

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Etcamah 75 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg kamizestranta (*camizestranum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Smilškrāsas, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu “CM” virs “75” vienā pusē un gludu otru pusi. Aptuvenais diametrs: 9 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Etcamah kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru (palbociklibu, ribociklibu vai abemaciklibu) ir indicēts pieaugušo pacientu ar ER pozitīvu, HER2 negatīvu, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai, ja ir atklāta *ESR1* mutācija un slimība nav progresējusi pirmās izvēles endokrīnās terapijas kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru lietošanas laikā (informāciju par pacientu atlasī, pamatojoties uz biomarkšiem, skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktā).

Sievietēm pirms vai perimenopauzes periodā un vīriešiem Etcamah un CDK4/6 inhibitora kombinācija jālieto kopā ar luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona (*luteinizing hormone releasing hormone*; LHRH) agonistu vai antagonistu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Pacientu atlase

Pacienti ar ER pozitīvu, HER2 negatīvu, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kuri saņem pirmās izvēles endokrīno terapiju, ārstēšanai jāizvēlas, pamatojoties uz *ESR1* mutāciju klātbūtni plazmas vai audzēja paraugā, ko ņem ik pēc 3 mēnešiem, līdz tiek atklāta *ESR1* mutācija, izmantojot ar CE marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisku ierīci ar atbilstošu paredzēto lietojumu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja ar CE marķēta IVD ierīce nav pieejama, jāizmanto cits validēts tests.

Devas

Etcamah ieteicamā deva kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru ir 75 mg vienu reizi dienā. Etcamah lietošanas uzsākšanas laikā CDK4/6 inhibitora lietošana jāturpina tādā pašā devā kā tad, kad tika atklāta *ESR1m*.

Informāciju par ieteicamo devu skatīt arī CDK4/6 inhibitora vai LHRH agonista vai antagonista zāļu aprakstā (ZA). Ja CDK4/6 inhibitora lietošana tiek pilnīgi pārtraukta, ir jāpārtrauc arī Etcamah lietošana.

Terapijas ilgums

Ārstēšana ar Etcamah jāturpina, kamēr novēro klīnisku ieguvumu vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Izlaista deva

Ja ir izlaista Etcamah deva, to var lietot nekavējoties 6 stundu laikā pēc ierastā lietošanas laika. Ja ir pagājušas vairāk nekā 6 stundas, deva šajā dienā ir jāizlaiž. Etcamah nākamā deva ir jālieto ierastajā laikā.

Vemšana

Ja pacientam ir vemšana, papildu devu nedrīkst lietot. Etcamah nākamā deva ir jālieto ierastajā laikā.

Kontrole, lietojot Etcamah kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoriem

Lietojo Etcamah kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru, EKG jānovērtē pirms ārstēšanas uzsākšanas, aptuveni 1. cikla 8. un 15. dienā, un turpmāk — atbilstoši klīniskajām indikācijām. Pēc tam kombinētās ārstēšanas laikā novērošanai jābūt saskaņā ar ieteikumiem vienlaicīgi lietojamā CDK4/6 inhibitora zāļu aprakstā. Ja ārstēšanas laikā novēro QTc intervāla pagarināšanos, ieteicama biežāka EKG kontrole.

Turklāt, lietojot Etcamah kombinācijā ar ribociklibu, ārstēšanu drīkst uzsākt tikai pacientiem, kuriem QTcF rādītājs ir mazāks par 450 milisekundēm, un pirms kombinētās ārstēšanas uzsākšanas, 15. dienā un atbilstoši klīniskajām indikācijām jāveic elektrolītu analīze. Norādījumus par devas pielāgošanu un citu būtisku drošuma informāciju skatīt ribocikliba zāļu aprakstā.

Devas pielāgošana

Ārstēšanu ar Etcamah drīkst uz laiku un/vai pilnīgi pārtraukt, lai novērstu nevēlamās blakusparādības atbilstoši 1. tabulā sniegtajiem ieteikumiem par devas pielāgošanu.

1. tabula. Ieteikumi par Etcamah devas pielāgošanu

NCI CTCAE (v5.0) Toksicitāte	Rīcība
Bradikardija^a Simptomātiska, ≥ 2. pakāpe saskaņā ar CTCAE klasifikāciju	Jāapsver Etcamah lietošanas pārtraukšana, kamēr tiek novērtētas vienlaicīgi lietotās zāles, kuras izraisa bradikardiju. Ja šo traucējumu veicinošas vienlaicīgi lietotas zāles nav identificētas, Etcamah lietošana jāpārtrauc līdz bradikardijas simptomu izzušanai. Ja šo traucējumu veicinošas vienlaicīgi lietotas zāles ir identificētas, jāapsver šo zāļu lietošanas pilnīga pārtraukšana vai devas pielāgošana līdz bradikardijas simptomu izzušanai un pēc tam jāatsāk Etcamah lietošana. Jāapsver sirdsdarbības ātruma atkārtota novērtēšana pēc Etcamah lietošanas atsākšanas nākamajā klīnikas apmeklējumā vai atbilstoši klīniskām indikācijām. Ja ir pastāvīga simptomātiska bradikardija, Etcamah lietošana pilnīgi jāpārtrauc

NCI CTCAE (v5.0) Toksicitāte	Rīcība
Redzes izmaiņas^b ≥ 2. pakāpe saskaņā ar CTCAE klasifikāciju/ierobežo instrumentālās ikdienas darbības	Ja ar redzi saistītie simptomi ir progresējoši, pastāvīgi vai ietekmē instrumentālās ikdienas darbības, jāapsver nosūtīšana pie acu ārsta. Lēmums par ārstēšanas pārtraukšanu jāpieņem, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu.
3. vai augstākas pakāpes nevēlams notikums novērtēts kā cēloniski saistīts ar Etcamah	Jāpārtrauc Etcamah lietošana, līdz tiek sasniegta 2. vai zemāka pakāpe atbilstoši CTCAE klasifikācijai, pēc tam jāatsāk Etcamah lietošana. Ja atkārtoti rodas 3. vai augstākas pakāpes NN, jāapsver pilnīga Etcamah lietošanas izbeigšana.

NN - nevēlams notikums; CTCAE – Vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); NCI - Nacionālais vēža institūts (*National Cancer Institute*).

a. Termins „bradikardija” ietver bradikardiju un sinusa bradikardiju.

b. Termins „redzes izmaiņas” ietver fotopsijas, neskaidru redzi, redzes traucējumus, diplopiju un fotofobiju no MedDRA OSK “Acu slimības” un palinopsiju no MedDRA OSK „Nervu sistēmas traucējumi”.

Klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība, lietojot kamizestrantu vienlaicīgi ar abemaciklibu vai palbociklibu, nav novērota. Lietojot 75 mg kamizestranta kombinācijā ar ribociklibu, kamizestranta iedarbība paaugstinājās līdz līmenim, kas ir līdzīgs tam, kas novērots, lietojot 150 mg monoterapijas devu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem Etcamah deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem Etcamah deva nav jāpielāgo. Etcamah nav ieteicams pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (atbilstoši NCI kritērijiem) aknu darbības traucējumiem Etcamah deva nav jāpielāgo. Piesardzības nolūkā jāizvairās no kamizestranta lietošanas pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem drīkst lietot kamizestrantu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Etcamah drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tablete ir jānorij vesela, uzdzerot ūdeni, un to drīkst lietot neatkarīgi no uztura aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu. Etcamah nedrīkst lietot, ja tablete ir salauzta, saplaisājusi vai citādi bojāta. Tableti nedrīkst košļāt, sasmalcināt, izšķīdināt vai sadalīt, jo šādas lietošanas metodes nav pētītas klīniskajos pētījumos.

4.3. Kontrindikācijas

Bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Bradikardija, lietojot kombinācijā ar zālēm, par kurām zināms, ka tās paaugstina QTc intervāla pagarināšanās risku

Lietojo kamizestrantu kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoriem, ir ziņots par bradikardiju un QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientam, kuram, lietojot kamizestrantu kombinācijā ar ribociklibu, bija novērota bradikardija un QTc intervāla pagarināšanās, novēroja nefatālu *torsades de pointes*. Ņemot vērā to, ka bradikardija saistībā ar iespējamu QTc intervāla pagarināšanos var paaugstināt aritmijas risku, jāievēro piesardzība, lietojot kamizestrantu kombinācijā ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās izraisa QTc intervāla pagarināšanos, piemēram, ribociklibu. Skatīt ieteikumus par kontroli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Kamizestrants tiek metabolizēts aknās. Sagaidāms, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem būs pastiprināta kamizestranta iedarbība. Piesardzības nolūkā jāizvairās no kamizestranta lietošanas pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacienti, kuriem ir viegli aknu darbības traucējumi, drīkst lietot kamizestrantu. Pacientiem ar viegliem (atbilstoši NCI kritērijiem) aknu darbības traucējumiem Etcamah deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kamizestrants ir CYP3A4/5 un CYP2B6 atgriezenisks inhibitors, kas izraisa zāļu transportolbaltumvielu P-gp, BCRP un OATP1B1 inhibīciju. Kamizestrants ir spēcīgs, no laika atkarīgs, neatgriezenisks CYP2C9 un CYP2C19 inhibitors. Kamizestrants ir CYP3A4/5 un P-gp substrāts.

Citu zāļu ietekme uz kamizestrantu

CYP3A4/5 induktori

Sagaidāms, ka kamizestranta iedarbība samazināsies, ja to lieto vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A4/5 induktoriem. Klīniski, vienreizējas 75 mg kamizestranta devas iekšējā lietošana vienlaicīgi ar atkārtotām karbamazepīna devām (spēcīgs CYP3A4/5 induktors) izraisīja kamizestranta ģeometrisku vidējo attiecību C_{max} un AUC attiecīgi 0,41 [90 % CI: 0,37, 0,46] un 0,29 [90 % CI: 0,28, 0,32]. Jāizvairās no kamizestranta un spēcīga CYP3A4/5 induktora (tai skaitā, bet ne tikai, karbamazepīna, fenitoīna, rifampicīna un asinszāles) vienlaicīgas lietošanas. Jāapsver alternatīva zāļu lietošana, kam nav CYP3A4/5 indukcijas potenciāla, vai tas ir vājš.

Lietojo vienlaicīgi kamizestrantu kombinācijā ar ribociklibu un vidēji spēcīgu CYP3A4/5 induktoru (tai skaitā, bet ne tikai, piemēram, bosentānu, nafcilīnu, modafinilu un fenobarbitālu), kamizestranta deva nav jāpielāgo. Lietojot vienlaicīgi kamizestrantu kombinācijā ar abemaciclibu vai palbociclibu, ir jāizvairās no šādu vidēji spēcīgu CYP3A4/5 induktoru lietošanas, pārejot uz alternatīvām vienlaicīgi lietojamām zālēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

CYP3A4/5 inhibitori

Klīniskā pētījumā itrakonazola, kas ir spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors, vienlaicīga lietošana palielināja kamizestranta ģeometrisku vidējo C_{max} un AUC_{inf} attiecīgi 1,37 reizes un 1,90 reizes. Pacientiem, kuri

lieto spēcīgus CYP3A4/5 inhibitorus, ir jāizvairās no kamizestranta lietošanas kombinācijā ar ribociklibu. Turklāt, lietojot kamizestranta un ribocikliba kombināciju kopā ar vājiem CYP3A4/5 inhibitoriem (piemēram, hlorzoksazonu un fosaprepitantu) un vidēji spēcīgiem CYP3A4/5 inhibitoriem (piemēram, aprepitantu un diltiazemu), ir jāievēro piesardzība.

Kamizestranta ietekme uz citām zālēm

CYP2C9 un CYP2C19 substrāti

In vitro dati kopā ar mehānisko statisko modelēšanu liecina, ka kamizestrants ir spēcīgs neatgriezenisks, no laika atkarīgs gan CYP2C9, gan CYP2C19 inhibitors. Tas nozīmē, ka inhibīcija ir neatgriezeniska, un, lai atjaunotu funkcionalitāti, fermenti ir jā Sintetizē no jauna. Tāpēc ir sagaidāms, ka kamizestrants paaugstinās to zāļu iedarbības līmeni, kas ir CYP2C9 un/vai CYP2C19 substrāti. *In vivo* klīniskie dati nav pieejami. Zāļu, kas ir CYP2C9 un/vai CYP2C19 jutīgi substrāti (tai skaitā, bet ne tikai klobazāms, omeprazols, pantoprazols un proguanils) vai substrāti ar šauru terapeitisko indeksu (tai skaitā, bet ne tikai fenitoīns un varfarīns), lietošana jāpārtrauc vismaz 2 nedēļas pirms Etcamah pirmās devas lietošanas un tās nedrīkst lietot vismaz 2 nedēļas pēc Etcamah pēdējās devas lietošanas.

Kamizestranta lietošana vienlaicīgi ar vidēji jutīgiem CYP2C9 substrātiem (tai skaitā, bet ne tikai fluriprofēnu, siponimodu un gliburīdu) un/vai CYP2C19 substrātiem (tai skaitā, bet ne tikai esomeprazolu, vorikonazolu un lansoprazolu) ir pieļaujama, ievērojot piesardzību; tomēr, ja iespējams, jāapsver alternatīvu zāļu lietošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

CYP3A4/5 substrāti

Klīniskā pētījumā kamizestranta vienlaicīga lietošana palielināja midazolāma — jutīga CYP3A4/5 substrāta — ģeometrisko vidējo C_{max} 1,50 reizes un AUC 1,99 reizes; tādējādi kamizestrants ir vājš CYP3A4/5 inhibitors. Kamizestrants vienlaicīgi ar jutīgiem CYP3A4/5 substrātiem (tai skaitā, bet ne tikai budezonīdu, buspironu, dronedaronu, ivabradīnu, lurazidonu, midazolāmu, kvetiapiņu, sildenafilu un simvastatīnu) jālieto, ievērojot piesardzību. CYP3A4/5 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, alfentanilam un fentanilam) var būt jāpielāgo deva, un lietošana rūpīgi jākontrolē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

OATP1B1 jutīgi substrāti

In vitro dati liecina, ka kamizestrants ir OATP1B1 inhibitors. Tādēļ kamizestrants var palielināt zāļu, kas ir OATP1B1 substrāti, tai skaitā, bet ne tikai, gliburīds un lovastatīns, iedarbības līmeni. *In vivo* klīniskie dati nav pieejami. Jāizvairās no zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss un kuras ir OATP1B1 jutīgi substrāti. Zāles, kas ir OATP1B1 jutīgi substrāti, ir atļautas, bet jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nav iespējamās zāļu mijiedarbības.

BCRP jutīgi substrāti

In vitro dati liecina, ka kamizestrants ir krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein*; BCRP) inhibitors. Tāpēc kamizestrants var paaugstināt to zāļu, kas ir BCRP substrāti, iedarbības līmeni. *In vivo* klīniskie dati nav pieejami. Zāles, kas ir jutīgi BCRP substrāti, piemēram, rosuvastatīnu, sulfasalazīnu un sofosbuvīru, drīkst lietot, taču jāievēro piesardzība un pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nav iespējamās zāļu mijiedarbības. Jāizvairās no zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss un kuras ir jutīgi BCRP substrāti.

P-gp jutīgi substrāti

In vitro dati liecina, ka kamizestrants ir P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors. Tāpēc kamizestrants var paaugstināt zāļu, kas ir P-gp substrāti, tai skaitā, bet ne tikai edoksabāna, digoksīna, feksofenadīna un dabigatrāna eteksilāta, iedarbības līmeni. *In vivo* klīniskie dati nav pieejami. Jāizvairās no zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss un kuras ir jutīgi P-gp substrāti. Zāles, kas ir P-gp jutīgi substrāti, drīkst lietot, taču jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nav iespējamās zāļu mijiedarbības.

CYP2B6 jutīgi substrāti

In vitro dati liecina, ka kamizestrants ir CYP2B6 inhibitors. Tāpēc kamizestrants var paaugstināt zāļu, kas ir CYP2B6 substrāti, iedarbības līmeni. Jāizvairās no zāļu, kas ir jutīgi CYP2B6 substrāti, lietošanas. Visu citu CYP2B6 substrātu lietošana ir atļauta.

Zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu

Kamizestrants kombinācijā ar ribociklibu ir klīniski pētīts; pacientam ar bradikardiju un QTc intervāla pagarināšanos, lietojot kamizestrantu kombinācijā ar ribociklibu, novēroja nefatālu *torsades de pointes*. Pacientus ir ieteicams klīniski kontrolēt un pielāgot devas saskaņā ar norādījumiem apstiprinātajā ribocikliba zāļu aprakstā. No citu zāļu, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu un/vai izraisa *torsades de pointes* risku (piemēram, ciprofloksacīns, levofloksacīns, ondansetrons, escitaloprāms, venlafaksīns, flukonazols, hlorokvīns, halofantrīns, klaritromicīns, azitromicīns, haloperidols, metadons, moksifloksacīns, bepridils un pimozijs) vienlaicīgas lietošanas ir jāizvairās. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, jākontrolē EKG atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Pamatojoties uz darbības mehānismu un preklīniskajiem datiem, kamizestrants var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniece. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās kamizestranta lietošanas laikā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāveic grūtniecības tests, un tā rezultātam ir jābūt negatīvam, visā ārstēšanas laikā jāapsver atkārtota testēšana.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu un vīriešiem, kuru partneres ir ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanās laikā ar kamizestrantu un turpmāk norādīto laiku pēc ārstēšanas ar kamizestrantu pabeigšanas ir jāizmanto efektīva kontracepcija: vismaz 4 nedēļas sievietēm un 1 nedēļu vīriešiem.

Grūtniecība

Datu par kamizestranta lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, tai skaitā embriju letalitāti un distociju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz datiem no pētījumiem ar dzīvniekiem un darbības mehānismu, Etcamah nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad sievietes klīniskā stāvokļa dēļ ir nepieciešama ārstēšana ar kamizestrantu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kamizestrants un tā metabolīti izdalās mātes pienā. Pamatojoties uz pētījumu ar dzīvniekiem datiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Barošana ar krūti ir jāpārtrauc pirms ārstēšanas ar kamizestrantu un to drīkst atsākt ne ātrāk kā 4 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Datu par kamizestranta ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Pētījumu ar dzīvniekiem rezultāti pierādīja, ka kamizestrants izteikti ietekmē vīrišķos un sievišķos reproduktīvos orgānus pelēm, žurkām un suņiem, kā arī izraisa funkcionālu ietekmi uz mātišu un tēviņu fertilitāti žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Etcamah lietošana kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo šī kombinācija var izraisīt nogurumu un reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Etcamah var izraisīt īslaicīgas redzes izmaiņas perifērajā redzes laukā, galvenokārt fotopsijas, kas neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli. Tomēr pacientiem, kuriem rodas šie simptomi, jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Etcamah drošuma profila kopsavilkums pamatojas uz apkopotiem datiem par 263 pacientiem, kuri 3. fāzes (SERENA-6) un 1. fāzes (SERENA-1) pētījumos saņēma Etcamah kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 15\%$), lietojot Etcamah kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru, bija neitropēnija (59,7 %), redzes izmaiņas (40,7 %), infekcijas (38,4 %), caureja (21,3 %), slikta dūša (21,3 %), nogurums (20,5 %), bradikardija (19,8 %) un leukopēnija (15,6 %). No tām Etcamah izraisītas NBP bija redzes izmaiņas (40,7 %) un bradikardija (19,8 %).

Bieži sastopamas 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$), lietojot Etcamah kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru, bija neitropēnija (46,4 %), leukopēnija (9,1 %), anēmija (3,4 %), infekcijas (3,4 %) un paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (2,3 %).

Bieži sastopamas nopietnas nevēlamās blakusparādības ($\geq 1\%$), par kurām ziņots pacientiem, kuri saņēma Etcamah kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru, bija infekcijas (3,4 %) un paaugstināta ķermeņa temperatūra (1,1 %).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ pacientiem, kuri saņēma Etcamah kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru, tika pārtraukta ārstēšana ar Etcamah, bija neitropēnija (0,4 %) un pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā (0,4 %).

Biežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$), kuru dēļ pacientiem, kuri saņēma Etcamah kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru, tika pielāgota Etcamah deva, bija infekcijas (6,8 %), neitropēnija (6,5 %), bradikardija (4,2 %), pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā (3,4 %), caureja (2,3 %), vemšana (2,3 %) un redzes izmaiņas (2,3 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zāļu nevēlamās blakusparādības, kas atzītas par Etcamah izraisītām, lietojot Etcamah kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoriem, ir redzes izmaiņas un bradikardija. 2. tabulā ir norādītas arī tādas nevēlamās blakusparādības un to sastopamība, kas Etcamah un CDK4/6 inhibitora apvienotajā kopā ($n = 263$) novērotas, lietojot Etcamah un CDK4/6 inhibitora kombināciju.

Pētījumā SERENA-6 Etcamah un CDK4/6 inhibitora kombinācijas iedarbības ilguma mediāna bija 15,54 mēneši, un AI un CDK4/6 inhibitora kombinācijas iedarbības ilguma mediāna bija 7,36 mēneši.

Klīniskajos pētījumos novērotais nevēlamo blakusparādību biežums ir norādīts, pamatojoties uz jebkāda cēloņa nevēlamo notikumu biežumu, kur daļai nevēlamo blakusparādību var būt citi cēloņi, nevis šīs zāles, piemēram, slimība, citas zāles vai nesaistīti cēloņi.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK) un pēc MedDRA grupēto terminu biežuma dīlstošā secībā. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Etcamah un CDK4/6 inhibitora kombināciju (n = 263)^a

MedDRA OSK	MedDRA termins	Visas pakāpes n (%) kategorija	3. vai 4. pakāpe n (%) kategorija
Infekcijas un infestācijas	Infekcijas ^{d,e,f,g}	Ļoti bieži	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija ^{e,f,g,h}	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Anēmija ^{e,f,g,i}	Ļoti bieži	Bieži
	Leikopēnija ^{e,f,g,j}	Ļoti bieži	Bieži
	Trombocitopēnija ^{e,f,g,k}	Ļoti bieži	Bieži
	Limfopēnija ^{f,g}	Bieži	Retāk
	Febrila neitropēnija ^{e,f,g}	Retāk	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba ^{e,f,g}	Bieži	Retāk
	Hipokaliēmija ^g	Bieži	Bieži
	Hipofosfatēmija ^g	Bieži	Retāk
	Hipokalcēmija ^g	Bieži	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis ^{f,g}	Ļoti bieži	Retāk
	Galvassāpes ^{f,g}	Ļoti bieži	Retāk
	Disgeizija ^{e,f}	Bieži	Retāk
	Sinkope ^g	Bieži	Retāk
Acu bojājumi	Redzes izmaiņas ^b	Ļoti bieži	Retāk
	Sausās acs sindroms ^{e,g}	Ļoti bieži	-
Sirds funkcijas traucējumi	Badikardija ^c	Ļoti bieži	-
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Dziļo vēnu tromboze ^{e,f}	Bieži	Retāk
	Embolija ^e	Retāk	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus ^g	Ļoti bieži	-
	Aizdusa ^g	Bieži	Retāk
	Plaušu embolija ^{e,f}	Retāk	Retāk
	Caureja ^{e,f,g}	Ļoti bieži	Bieži

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša ^{e,f,g}	Ļoti bieži	Retāk
	Vemšana ^{e,f,g}	Ļoti bieži	Retāk
	Aizcietējums ^g	Bieži	-
	Sāpes vēderā ^g	Bieži	Bieži
	Stomatīts ^{e,f,g}	Bieži	-
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze ^{f,g}	Bieži	-
	Alopēcija ^{e,f,g}	Bieži	-
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes ^g	Ļoti bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ^{e,f,g}	Ļoti bieži	Bieži
	Astēnija ^{e,g}	Ļoti bieži	Retāk
	Paaugstināta ķermeņa temperatūra ^{e,f,g}	Bieži	Retāk
Izmeklējumi	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis ^{e,f,g}	Bieži	Retāk
	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis ^{e,f,g}	Bieži	Bieži
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^{e,g}	Bieži	-
	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā ^g	Bieži	Bieži

- a. Pakāpe noteikta atbilstoši Nacionālā vēža institūta vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE*) versijai 5.0.
- b. Termins „redzes izmaiņas” ietver fotopsijas, neskaidru redzi, redzes traucējumus, redzes dubultošanos un fotofobiju no MedDRA OSK “Acu slimības” un palinopsiju no MedDRA OSK „Nervu sistēmas traucējumi”. Papildus kamizestrantam redzes miglošanās ir palbocikliba NBP, bet fotopsijas ir abemacikliba NBP.
- c. Termins „bradikardija” ietver bradikardiju un sinusa bradikardiju.
- d. Visi vēlamie termini OSK „Infekcijas un infestācijas”.
- e. Kamizestranta un palbocikliba kombinācijas NBP.
- f. Kamizestranta un abemacikliba kombinācijas NBP.
- g. Kamizestranta un ribocikliba kombinācijas NBP.
- h. Termins „neitropēnija” ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu.
- i. Termins „anēmija” ietver anēmiju, makrocitāru anēmiju un dzelzs deficīta anēmiju.
- j. Termins „leikopēnija” ietver leikopēniju un samazinātu leukocītu skaitu.
- k. Termins „trombocitopēnija” ietver trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Bradikardija

No 19,8 % pacientu, kuriem tika ziņots par bradikardiju, 85 % pacientu bradikardija bija bezsimptomu CTCAE 1. pakāpes blakusparādība, bet pārējiem 15 % pacientu tika ziņots par 2. pakāpes nevēlamām blakusparādībām. Bradikardijas sākums bija atkarīgs no laika, sirdsdarbības ātruma pakāpeniska samazināšanās stabilu zemāko punktu varēja sasniegt aptuveni pēc 14 dienām, un parasti pēc ārstēšanas pārtraukšanas tas atkal normalizējās aptuveni tādā pašā laika periodā.

Bradikardija, ja vienlaikus novēro zāļu izraisītu QTc intervāla pagarināšanos, var paaugstināt aritmijas risku. QTc intervāla pagarināšanās kā blakusparādība ir ziņota 18 pacientiem (6,8 %) lietojot Etcamah un CDK4/6 inhibitoru kombināciju (skatīt 2. tabulu). No tiem 14 gadījumi tika ziņoti kā 1. vai 2. pakāpes blakusparādības; 3 gadījumi tika ziņoti kā 3. pakāpes blakusparādības, un 1. fāzes pētījumā pacientam ar bradikardiju un QTc pagarināšanos, lietojot kamizestrantu kombinācijā ar ribociklibu, tika novērota *torsades de pointes* (4. pakāpes blakusparādība). 3. un 4. pakāpes blakusparādības novēroja kombinācijā ar ribociklibu. Ieteicama papildu kontrole (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Redzes izmaiņas

No 40,7 % pacientu, kuriem ziņoja par redzes izmaiņām, lielākajai daļai (92,5 %) bija CTCAE 1. pakāpes nevēlamās blakusparādības, savukārt 6,5 % pacientu bija CTCAE 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības, un 0,9 % pacientu radās CTCAE 3. pakāpes nevēlama blakusparādība (fotopsijas). Biežākās redzes izmaiņas bija fotopsijas (24,0 %). Laika mediāna līdz pirmo redzes izmaiņu sākumam bija 9 dienas. Ar redzes izmaiņām saistītās NBP parasti bija periodiskas, īslaicīgas un neilga visu dienu. Tika ziņots, ka pacientiem redzes izmaiņas laika gaitā nepastiprinājās. Pacientu, kuriem ziņoja par redzes izmaiņām, oftalmoloģiska izmeklēšana neliecināja par acs strukturālām izmaiņām vai klīniski nozīmīgām redzes asuma izmaiņām, kas attiecināmas uz Etcamah (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas terapijas Etcamah pārdozēšanas gadījumā nav. Pirmās fāzes pētījumos, kuros pacienti saņēma monoterapijas dienas devas līdz 450 mg, maksimālā panesamā deva (*Maximum Tolerated Dose*; MTD) netika sasniegta. Drošuma profils pacientiem, kurus ārstēja ar Etcamah 150 mg vienu reizi dienā, atbilda Etcamah drošuma profilam, kas noteikts, lietojot ieteicamo 75 mg devu vienu reizi dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, pacienti ir rūpīgi jākontrolē un nepieciešamības gadījumā jāārstē simptomātiski.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: endokrīnās terapijas līdzekļi, antiestrogēni, ATĶ kods: L02BA05

Darbības mehānisms

Kamizestrants ir iekšķīgi lietojams selektīvs estrogēna receptoru noārdītājs (*selective estrogen receptor degrader*; SERD) un estrogēna receptoru (ER) antagonists.

Kamizestrants saistās ar ER α liganda saistīšanās domēnu, antagonizējot gan dabiskā tipa *ESR1*, gan mutētā *ESR1* kodētā ER α aktivitāti un izraisot no proteasomām atkarīgu ER α noārdīšanos bez ER α agonistiskas iedarbības.

Sirds elektrofizioloģija

Iedarbības izraisītas atbildes reakcijas analīze par iespējamo QTcI intervāla pagarināšanos, lietojot monoterapijā 75-300 mg kamizestranta dienā, tika novērtēta 30 pacientiem. Prognozētā ar zāļu lietošanu saistītā vidējā QTcI intervāla pagarināšanās bija 2,99 ms (95 % TI: (-0,75; 6,73)) pie vidējās līdzsvara koncentrācijas stāvokļa C_{max} ar augšējo robežu 6,09 ms (90 % TI) pēc kamizestranta lietošanas 75 mg vienu reizi dienā. Lietojot ieteicamo kamizestranta 75 mg devu, vidējā QTcI pagarināšanās par > 10 ms netika novērota.

Klīniskā efektivitāte

HR pozitīvs, HER2 negatīvs lokāli progresējošs vai metastātisks krūts vēzis

SERENA-6

SERENA-6 bija randomizēts, dubultmaskēts, no cirkulējošo audzēja DNS (*circulating tumour DNA*; ctDNA) atkarīgs pētījums, lai novērtētu terapijas maiņas uz Etcamah un CDK4/6 inhibitora (palbocikliba, ribocikliba vai abemacikliba) kombināciju efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar AI (letrozola vai anastrozola) un CDK4/6 inhibitora kombinācijas lietošanas turpināšanu pieaugušām sievietēm pirms/peri/pēcmenopauzes periodā un vīriešiem ar ER pozitīvu/HER2 negatīvu, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ar nosakāmu *ESR1* mutāciju, kas novērtēta ar ctDNA testu, bez slimības progresēšanas pirmās izvēles terapijas ar AI un CDK4/6 inhibitora kombināciju laikā. Visiem pacientiem bija jābūt tobrīd ārstētiem un ≥ 6 mēnešus saņēmušiem ārstēšanu ar AI un CDK4/6 inhibitora kombināciju kā sākotnējo endokrīno terapiju, un bez pierādījumiem par slimības progresēšanu atbilstoši pētnieka novērtējumam. Pacienti varēja saņemt vienu iepriekšējas izvēles ķīmijterapiju pirms AI un CDK4/6 inhibitora kombinācijas lietošanas uzsākšanas. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar ECOG > 1, plaši izplatītu simptomātisku metastātisku iekšējo orgānu slimību, agrīnu slimības progresēšanu CDK4/6 inhibitora terapijas laikā; smagu un nekontrolētu sirds blakusslimību, smagiem aknu darbības traucējumiem un/vai QTc intervāla pagarināšanos (kas definēta kā QTc intervāls > 480 ms, lietojot kombinācijā ar palbociklibu vai abemaciklibu; vai ≥ 450 ms, lietojot kombinācijā ar ribociklibu). *ESR1* mutācijas statuss tika noteikts prospektīvi, analizējot no plazmas iegūtu cirkulējošo audzēja DNS (ctDNA) ar Guardant 360 CDx testu. Piemērotas iekļaušanai pētījumā bija *ESR1* gēna mutācijas, kas izraisa norādītās aminoskābju izmaiņas: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Pamatojoties uz Guardant 360 analīzes rezultātiem, visbiežāk sastopamās *ESR1* izmaiņas bija aminoskābju D538G, Y537S un Y537N varianti, kas tika atklāti attiecīgi 44,6 %, 38,9 % un 18,5 % pacientu ar atbilstošu *ESR1* mutāciju.

Pavisam 315 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu Etcamah (n = 157, 75 mg vienu reizi dienā) kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru un AI placebo, vai arī AI kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru un Etcamah placebo (n = 158). Kopumā 75,6 % randomizēto pacientu saņēma palbociklibu, 14,9 % – ribociklibu un 9,5 % – abemaciklibu. CDK4/6 inhibitora izvēle un tā deva abās grupās randomizācijas brīdī palika nemainīga. Randomizācija tika stratificēta pēc slimības lokalizācijas (viscerāla slimība salīdzinājumā ar neviscerālu slimību), *ESR1*m noteikšanas (pirmais tests salīdzinājumā ar turpmākiem ctDNA testiem), laika posma no AI un CDK4/6 inhibitora kombinācijas lietošanas sākuma līdz randomizācijai (< 18 mēnešiem salīdzinājumā ar ≥ 18 mēnešiem) un CDK4/6 inhibitora veida (palbocikliba salīdzinājumā ar ribociklibu un/vai abemaciklibu). Pacientes pirms/perimenopauzes periodā un vīriešu dzimuma pacienti, kuri vienlaicīgi lietoja LHRH agonistu, turpināja to lietot arī pēc randomizācijas. Ārstēšanu ar Etcamah turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*; PFS), ko pētnieks novērtēja saskaņā ar Norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response*

Evaluation Criteria in Solid Tumors; RECIST) v1.1. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija laiks no randomizācijas līdz otrajai slimības progresēšanai vai nāvei (PFS2) un kopējā dzīvildze (*overall survival*; OS).

Demogrāfiskie un sākotnējo stāvokli raksturojošie rādītāji grupās bija labi līdzsvaroti. 315 pacientiem vecuma mediāna bija 61,0 gads (diapazonā no 29,0 līdz 89,0 gadiem un 36,8 % bija vecāki par 65 gadiem); sievietes (99,0 %); vīrieši (1,0 %); baltās rases pārstāvji (63,2 %), aziāti (23,2 %), melnās rases pārstāvji (1,9 %) un citu rasu pārstāvji (1,0 %). Funkcionālā stāvokļa novērtējums 0 (65,1 %) vai 1 (33,0 %) saskaņā ar Austrumu onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*; ECOG) kritērijiem; 79,4 % bija sievietes pēcmanopauzes periodā un 20,6 % bija sievietes pirms/perimenopauzes periodā vai vīrieši.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 3. tabulā un 1. attēlā.

3. tabula. Pētījuma SERENA-6 efektivitātes rezultāti (DCO3: 2026. gada 2. janvāris)

	Etcamah un CDK4/6 inhibitora kombinācija (n = 157)	AI un CDK4/6 inhibitora kombinācija (n = 158)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) pētnieka vērtējumā		
Notikumu skaits ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Mediāna, mēneši ^b (95 % TI)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Riska attiecība ^c (95 % TI)	0,45 (0,34; 0,59)	
p vērtība ^d	< 0,00001	
Kopējā dzīvildze (OS) (30 % datu pieejamība)		
Notikumu skaits (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Mediāna, mēneši ^b (95 % TI)	41,20 (35,48; NC)	40,21 (36,50; 43,27)
Riska attiecība ^c	0,87 (0,57; 1,30)	

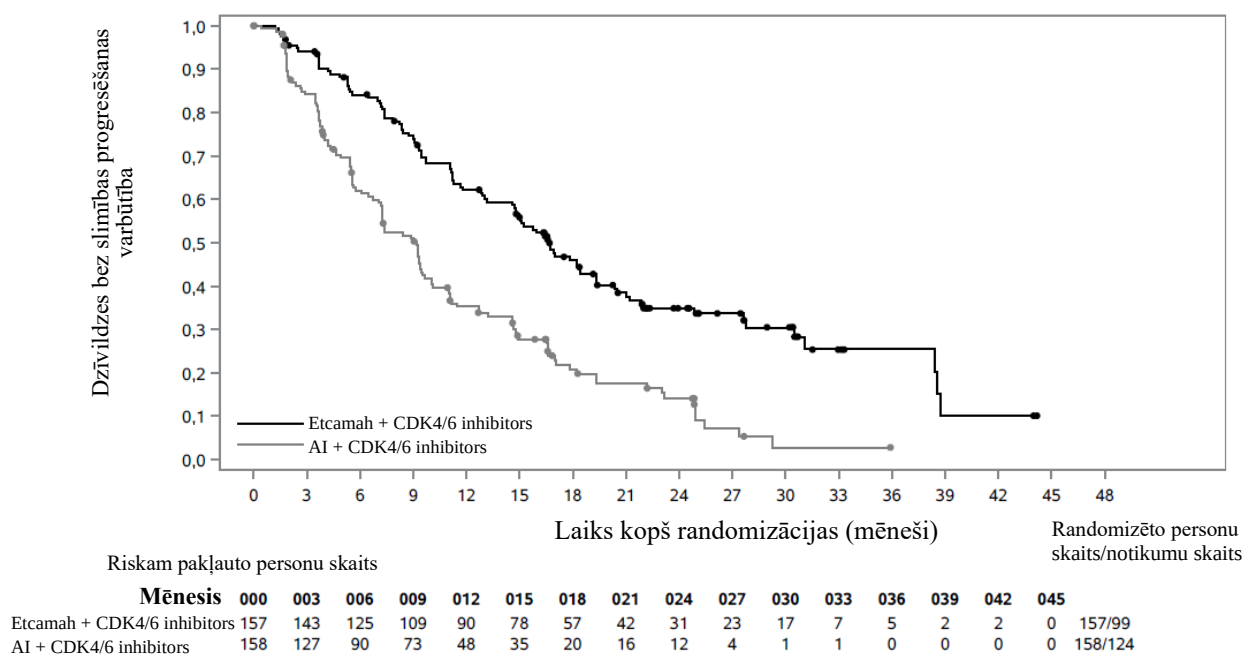
a. Ietver par progresēšanas notikumus, kas rodas divu vizīšu laikā pēc pēdējās novērtējamās pārbaudes.

b. Aprēķināts, izmantojot *Kaplan-Meier* metodi.

c. Riska attiecība < 1 liecina par labu Etcamah un CDK4/6 inhibitora kombinācijas terapijas grupai.

d. p vērtība < 0,00001 tika sasniegta DCO1 (2024. gada 28. novembrī).

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas *Kaplan-Meier* likne atbilstoši pētnieka vērtējumam pētījumā SERENA-6



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ETCAMAH visās pediatriskās populācijas apakšgrupās krūts vēža indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kamizestranta farmakokinētiskie rādītāji ir noteikti gan klīniski veseliem pacientiem, gan pacientiem ar krūts vēzi. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (popFK) analīzi, kamizestranta 75 mg devas farmakokinētiku raksturo šķietamais plazmas klīrenss 69,1 l/h, šķietamais izkļiendes tilpums (V_{ss}/F) līdzsvara koncentrācijas stāvoklī 26,97 l/kg un terminālais eliminācijas pusperiods aptuveni 23 stundas. Iekšķīgi lietotas kamizestranta 75 mg devas biopieejamība ir 43 %, un līdzsvara koncentrācijas stāvoklis tiek sasniegts līdz 5. dienai pēc lietošanas vienu reizi dienā.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas kamizestrants uzsūcas, un maksimālās koncentrācijas plazmā mediāna tiek sasniegta aptuveni 2–4 stundas pēc zāļu lietošanas.

Uztura ietekme

Līdzīga iedarbība tika novērota gan pēc lietošanas kopā ar treknu maltīti, gan tukšā dūšā pēc gavēšanas visu nakti, kas liecina, ka kamizestrantu var lietot neatkarīgi no uztura. Pēc trekas maltītes C_{max} un AUC ģeometriskā vidējā rādītāju attiecība sāta stāvoklī un tukšā dūšā (90 % TI) bija attiecīgi 106,2 % (90 % TI: 94,3 %; 119,7 %) un 109,8 % (90 % TI: 104,4 %, 115,5 %).

Izkļiede

Pamatojoties uz popFK analīzi, kamizestrants izplatās audos, un tā šķietamais perifērais izkļiendes tilpums ir 8,69 l/kg. Kamizestranta šķietamais izkļiendes tilpums līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir 26,97 l/kg.

Ar plazmas olbaltumvielām saistās 75,3 % kamizestranta (24,7 % nesaistītā formā). Pierādījumu par saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām atkarību no koncentrācijas nav. Attiecība starp koncentrāciju asinīs un plazmā bija 0,99.

Biotransformācija

In vitro hepatocītu pētījumu metabolisma rezultāti liecina, ka kamizestrants papildus tiešai N-glikuronidācijai tiek pakļauts vairākām oksidācijas reakcijām un to galvenokārt metabolizē CYP3A4/5 un UGT1A4. Kamizestranta metabolīti cilvēka organismā tika noteikti un kvantitatīvi novērtēti veselu brīvprātīgo sieviešu, kuras saņēma vienu [14C]-kamizestranta 75 mg perorālo devu (0,67 MBq) farmakokinētiskajos paraugos. Galvenie ar zālēm saistītie cirkulējošie savienojumi bija kamizestranta N-glikuronīda konjugāts, skābā metabolīta N-glikuronīds un kamizestrants, kas veidoja attiecīgi 20,1 %, 11,2 % un 13,6 % no cirkulējošā radioaktivitātes līmeņa plazmā. Pārējie astoņi maznozīmīgie metabolīti plazmā (katra relatīvais daudzums mazāks par 10 % no kopējā ar zālēm saistīto vielu daudzuma plazmā) bija vai nu oksidatīvie metabolīti, vai arī oksidatīvo metabolītu glikuronīdi. Aktīvi metabolīti nav identificēti.

In vitro: kamizestrants neinhibē CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2E1 un ir vājš (IC₅₀ > 100 μM) UGT1A1 un UGT2B7 inhibitors. Kamizestrants neizraisa no laika atkarīgu CYP1A2, CYP2D6 un CYP3A4/5 inhibīciju. Kamizestrantam ir zems CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4/5 indukcijas potenciāls. Attiecībā uz zāļu transportolbaltumvielām kamizestrants neinhibē OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 un MATE2K un nav BCRP, OATP1B1 vai OATP1B3 substrāts.

Eliminācija

Pēc vienreizējas [14C]-kamizestranta 75 mg devas iekšķīgas lietošanas vidēji 82 % no ievadītās radioaktivitātes tika atklāta urīnā un fēcēs. Vidējā kopējā radioaktivitāte (65,1 %) tika atklāta fēcēs, kas liecina, ka izdalīšanās ar fēcēm bija galvenais eliminācijas ceļš pēc iekšķīgas lietošanas; 16,8 % no kopējās radioaktivitātes tika atklāta urīnā.

Linearitāte/nelinearitāte

Kamizestranta AUC un C_{max} palielinājās vairāk nekā proporcionāli devu diapazonā no 25 mg līdz 450 mg.

Īpašas pacientu grupas

Vecuma, dzimuma, rases un ķermeņa masas ietekme

Pamatojoties uz popFK analīzēm (n = 756), neatklāja klīniski nozīmīgas modeļa prognozētās iedarbības līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, zemlīknes laukuma līdzsvara koncentrācijas stāvoklī (AUC_{ss}) un šādu kovariātu saistību: sākotnējā stāvokļa vecuma mediāna 61 gads (no 29 līdz 89 gadiem) un rasu grupas. PopFK analīze pierādīja, ka sākotnējā stāvokļa ķermeņa masas mediāna bija 69,9 kg (no 34,2 līdz 150 kg) un tā ietekmēja šķietamo izkliedes tilpumu (V₂/F), taču šī ietekme nebija klīniski nozīmīga; tā būtiski neietekmēja šķietamo organisma kopējo klīrensu (CL/F) vai AUC_{ss}. Kamizestranta devu nav jākorrigē atkarībā no pacienta vecuma, dzimuma, rases vai ķermeņa masas.

Nieru darbības traucējumi

popFK analīzē tika izmantota nepārtraukta kreatinīna klīrensa noteikšana. Lai novērtētu nieru darbības ietekmi uz kamizestranta FK, sākotnējā stāvokļa kreatinīna klīrenss (CrCL) tika aprēķināts, izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu; CrCL mediāna bija 86,2 ml/min (diapazons 22,8–303 ml/min). Analīze liecināja, ka viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi sākotnējā stāvoklī klīniski nozīmīgi neietekmē kamizestranta farmakokinētiku, liecinot, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Kamizestranta klīniskajos pētījumos tika iekļauts ierobežots skaits pacientu ar smagiem nieru darbības traucējumi un netika iekļauti pacienti ar dialīzi vai CrCL < 15 ml/min. Tāpēc pacientiem ar smagiem

nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar dialīzi atbilstoša kamizestranta deva nav noteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas pētījumu pacientiem pēc vienas 75 mg devas lietošanas, kamizestranta iedarbības ģeometriskā vidējā $C_{\max}$ un $AUC_{0-\infty}$ pacientiem ar vidēji smagiem (*Child-Pugh B*) aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi 2,4 reizes un 2,7 reizes lielāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību. Kamizestranta iedarbības ģeometriskā vidējā $C_{\max}$ un $AUC_{0-\infty}$ pacientiem ar smagiem (*Child-Pugh C*) aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi 3,1 reizes un 3,8 reizes lielāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību.

Kamizestranta iedarbība ir vairāk nekā proporcionāla devai un palielinās laika gaitā, līdz tiek sasniegts līdzsvara koncentrācijas stāvoklis. Nav zināms, kā palielinās kamizestranta iedarbība organismā pēc vienreizējās devas līdz līdzsvara koncentrācijas stāvokļa sasniegšanai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (pēc *Child-Pugh* kritērijiem). PopPK modelēšana neliecināja, ka viegli aknu darbības traucējumi (NCI) ir nozīmīga kamizestranta iedarbības kovariāta. Piesardzības nolūkā jāizvairās no kamizestranta lietošanas personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem drīkst lietot kamizestrantu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniska/atkārtotu devu toksicitāte

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un suņiem reproduktīvā sistēma tika identificēta kā mērķa orgāns ar histopatoloģisku atradi, kas novērota, ja iedarbība bija ievērojami zemāka (mācītēm) vai divreiz lielāka (tēviņiem) nekā iedarbība cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu (*Maximum Human Recommended Dose*; MHRD). Līdzīga atrade bija virsnierēs (žurkām un pelēm) un hipofīzē (pelēm). Atrade bija saistīta ar hormonu ietekmi, pamatojoties uz kamizestranta farmakoloģisko iedarbību, un tādēļ tā nav attiecināma uz sievietēm pēcmenopauzes periodā, sievietēm pirmsmenopauzes vai perimenopauzes periodā, kā arī vīriešiem, kuri lieto LHRH agonistu. Klīniski nozīmīga atrade vīriešu reproduktīvajā sistēmā ir aprakstīta sadaļā par fertilitāti.

Žurkām un/vai pelēm tika novērota makrofāgu agregācija (plaušās, liesā, aizkrūts dziedzerī un mezenterijā limfmezglos) un vakuolizācija (aknu žultsceļu epitēlijā). Tā apstiprinājās kā fosfolipidoze žurku plaušās, kas bija atgriezeniska pēc viena mēneša ilgās zāļu lietošanas, taču to uzskatīja par nevēlamu žurku mācītēm sešu mēnešu pētījumā, ja kopējā iedarbība plazmā (AUC) bija aptuveni 60 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkam, lietojot MHRD.

Mehānisma pētījumos kamizestrants izraisīja nūjiņveida bipolāro šūnu disfunkciju žurku tīklenē, ja iedarbība bija klīniski nozīmīga (aptuveni 5 reizes lielāka iedarbība nekā cilvēkam, lietojot MHRD). Tīklenes izmaiņas žurkām bija atgriezeniskas un atbilst īslaicīgajām redzes izmaiņām, kas novērotas cilvēkiem.

Ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu tika novērota dažādām sugām (t. i., suņiem un žurkām), un to apstiprināja mehānisma pētījumi. Dzīvniekiem tika novērota sirdsdarbības ātruma samazināšanās, kas saistīta ar sinuātriālā mezgla elektrokardio stimulācijas aktivitātes samazināšanos caur HCN4 jonu kanāliem, un tā tika apstiprināta klīniski (skatīt 4.4. apakšpunktu). Suņiem un žurkām papildu vēlīna sirds un asinsvadu funkcionālā ietekme ietvēra no devas un laika atkarīgu diastoliskā asinsspiediena, QA intervāla un PR intervāla samazināšanos, kā arī pulsa spiediena, QT/QTc intervālu un kreisā kambara rādītāju ($dP/dt+$ un $dP/dt-$) palielināšanos. Novērtējot suņiem, QTc pagarināšanās saglabājās vismaz no 3 dienām līdz 4 nedēļām. QTc pagarināšanās mehānisms bija nezināms, tas bija neatkarīgs no sirdsdarbības ātruma un nesaistīts ar hERG inhibīciju, un to novēroja, ja maksimālā nesaistītās vielas koncentrācija plazmā bija ≥ 4 reizes lielāka nekā cilvēkam, lietojot MHRD. Papildu priekškambaru priekšlaicīgus kompleksus (APC) novēroja vienam telemetrijas un vienam toksikoloģijas pētījuma sunim, ja maksimālā brīvā koncentrācija plazmā bija attiecīgi 12 un 33 reizes

lielāka nekā cilvēkam, lietojot MRHD. Kardiomiopātija tika novērota žurku mātītēm pēc 6 mēnešu ilgas devu lietošanas, ja kopējā iedarbība plazmā bija ≥ 11 reizes lielāka nekā cilvēka AUC iedarbība, lietojot MRHD.

Suņiem kamizestranta un atropīna kombinēta lietošana izraisīja ievērojamu atropīna iedarbības palielināšanos plazmā un galvas smadzenēs, ko uzskatīja par atropīna metabolisma inhibīcijas izraisītu un kas, tādējādi, visticamāk, ir raksturīga tieši suņiem.

Mutaģenēze un kanceroģenēze

Kamizestrants uzrādīja negatīvu rezultātu *in vitro* Eimsa un mikrokodoliņu testos, kā arī *in vivo* mikrokodoliņu pētījumā. Hroniskos, atkārtotu devu pētījumos atrade olnīcās ietvēra hiperplāziju, ja kopējā iedarbības plazmā (AUC) bija ≥ 2 reizes (žurku granulozas šūnās) un 52 reizes (suņu dzimumsaites stromas šūnās) lielāka nekā iedarbība cilvēkam, lietojot MHRD, kā arī labdabīgus granulozo šūnu audzējus, ja kopējā iedarbība plazmā (AUC) bija aptuveni 60 reizes (žurkām) un 3,5 reizes (suņiem) lielāka nekā iedarbība cilvēkam, lietojot MRHD. Vienam sunim, ja iedarbība 13 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot MRHD, novēroja intersticiālo (Leidiga) šūnu adenomu sēkliniekos. Atrade tiek uzskatīta par saistītu ar hormonu ietekmi, pamatojoties uz kamizestranta farmakoloģisko iedarbību, un tādēļ tie nav attiecināma uz sievietēm pēcmenopauzes periodā, sievietēm pirmsmenopauzes vai perimenopauzes periodā, kā arī vīriešiem, kuri lieto LHRH agonistu.

Reproduktīvā toksicitāte

Toksiska ietekme uz embriju un/vai augli/attīstību

Kamizestranta lietošana modificētā embriofetālās attīstības pētījumā žurkām izraisīja pilnīgu implantācijas trūkumu mātītēm, ja 0,1 mg/kg dienā devas lietošanu sāka pirms implantācijas. Ja zāles lietoja tikai organoģenēzes fāzē, kamizestrants neietekmēja embriofetālo izdzīvošanu vai attīstību, taču, lietojot to no implantācijas brīža līdz dzemdībām un zīdīšanas periodā, kamizestrants izraisīja grūsnības ilguma palielināšanos, distociju, kā arī pēcnācēju izdzīvošanas un augšanas traucējumus. Šajā pētījumā iedarbība mātītes organismā bija daudz mazāka nekā iedarbība cilvēkam, lietojot MHRD.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumā ar žurku mātītēm kamizestrants negatīvi ietekmēja pārošanās ciklus, pārošanās uzvedību, fertilitāti un agrīno embriju izdzīvošanu, taču šīs izmaiņas bija pilnīgi atgriezeniskas pēc 1 mēneša zāļu lietošanas pārtraukuma. Ietekme tika novērota, ja iedarbība mātītes organismā bija mazāka par iedarbību cilvēkam, lietojot MHRD.

Žurku tēviņiem un suņiem priekšdziedzera, sēklas pūslīšu un sēklinieku kanāliņu atrofiju, sēklinieku kanāliņu paplašināšanos un izmaiņas sēklinieku piedēkļos (spermas daudzuma samazināšanās žurkām un šūnu atlieku klātbūtne suņiem) novēroja jau lietojot mazākās devas hroniskos pētījumos, ja iedarbība bija ≥ 2 reizes (žurkām) vai $\geq 3,5$ reizes (suņiem) lielāka nekā iedarbība cilvēkam, lietojot MHRD, un šīs izmaiņas tika uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Žurku tēviņiem pēc 9 nedēļu ilgas zāļu lietošanas novēroja samazinātu spermatīdu/spermatozoīdu skaitu, lielāku spermatozoīdu patoloģiju īpatsvaru, samazinātu spermatozoīdu kustīgumu, kā arī zemākus pārošanās un grūsnības rādītājus, kas liecina par ietekmi uz tēviņu fertilitāti. Ietekmi novēroja, ja kopējā iedarbība plazmā (AUC) bija ≥ 2 reizes lielāka nekā iedarbība, lietojot klīnisko devu 75 mg, taču līmenis bez ietekmes netika noteikts. Šajā pētījumā mātītēm, kurām devu neievadīja deva un kuras tika pārotas ar tēviņiem, kuriem devu ievadīja, tika novērots implantācijas zudums un dzīvo augļu skaita samazināšanās, kas liecina par vīriešu dzimuma veicinātu reproduktīvo toksicitāti, ja kopējā iedarbība plazmā (AUC) bija 27 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkam, lietojot MRHD. Tēviņu fertilitātes atrades atgriezeniskums netika novērtēts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (102. tips)
Kalcija hidroģēnfosfāts
Nātrija cietes glikolāts (A tips)
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

28x1 tabletes alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros. Divi blisteri ar 14 tabletēm katrā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2046/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
-
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai papildu raksturotu kamizestranta ilgtermiņa efektivitāti kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru (palbociklibu, ribociklibu vai abemaciklibu) pieaugušo pacientu ārstēšanai ar ER-pozitīvu, HER2-negatīvu, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, ja ir atklāta ESR1 mutācija un slimība nav progresējusi pirmās izvēles endokrīnās terapijas laikā kombinācijā ar	2028. gada 31. decembris

CDK4/6 inhibitoru, RAĪ ir jāiesniedz SERENA-6 III fāzes randomizēta, dubultakla pētījuma galīgās OS analīzes rezultāti.	
---	--

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ETCAMAH 75 mg apvalkotās tabletes
camizestrantum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg kamizestranta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete
28x1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2046/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

etcamah 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ETCAMAH 75 mg tabletes
camizestrantum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Etcamah 75 mg apvalkotās tabletes *camizestrantum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Etcamah un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Etcamah lietošanas
3. Kā lietot Etcamah
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Etcamah
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Etcamah un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Etcamah

Etcamah satur aktīvo vielu kamizestrantu. Kamizestnants pieder pie zāļu grupas, ko sauc par iekšķīgi lietojamiem selektīviem estrogēna receptoru noārdītājiem (*selective oestrogen receptor degrader*; SERD) un estrogēna receptoru (ER) antagonistiem

Kādam nolūkam Etcamah lieto

Etcamah ir pretvēža zāles, ko lieto pieaugušajiem kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, kas pazīstamas kā CDK4/6 inhibitori (palbociklībs, ribociklībs vai abemaciklībs), lai ārstētu krūts vēzi, kas ir izplatījies netālu (lokāli progresējošs) vai uz citām ķermeņa daļām (metastazējis). Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu arī šo citu zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, vaicāiet ārstam.

Etcamah var lietot tikai tad, ja vēža šūnu virsmā ir receptori (mērķi), ko sauc par estrogēnu receptoru pozitīviem (ER pozitīvs audzējs), un tām nav lielā daudzumā cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru, ko sauc par HER2 (HER2 negatīvs audzējs). Vēža šūnās ir jābūt izmaiņām (mutācijai) gēnā, ko sauc par *ESR1*, un tās ir atklātas laikā, kad pacients kā pirmo vēža ārstēšanas kursu ir saņēmis antiestrogēnu terapiju kopā ar CDK4/6 inhibitoru, turklāt vēzis šajā laikā neprogresē. Ārsts veiks arī pārbaudi, lai pārliecinātos, ka ETCAMAH ir Jums piemērots.

Ja Etcamah lieto sievietēm, kurām vēl nav iestājusies menopauze (pirmsmenopauzes vai perimenopauzes periodā), un vīriešiem, tās jālieto kopā ar luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona (LHRH) agonistu vai antagonistu (zālēm, kas pazemina hormonu, piemēram, estrogēna, progesterona un testosterona, līmeni asinīs).

Kā Etcamah darbojas

Etcamah aktīvā viela kamizestrants darbojas, tieši bloķējot un iznīcinot estrogēna receptorus, kas atrodas krūts vēža audos. Estrogēna receptori ir olbaltumvielas, kas var palīdzēt krūts vēzim augt un vairoties. Bloķējot un iznīcinot krūts vēža audos esošos estrogēna receptorus, Etcamah var samazināt vēža augšanu un izplatīšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Etcamah lietošanas

Nelietojiet Etcamah šādos gadījumos:

- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir alerģija pret kamizestrantu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Etcamah lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir palēnināta sirdsdarbība;
- ja Jums ir jebkādi aknu darbības traucējumi.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav zināms, cik labi Etcamah darbojas vai cik drošs tas ir šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Etcamah

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo Etcamah var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Etcamah iedarbību.

- Turpmāk minētās zāles var samazināt Etcamah efektivitāti, samazinot Etcamah daudzumu asinīs:
 - karbamazepīns (lieto krampju ārstēšanai);
 - divšķautņu asinszāle (augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai);
 - rifampicīns (lieto noteiktu infekciju ārstēšanai).
- Fenobarbitāls (lieto krampju ārstēšanai) un citi zināmi vidēji spēcīgi CYP3A4/5 inducētāji var samazināt Etcamah efektivitāti, un tie ir jālieto piesardzīgi. Ja iespējams, Jūsu ārsts var apsvērt citu zāļu lietošanu.
- Etcamah var paaugstināt blakusparādību risku, lietojot kopā ar dažām citām zālēm, jo tas palielina šo zāļu daudzumu asinīs. Tās ir:
 - omeprazols, pantoprazols (lieto, lai ārstētu slimības, ko izraisa pārmērīga kuņģa skābes sekrēcija);
 - varfarīns (lieto asins recekļu ārstēšanai);
 - fenitoīns (lieto krampju ārstēšanai).Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts pārtrauks ārstēšanu vismaz 2 nedēļas pirms Etcamah pirmās devas lietošanas un atsāks to ne ātrāk kā 2 nedēļas pēc Etcamah pēdējās devas lietošanas.
- Lansoprazols (lieto, lai ārstētu slimības, ko izraisa pārmērīga kuņģa skābes sekrēcija) un citi zināmi vidēji jutīgi CYP2C9 un/vai CYP2C19 substrāti – drīkst lietot, ievērojot piesardzību. Ja iespējams, Jūsu ārsts var apsvērt citu zāļu lietošanu.
- Zāles, kas pazīstamas kā jutīgi CYP3A4/5 substrāti, piemēram:
 - midazolāms (lieto miega uzlabošanai un/vai trauksmes mazināšanai) un simvastatīns (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai) jālieto piesardzīgi;
 - alfentanils un fentanils (zāles, ko lieto sāpju mazināšanai) – var būt jāpielāgo deva, un ārsts var stingri kontrolēt to lietošanu, lai atklātu iespējamās nevēlamās blakusparādības.
- Etcamah lietošana kopā ar dažām zālēm var paaugstināt sirds ritma traucējumu risku, izraisot patoloģisku sirds elektrisko aktivitāti (QT intervāla pagarināšanos) un *torsades de pointes* (patoloģisku sirds elektrisko aktivitāti ar dzīvībai bīstamiem ritma traucējumiem). Tās ietver:
 - ciprofloksacīnu, levofloksacīnu (lieto bakteriālas infekcijas ārstēšanai);
 - ondansetronu (lieto slikta dūša un vemšanas ārstēšanai);

- escitalopramu, venlafaksīnu (lieto depresijas ārstēšanai);
- flukonazolu (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- **ribociklibu** (lieto krūts vēža ārstēšanai kombinācijā ar Etcamah).

Ribociklibis - Etcamah lietošana kopā ar ribociklibu ir pētīta. Ārsts kontrolēs Jūsu veselības stāvokli ārstēšanas laikā ar šīm zālēm, un nepieciešamības gadījumā var pielāgot devas. Sīkāku informāciju skatīt ribocikliba lietošanas instrukcijā.

Kas jums jāzina par kontroli, lietojot Etcamah un CDK4/6 inhibitorus

Pirms un pēc ārstēšanas uzsākšanas ar Etcamah un CDK4/6 inhibitoru ārsts pārbaudīs jūsu sirdi ar EKG un nozīmēs asins analīzes, tai skaitā, ja nepieciešams, pārbaudīs sāļu līmeni asinīs. Ārstēšanas laikā ārsts turpinās Jūs kontrolēt pēc nepieciešamības un ievēros norādījumus par CDK4/6 inhibitoru, ko lietojat. Ja rodas izmaiņas sirds darbībā, var būt nepieciešama biežāka EKG pārbaude.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Kontracepcija – informācija sievietēm un vīriešiem

Pacientes

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Etcamah lietošanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas Jums ir jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis. Nelietojiet kontracepcijas tabletes. Izvēlieties nehormonālas metodes, piemēram, vara spirāli. Jautāiet ārstam, kuras kontracepcijas metodes ir piemērotas.

Vīriešu dzimuma pacienti

- Etcamah lietošanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas, stājoties dzimumattiecībās ar sievieti, Jums ir jālieto prezervatīvs, pat ja sievietei ir iestājusies grūtniecība.
- Arī Jūsu partnerei ir jālieto kontracepcija, piemēram, kontracepcijas tabletes.
- Jums jāinformē ārsts, ja Jūsu partnerei iestājas grūtniecība.

Grūtniecība

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Tas ir tāpēc, ka Etcamah var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.
- Ja Jums ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu. Ārsts kopā ar Jums izlems, vai Jums jāturpina lietot Etcamah.
- Izvairieties no grūtniecības iestāšanās šo zāļu lietošanas laikā. Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis. Skatīt iepriekš „Kontracepcija – informācija sievietēm un vīriešiem”.
- Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums lūgs veikt grūtniecības testu, lai noskaidrotu, vai Jums jau nav iestājusies grūtniecība. Lietojot Etcamah, Jums var būt regulāri jāveic grūtniecības testi.

Barošana ar krūti

Pirms Etcamah lietošanas informējiet ārstu, ja barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Lai rūpētos par bērna drošumu, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanas ar Etcamah laikā un 4 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Etcamah var samazināt vīriešu un sieviešu fertilitāti. Ja Jūs plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Etcamah lieto kopā ar CDK4/6 inhibitoru, var rasties nogurums vai reibonis, un tas var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Etcamah viena paša lietošana dažkārt var izraisīt īslaicīgas izmaiņas redzes laukā, piemēram, gaismas zibšņus. Šīs izmaiņas parasti ir

vieglas, un parasti neietekmē spēju vadīt transportlīdzekli. Ja tā notiek, esiet piesardzīgs, vadot transportlīdzekli vai strādājot ar instrumentiem vai mehānismiem.

Etcamah satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Etcamah

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Etcamah ir pieejams iekšķīgi lietojamu apvalkoto tablešu veidā.
- Etcamah ieteicamā deva ir viena 75 mg apvalkotā tablete vienu reizi dienā vienā un tai pašā laikā katru dienu.
- Norijiet tableti veselu, uzdzerot ūdeni. Nekošļājiet, nesasmalciniet, neizšķīdiniet un nedaliet tableti.
- Etcamah var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Ja Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo Etcamah devu ierastajā laikā.
- Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr tā sniedz Jums ieguvumu, vai līdz brīdim, kad blakusparādības kļūst nevadāmas.

Ja esat lietojis Etcamah vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Etcamah vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu. Paņemiet līdzī tabletes un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Etcamah

Ja esat aizmirsis lietot devu, Jūs varat to lietot uzreiz 6 stundu laikā pēc parastā lietošanas laikā. Ja kopš parastā devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 6 stundas, izlaidiet šo devu un lietojiet nākamo Etcamah devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu atsevišķas aizmirstās devas.

Ja pārtraucat lietot Etcamah

Nepārtrauciet Etcamah lietošanu, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, tai skaitā šajā instrukcijā neminētas blakusparādības.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas laikā rodas kāds no šiem simptomiem:

drudzis, svīšana vai drebuļi, klepus, gripai līdzīgi simptomi, ķermeņa masas zudums, elpas trūkums, sāpes vēderā un caureja, silti vai sāpīgi apvidi uz ķermeņa vai ļoti stiprs nogurums (infekciju pazīmes vai simptomi) (ļoti bieži, var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).

Citas blakusparādības

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Mazs neitrofīlo leukocītu (noteikta veida balto asins šūnu) skaits (neitropēnija).
- Mazs balto asins šūnu skaits (leikopēnija).
- Mazs trombocītu (šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt) skaits (trombocitopēnija).
- Mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija).
- Reibonis.

- Galvassāpes.
- Redzes izmaiņas.
- Sausās acs sindroms.
- Lēna sirdsdarbība (bradikardija).
- Klepus.
- Caureja.
- Slikta dūša.
- Vemšana.
- Muguras sāpes.
- Nogurums.
- Vājums (astēnija).

Bieži: var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Mazs limfocītu (noteikta veida balto asins šūnu) skaits (limfopēnija).
- Ēstgribas zudums.
- Pazemināts kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt sirds ritma traucējumus (hipokaliēmija).
- Pazemināts fosfātu līmenis asinīs (hipofosfatēmija).
- Pazemināts kalcija līmenis asinīs, kas dažreiz var izraisīt krampjus (hipokalcēmija).
- Neparasta garša mutē (disgeizija).
- Ģībonis (sinkope).
- Asins receklis dziļajā vēnā, parasti kājā (dziļo vēnu tromboze).
- Elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana (aizdusa).
- Aizcietējums.
- Sāpes vēderā.
- Čūliņas vai čūlas mutē ar smaganu iekaisumu (stomatīts).
- Nieze.
- Matu izkrišana (alopēcija).
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem.
- Augsts muskuļu sadalīšanās produkta kreatinīna līmenis asinīs, kas var liecināt par nieru darbības traucējumiem.
- Patoloģiska sirds elektriskā aktivitāte, kas ietekmē sirds ritmu (QTc intervāla pagarināšanās).

Retāk: var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem

- Mazs balto asins šūnu skaits ar infekcijas izraisītu drudzi (febrila neitropēnija).
- Smaga sirdsdarbības aritmija (*torsades de pointes*), kas var izraisīt reiboni, ģīboni vai samaņas zudumu.
- Asinsvada aizsprostojums ar asins recekli (embolija).
- Asins receklis plaušu asinsvadā, kas var izraisīt sāpes krūtīs, elpas trūkumu un ģīboni (plaušu embolija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Etcamah

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet Etcamah, ja iepakojumam vai traukam ir redzamas bojājuma vai atvēršanas pazīmes vai ja tabletes ir salauztas, saplaisājušas vai citādi bojātas.

Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Etcamah satur

- Aktīvā viela ir kamizestrants. Katra apvalkotā tablete satur 75 mg kamizestranta.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze (102. tips), kalcija hidroģēnfosfāts, nātrija cietes glikolāts (A tips) un magnija stearāts (skatīt 2. punktā „Etcamah satur nātriju“).
Tabletes apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talks, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un melnais dzelzs oksīds (E172).

Etcamah ārējais izskats un iepakojuma saturs

Etcamah 75 mg apvalkotā tablete ir bēša, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu “CM” virs “75” vienā pusē un gludu otru pusi. Aptuvenais diametrs: 9 mm.

Etcamah tiek piegādāts alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros pa 28x1 tabletēm (katrā iepakojumā ir 2 blisteri ar 14 tabletēm).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tlf.: +45 43 66 64 62

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.