškė sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, o tie, kuriems atliekamos dializės, arba pacientai, kurių KrKl yra mažesnis nei 15 ml/min., į kamizestranto tyrimus nebuvo įtraukti. Todėl tinkama kamizestranto dozė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientams, kuriems atliekamos dializės, nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Remiantis farmakokinetikos tyrimo, kurio metu pacientai suvartojo vieną 75 mg dozę, duomenimis, pacientų, kuriems yra pasireiškęs vidutinio sunkumo (Child-Pugh B) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme kamizestranto ekspozicijos C_{max} ir AUC_{0-INF} geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 2,4 ir 2,7 karto didesni, palyginus su pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali. Kamizestranto ekspozicijos C_{max} ir AUC_{0-INF} geometriniai vidurkiai pacientų, kuriems yra pasireiškęs sunkus (Child-Pugh C) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo atitinkamai 3,1 ir 3,8 karto didesni, palyginus su pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali.

Kamizestranto ekspozicija yra didesnė nei proporcinga dozei ir, laikui bėgant, didėja, kol pasiekiamas pusiausvyros apykaita. Kamizestranto ekspozicijos padidėjimas nuo vienkartinės dozės iki pusiausvyros apykaitos kepenų funkcijos sutrikimu (remiantis Child-Pugh) sergančių asmenų organizme nežinomas. PopFK modeliavimas neparodė, kad nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (pagal NCI) būtų reikšmingas kamizestranto ekspozicijos kintamasis. Atsargumo sumetimais kamizestranto reikėtų vengti asmenims, kuriems yra pasireiškęs vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, kamizestrantą vartoti galima.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai / kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai

Remiantis kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis duomenimis, reprodukcijos organai buvo identifikuoti kaip organas taikiny, o histopatologinių pokyčių atsirado esant žymiai mažesnei (patelėms) arba 2 kartus didesnei (patinams) ekspozicijai už ekspoziciją žmogaus, vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę (angl. *Maximum Recommended Human Dose, MRHD*), organizme. Susijusių pokyčių buvo nustatyta antinksčių (žiurkėms ir pelėms) ir hipofizės (pelėms) liaukose. Atsižvelgiant į kamizestranto farmakologinį poveikį, šie pokyčiai buvo laikomi susijusiais su hormonais ir todėl nėra aktualūs moterims po menopauzės, prieš menopauzę ar perimenopauzės laikotarpiu arba vyrams, kuriems buvo skiriamas gydymas *LHRH* agonistu. Klinikinės reikšmės vyrų reprodukciniais organais turintys duomenys yra aprašyti poveikio vaisingumui skyriuje.

Žiurkėms ir (arba) pelėms buvo pastebėta makrofagų agregacija (plaučiuose, blužnyje, užkrūčio liaukoje ir mezenteriniuose limfmazgiuose) ir vakuolizacija (kepenų tulžies sistemos epitelyje). Tai buvo patvirtinta kaip fosfolipidozė žiurkių plaučiuose, kuri buvo grįžtama po dozių vartojimo 1 mėnesio trukmės tyrime, tačiau šešis mėnesius trukusio tyrimo metu tai buvo įvertinta kaip nepageidaujama reakcija žiurkių patelėms, kai bendra ekspozicija (AUC) jų plazmoje buvo maždaug 60 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus, vartojančio *MRHD*, organizme.

Remiantis mechanistinių tyrimų duomenimis, kliniškai reikšmingos kamizestranto dozės (ekspozicija maždaug 5 kartus didesnė už tą, kuri būna *MRHD* vartojančio žmogaus organizme) sutrikdė žiurkių tinklainės bipolinių stiebelių (lazdelių) ląstelių funkciją. Poveikis žiurkių tinklainei buvo grįžtamas ir atitinka pastebėtą trumpalaikį poveikį žmogaus regai.

Įvairių rūšių gyvūnams (pvz., šunims ir žiurkėms) buvo pastebėtas ir veikimo mechanizmo tyrimais patvirtintas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai. Gyvūnams buvo stebėtas ir kliniškai patvirtintas

širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas (susijęs su sinusinio prieširdžių mazgo aktyvumo sumažėjimu dėl poveikio HCN4 jonų kanalams) (žr. 4.4 skyrių). Šunims ir žiurkėms buvo stebėti vėliau pasireiškę papildomi širdies ir kraujagyslių sistemos funkciniai pokyčiai, įskaitant nuo dozės ir laiko priklausomą diastolinio kraujospūdžio bei QA ir PR intervalų sumažėjimą su pulsinio kraujospūdžio, QT/QTc intervalų ir kairiojo skilvelio (dP/dt+ ir dP/dt-) parametų padidėjimu. Tiriant šunis, QTc intervalo pailgėjimas išsilaikė nuo mažiausiai 3 dienų iki 4 savaičių. QTc intervalo pailgėjimo mechanizmas nežinomas, nepriklauso nuo širdies susitraukimų dažnio ir nesusijęs su *hERG* slopinimu bei buvo stebėtas, kai didžiausia laisvosios frakcijos koncentracija plazmoje buvo 4 ar daugiau kartų didesnė už nustatytąją *MRHD* vartojančio žmogaus organizme. Vieno telemetrijos tyrimo ir vieno toksikologijos tyrimo metu buvo pastebėti papildomi prieširdžių priešlaikiniai kompleksai (angl. *additional atrial premature complexes, APCs*) šuniui, kai laisvosios frakcijos koncentracija plazmoje atitinkamai 12 ir 33 kartus viršijo nustatytąją *MRHD* vartojančiam žmogui. Žiurkių patelėms buvo nustatyta kardiomiopatija po 6 mėnesių trukmės preparato skyrimo, kai bendra ekspozicija plazmoje buvo 11 ir daugiau kartų didesnė už nustatytąją *MRHD* vartojančio žmogaus organizme.

Remiantis tyrimų su šunimis duomenimis, kamizestrantą vartojant kartu su atropinu, reikšmingai padidėjo atropino ekspozicija plazmoje ir galvos smegenyse. Manoma, kad tai yra susiję su atropino metabolizmo slopinimu ir todėl tikėtina, kad tai būdinga tik šunims.

Mutageniškumas ir kancerogeninis poveikis

Kamizestrantas nesukėlė poveikio *Ames* ir mikrobranduolių tyrimuose *in vitro* bei mikrobranduolių tyrime *in vivo*. Ilgalaikio kartotinių dozių poveikio tyrimų metu kiaušidėse nustatyti šie požymiai: hiperplazija, kai bendroji ekspozicija plazmoje (*AUC*) buvo 2 ar daugiau kartų (tiriant žiurkių granuliozines ląsteles) ir 52 kartus (tiriant šunų patelių lytinio rumbelio stromą) didesnė, palyginus su ekspozicija *MRHD* vartojančio žmogaus organizme, bei gerybiniai granuliozinių ląstelių navikai, kai bendroji ekspozicija plazmoje (*AUC*) yra maždaug 60 kartų (žiurkėms) ir 3,5 karto (šunims) didesnė nei ekspozicija žmogaus, vartojančio *MRHD*, organizme. Vienam šuniui buvo nustatyta sėklidžių intersticinių (*Leydig*) ląstelių adenoma, kai ekspozicija buvo 13 kartų didesnė už tą, kuri būna *MRHD* vartojančio žmogaus organizme. Atsižvelgiant į kamizestranto farmakologinį poveikį, šie pokyčiai buvo laikomi susijusiais su hormonais ir todėl nėra aktualūs moterims po menopauzės, prieš menopauzę ar perimenopauzės laikotarpiu arba vyrams, kuriems buvo skiriamas gydymas *LHRH* agonistu.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui bei vystymuisi

Modifikuoto kamizestranto poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimo su žiurkėmis metu patelėms prieš implantaciją pradėjus vartoti 0,1 mg/kg per parą dozę, implantacija visiškai neįvyko. Kai vaistinis preparatas buvo vartojamas tik organogenezės laikotarpiu, kamizestrantas neturėjo įtakos embriono ir vaisiaus išgyvenimui ar vystymuisi, tačiau kamizestrantą vartojant laikotarpiu nuo implantacijos iki atsivedimo ir laktacijos laikotarpiu, pailgėjo gestacijos trukmė, pasireiškė distocija, sutriko palikuonių išgyvenamumas ir augimas. Šio tyrimo metu ekspozicija patelių organizme buvo gerokai mažesnė už ekspoziciją, kuri būna *MRHD* vartojančio žmogaus organizme.

Vaisingumas

Remiantis poveikio vaisingumui tyrimų su žiurkių patelėmis duomenimis, kamizestrantas nepalankiai paveikė rujos ciklus, poravimosi elgseną, vislumą ir ankstyvąjį embriono išgyvenamumą, o toks poveikis visiškai išnyko po 1 mėnesio dozavimo pertraukos. Poveikis buvo stebėtas, kai ekspozicija patelių organizme buvo mažesnė už ekspoziciją, kuri būna *MRHD* vartojančio žmogaus organizme.

Ilgalaikių tyrimų metu žiurkių ir šunų patinams duodant mažiausią dozę, kai ekspozicija buvo 2 ar daugiau kartų didesnė (žiurkėms) arba 3,5 ar daugiau karto didesnė (šunims) už ekspoziciją, kuri būna *MRHD* vartojančio žmogaus organizme, buvo pastebėta prostatos, sėklinės pūslelės ir sėklinių kanalėlių atrofija, sėklidžių kanalėlių išsiplėtimas ir sėklidės prielipo pokyčiai (sumažėjęs spermatozoidų kiekis žiurkėms ir ląstelių nuosėdos šunims) ir šie pokyčiai buvo laikomi kliniškai

reikšmingais. Po 9 savaičių trukmės dozavimo žiurkių patinams nustatytas mažesnis spermatidų / spermatozoidų kiekis, didesnė procentinė spermatozoidų anomalijų dalis, mažesnis spermatozoidų judrumas ir mažesnis poravimosi bei nėštumų dažnis, rodantys poveikį patinų vaisingumui. Poveikis buvo pastebėtas, kai ekspozicija plazmoje (*AUC*) 2 ar daugiau kartų didesnė už tą, kuri buvo stebėta vartojant klinikinę 75 mg dozę, bet poveikio nesukelianti koncentracija nebuvo nustatyta. Remiantis šio tyrimo duomenimis, preparato negavusioms patelėms, poruojamoms su preparato gavusiais patiniais, pasireiškė persileidimas po implantacijos ir sumažėjęs gyvų vaisių skaičius, o tai rodo sukeltą toksinį poveikį patinų reprodukcijai, kai bendra ekspozicija plazmoje (*AUC*) yra 27 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus, vartojančio *MHRD*, organizme. Ar pokyčiai patinų organizme yra grįžtamojo pobūdžio, nebuvo įvertinta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė (102 tipo)
Kalcio vandenilio fosfatas
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui jokių specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

28 x 1 plėvelė dengtos tabletės aliuminio folijos / aliuminio folijos perforuotosiose dalomosiose lizdinėse plokštelėse. 2 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 14 plėvelė dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2046/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) ir visuose vėlesniuose jo atnaujinimuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekiant išsamiau įvertinti suaugusių pacientų, sergančių ER teigiamu, <i>HER2</i> neigiamu, lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu, kuriems nustatyta <i>ESR1</i> mutacija ir kurių liga neprogresavo pirmos eilės endokrininės terapijos metu, gydymo kamizestranto deriniu su CDK4/6 inhibitoriumi (palbociklibu, ribociklibu ar abemaciklibu) ilgalaikį veiksmingumą, registruotojas turi pateikti <i>SERENA-6</i> tyrimo (III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto tyrimo) metu gautų galutinių <i>OS</i> duomenų analizę.	2028 m. gruodžio 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ETCAMAH 75 mg plėvele dengtos tabletės
camizestrantum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg kamizestranto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė
28x1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2046/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

etcamah 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ETCAMAH 75 mg tabletės
camizestrantum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Etcamah 75 mg plėvele dengtos tabletės kamizestrantas (*camizestrantum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Etcamah ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Etcamah
3. Kaip vartoti Etcamah
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Etcamah
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Etcamah ir kam jis vartojamas

Kas yra Etcamah

Etcamah sudėtyje yra veikliosios medžiagos kamizestranto. Kamizestrantas priklauso grupei vaistų, vadinamų per burną vartojamais selektyviaisiais estrogenų receptorių ardytojais (angl. *selective oestrogen receptor degrader*, *SERD*) ir estrogenų receptorių (ER) antagonistais.

Kam vartojamas Etcamah

Etcamah yra vaistas nuo vėžio, kurį vartojant kartu su kitu vaistu nuo vėžio, vadinamu CDK4/6 inhibitoriumi (palbociklibu, ribociklibu ar abemaciklibu), gydomi suaugusieji, kuriems yra diagnozuotas krūties vėžys, kuris yra išplitęs artimoje aplinkoje (lokaliai išplitęs) arba išplitęs į kitas kūno vietas (metastazavęs). Svarbu, kad Jūs taip pat perskaitytumėte šių kitų vaistų pakuotės lapelius. Jeigu kyla klausimų apie šiuos vaistus, kreipkitės į gydytoją.

Etcamah galima vartoti tik tada, kai vėžio ląstelės savo paviršiuje turi receptorių (taikinių) (vadinamas vėžiu su aptiktais estrogenų receptoriais [ER teigiamu vėžiu]) ir neturi didelio kiekio žmogaus epidermio augimo faktoriaus, vadinamo *HER2*, receptorių (*HER2* neigiamas vėžys). Be to, turi būti įrodyta, kad vėžio ląstelėse yra geno, vadinamo „*ESR1*“, pokytis (mutacija), kuris buvo aptiktas pacientui skiriant priešhormoninę terapiją kartu su CDK4/6 inhibitoriumi kaip pirmosios eilės gydymo nuo vėžio būdą, kol vėžys neprogresavo. Gydytojas taip pat atliks tyrimus, kad įsitikintų, jog gydymas Etcamah Jums yra tinkamas.

Kai Etcamah vartojamas moterims, kurios dar nesulaukė menopauzės (prieš menopauzę arba perimenopauzės laikotarpį), ar vyrams, jį reikia vartoti kartu su liuteinizuojantįjį hormoną atpalaiduojančiojo hormono (angl. *luteinizing hormone-releasing hormone*, *LHRH*) agonistu arba antagonistu (vaistais, kurie mažina hormonų [pvz., estrogeno, progesterono ir testosterono] kiekį kraujyje).

Kaip veikia Etcamah

Etcamah veikioji medžiaga kamizestrantas tiesiogiai blokuoja ir ardo estrogenų receptorių, kurie aptinkami krūtų vėžio audiniuose. Estrogenų receptoriai – tai baltymai, kurie gali padėti krūtų vėžiui augti ir dauginis. Etcamah, blokuodamas ir naikindamas krūtų vėžyje esančius estrogenų receptorių, gali sumažinti vėžio augimą ir plitimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Etcamah

Etcamah vartoti draudžiama

- žindymo laikotarpiu;
- jeigu yra alergija kamizestrantui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Etcamah:

- jeigu yra retas Jūsų pulsas;
- jeigu turite kokių nors kepenų sutrikimų.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Taip yra dėl to, kad nežinoma, kaip gerai Etcamah veikia arba ar jį saugu vartoti šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Etcamah

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip elgtis reikia dėl to, kad Etcamah gali daryti poveikį kai kurių kitų vaistų veikimui. Be to, kai kurie kiti vaistai gali daryti poveikį Etcamah veikimui.

- Toliau išvardyti vaistai gali mažinti Etcamah veiksmingumą sumažindami Etcamah kiekį kraujyje.
 - Karbamazepinas (vartojamas traukuliams malšinti)
 - Jonažolės preparatai (vaistažolės, vartojamos gydant nuo depresijos)
 - Rifampicinas (vartojamas gydant tam tikras infekcijas)
- Fenobarbitalis (vartojamas traukuliams malšinti) ir kitos žinomos vidutinio stiprumo CYP3A4/5 sužadinančios medžiagos (induktoriai) gali mažinti Etcamah veiksmingumą ir juos vartoti reikia atsargiai. Jeigu įmanoma, gydytojas gali skirti Jums vartoti kitokius vaistus.
- Etcamah, didindamas tam tikrų kitų vaistų kiekį kraujyje, gali didinti šių vaistų šalutinio poveikio riziką. Tokie yra toliau išvardyti vaistai.
 - Omeprazolas, pantoprazolas (vartojami gydant ligas, kurios pasireiškia dėl pernelyg didelio skrandžio rūgšties kiekio)
 - Varfarinas (vartojamas kraujo krešulių atsiradimui mažinti)
 - Fenitoinas (vartojamas traukuliams malšinti)Jeigu vartojate bet kurį iš išvardytų vaistų, gydytojas nutrauks gydymą likus bent 2 savaitėms iki pirmosios Etcamah dozės ir gydymo neatnaujins, kol nepareis bent 2 savaitės po paskutiniosios Etcamah dozės suvartojimo.
- Lansoprazolas (vartojamas gydant ligas, kurios pasireiškia dėl padidėjusio skrandžio rūgšties kiekio) ir kiti žinomi vidutiniškai jautrūs CYP2C9 ir (arba) CYP2C19 substratai gali būti vartojami laikantis atsargumo. Jeigu įmanoma, gydytojas gali skirti Jums vartoti kitokius vaistus.
- Vaistai, žinomi kaip CYP3A4/5 jautrūs substratai, pavyzdžiui:
 - midazolamas (vartojamas miegui sukelti ir [arba] nerimui malšinti) ir simvastatinas (vartojamas cholesterolio kiekiui mažinti) gali būti vartojami laikantis atsargumo;
 - vartojant alfentanilį ar fentanilį (skausmą malšinantis vaistai), gali prireikti koreguoti dozę ir, juos vartojant, gydytojas gali atidžiai Jus stebėti dėl galimų šalutinių reakcijų.
- Etcamah vartojimas su kai kuriais vaistais gali didinti širdies ritmo pokyčių, dėl kurių gali sutrikti širdies elektrinis aktyvumas (QT intervalo pailgėjimas) ir pasireikšti skilvelių tachikardija

(*Torsades de Pointes*) (nenormalus elektrinis aktyvumas širdyje, sukeliantis gyvybei pavojingą ritmo sutrikimą), riziką. Tokie yra toliau išvardyti vaistai.

- Ciprofloksacinas, levofloksacinas (vartojami gydant bakterijų sukeltas infekcijas)
- Ondansetronas (vartojamas pykinimui ir vėmimui slopinti)
- Escitalopramas, venlafaksinas (vartojami gydant nuo depresijos)
- Flukonazolas (vartojami gydant grybelių sukeltas infekcijas)
- Ribociklibas (vartojamas kartu su Etcamah gydant krūties vėžį)

Ribociklibas

Buvo tirtas Etcamah vartojimas kartu su ribociklibu. Gydytojas stebės Jus gydymo šiais vaistais metu ir, prireikus, gali koreguoti dozes. Daugiau informacijos žr. ribociklibo pakuotės lapelyje.

Ką Jūs turite žinoti apie stebėseną Etcamah vartojant kartu su CDK4/6 inhibitoriais?

Prieš pradėdant gydymą Etcamah kartu su CDK4/6 inhibitoriumi, gydytojas ištirs Jūsų širdies veiklą užrašydamas EKG ir prireikus atliks kraujo tyrimus, įskaitant druskų (elektrolitų) koncentracijų kraujyje išmatavimą. Gydymo metu gydytojas ir toliau Jus stebės bei laikysis CDK4/6 inhibitorių vartojimo instrukcijų. Pakitus Jūsų širdies ritmui, gali prireikti dažniau registruoti EKG.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Gimstamumo kontrolė (kontracepcija) – informacija moterims ir vyrams

Moteriškos lyties pacientės

Jeigu esate pastoti galinti moteris, gydymo Etcamah metu ir bent 4 savaites po paskutiniosios dozės suvartojimo turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Negalima vartoti kontraceptinių tablečių. Pasirinkite nehormoninį metodą (pvz., vario spiralę). Pasitarkite su gydytoju apie tinkamus kontracepcijos metodus.

Vyriškos lyties pacientai

- Lytinių santykių su moterimi metu, net tuo atveju, jeigu ji yra nėščia, Jūs privalote naudoti prezervatyvus gydymo Etcamah metu ir bent 1 savaitę po paskutiniosios dozės suvartojimo.
- Be to, Jūsų moteriškos lyties partnerė taip pat turi naudoti kontracepcijos priemones (pvz., kontraceptines tabletes).
- Jeigu Jūsų partnerė pastoja, apie tai privalote pranešti gydytojui.

Nėštumas

- Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Taip elgtis reikia dėl to, kad Etcamah gali pakenkti Jūsų dar negimusiam kūdikiui.
- Jeigu gydymo metu pastojote, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui. Gydytojas kartu su Jumis nuspręs, ar galite tęsti Etcamah vartojimą.
- Vartojant šį vaistą, Jums negalima pastoti. Jei esate pastoti galinti moteris, turite naudoti veiksmingą kontracepciją. Žr. pirmiau esantį skyrelį „Gimstamumo kontrolė (kontracepcija) – informacija moterims ir vyrams“.
- Jeigu esate pastoti galinti moteris, gydytojas paprašys atlikti nėštumo testą prieš pradėdant gydymą, kad patikrintų, ar nesate nėščia. Gydymo Etcamah laikotarpiu Jums taip pat gali tekti reguliariai atlikti nėštumo testus.

Žindymo laikotarpis

Prieš vartodama Etcamah, pasakykite gydytojui, jeigu žindote krūtimi. Nežinoma, ar šio vaisto patenka į gydomų moterų pieną. Dėl kūdikio saugumo gydymo Etcamah metu ir bent 4 savaites po paskutiniosios dozės suvartojimo negalima žindyti krūtimi.

Vaisingumas

Etcamah gali mažinti vyrų ir moterų vaisingumą. Jeigu planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kartu su CDK4/6 inhibitoriumi vartojamas Etcamah gali sukelti nuovargį ar galvos svaigimą, o tai gali šiek tiek paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Pats Etcamah kartais gali sukelti trumpalaikius regėjimo pokyčius (pvz., šviesos blyksnius). Tokie pokyčiai dažniausiai būna nesunkūs ir paprastai neturi įtakos gebėjimui vairuoti. Jeigu taip atsitiktų, būkite atsargūs vairuodami ar valdydami įrankius ar mechanizmus.

Etcamah sudėtyje yra natrio

Vienoje šio vaisto plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Etcamah

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Etcamah tiekiamas plėvele dengtų tablečių, kurias reikia vartoti per burną, pavidalu.
- Rekomenduojama dozė – viena Etcamah 75 mg plėvele dengta tabletė vieną kartą per parą kasdien tuo pačiu laiku.
- Tabletę reikia nuryti visą užgeriant vandeniu. Tabletės negalima kramtyti, smulkinti, tirpinti ar padalyti.
- Etcamah galima vartoti valgant arba nevalgius.
- Jeigu vemiate, papildomos dozės vartoti negalima. Kitą Etcamah dozę reikia vartoti įprastu laiku.
- Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol jis Jums yra naudingas arba pasireiškia nepriimtinas šalutinis poveikis.

Ką daryti pavartojus per didelę Etcamah dozę?

Jeigu suvartojote per didelę Etcamah dozę, kreipkitės į gydytoją. Su savimi pasiimkite visas likusias tabletes ir šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Etcamah

Jeigu pamiršote suvartoti vaisto dozę, ją galite vartoti nedelsdami per 6 valandas nuo įprasto vartojimo laiko. Jeigu po įprasto dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 6 valandos, pamirštąją dozę praleiskite ir kitą Etcamah dozę vartokite įprastu pagal planą laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą atskirą dozę.

Nustojus vartoti Etcamah

Etcamah vartojimo negalima nutraukti tol, kol taip pasielgti nenurodo gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu pasireiškė koks nors šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu gydymo metu pasireiškė kuris nors toliau išvardytų simptomų.

Karščiavimas, prakaitavimas ar šaltkrėtis, kosulys, į gripą panašūs simptomai, kūno masės mažėjimas, dusulys, pilvo skausmas ir viduriavimas, šiltos ar skausmingos kūno vietos arba didelis nuovargis (infekcijų požymiai ar simptomai) (labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai, kurie gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Mažas neutrofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekis (neutropenija)
- Mažas baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekis (leukopenija)
- Mažas trombocitų (kurie padeda kraujui suformuoti krešulius) kiekis (trombocitopenija)
- Mažas raudonųjų kraujo ląstelių (eritrocitų) kiekis (anemija)
- Galvos svaigimas
- Galvos skausmas
- Regos sutrikimai
- Akies sausumas
- Retas pulsas (bradikardija)
- Kosulys
- Viduriavimas
- Pykinimas
- Vėmimas
- Nugaros skausmas
- Nuovargis
- Silpnumas (astenija)

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Mažas limfocitų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekis (limfopenija)
- Apetito praradimas
- Kalio koncentracijos kraujyje sumažėjimas, dėl kurio gali sutrikti širdies plakimas (hipokalemija)
- Fosfatų koncentracijos kraujyje sumažėjimas (hipofosfatemija)
- Kalcio koncentracijos kraujyje sumažėjimas, dėl kurio kartais gali pasireikšti mėšlungis (hipokalcemija)
- Keistas skonis burnoje (disgeuzija)
- Apalpimas (sinkopė)
- Kraujo krešulių susiformavimas (dažniausiai kojų) venose (giliųjų venų trombozė)
- Dusulys arba kvėpavimo pasunkėjimas
- Vidurių užkietėjimas
- Pilvo skausmas
- Opos burnoje arba opos su dantenų uždegimu (stomatitas)
- Niežėjimas (niežulys)
- Plaukų slinkimas (alopecija)
- Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, kuris gali būti kepenų veiklos sutrikimo požymis
- Didelė kreatinino (raumenų irimo produktas) koncentracija kraujyje, kuri gali būti inkstų veiklos sutrikimo požymis
- Nenormalus širdies elektrinis aktyvumas, turintis įtakos jos plakimui (QTc intervalo pailgėjimas)

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Mažas baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekis kartu pasireiškiant karščiavimui dėl infekcijos (febrilinė neutropenija)
- Sunkus širdies plakimo sutrikimas (*Torsades de Pointes*), dėl kurio gali pasireikšti galvos svaigimas, alpimas arba sąmonės netekimas
- Kraujagyslės užsikimšimas krešuliu (embolija)
- Krešulys plaučių kraujagyslėje, galintis sukelti krūtinės skausmą, dusulį ir alpimą (plaučių embolija)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi

V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Etcamah

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pastebėjus pakuotės ar talpyklės pažeidimo ar atidarymo požymių arba jeigu tabletės yra sulūžusios, įtrūkusios ar kitaip pažeistos, Etcamah vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Etcamah sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kamizestrantas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg kamizestranto.
- Pagalbinės medžiagos
Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė (102 tipo), kalcio vandenilio fosfatas, karboksietilkrakmolo A natrio druska ir magnio stearatas (žr. 2 skyriuje skyrelį „Etcamah sudėtyje yra natrio“).
Tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis 3350, talkas, raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172) ir juodasis geležies oksidas (E172).

Etcamah išvaizda ir kiekis pakuotėje

Etcamah 75 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra smėlio spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra išraižyta „CM“ virš „75“, o kita tabletės pusė yra lygi. Tabletės skersmuo – maždaug 9 mm

Etcamah tiekiamas po 28 x 1 plėvele dengtas tabletes aliuminio folijos / aliuminio folijos perforuotoseiosiose dalomoseiosiose lizdinėse plokštelėse (kiekvienoje pakuotėje yra po 2 lizdines plokšteles, kurių kiekvienoje yra po 14 plėvele dengtų tablečių).

Registruotojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>