

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etcamah 75 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg camizestrant.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Beige, ronde, aan beide zijden bolle (biconvexe) filmomhulde tablet, met het opschrift 'CM' boven '75' aan de ene zijde en blanco aan de andere zijde. Geschatte diameter: 9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Etcamah in combinatie met een CDK4/6-remmer (palbociclib, ribociclib of abemaciclib) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ER-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij detectie van een *ESR1*-mutatie in afwezigheid van ziekteprogressie tijdens eerstelijns endocriene therapie in combinatie met een CDK4/6-remmer (voor op biomarkers gebaseerde patiëntenselectie, zie rubriek 4.2 en 5.1).

Bij pre- of perimenopauzale vrouwen en bij mannen moet Etcamah plus een CDK4/6-remmer worden gecombineerd met een luteïniserend-hormoon-afgevend hormoon (LHRH)-agonist of -antagonist.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Patiëntenselectie

Patiënten met ER-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die een eerstelijns endocriene behandeling ondergaan, dienen voor behandeling te worden geselecteerd op basis van de aanwezigheid van *ESR1*-mutaties in plasma of tumormateriaal dat elke 3 maanden wordt afgenomen, totdat een *ESR1*-mutatie is gedetecteerd en deze moeten worden onderzocht met behulp van een medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met CE-markering dat voor dit specifieke doel is bestemd (zie rubriek 5.1). Als er geen IVD met CE-markering beschikbaar is, dient een alternatieve, gevalideerde test te worden gebruikt.

Dosering

De aanbevolen dosering Etcamah in combinatie met een CDK4/6-remmer is eenmaal daags 75 mg. De CDK4/6-remmer moet bij aanvang van de behandeling met Etcamah in dezelfde dosering worden voortgezet als op het moment waarop de *ESR1m* werd vastgesteld.

Raadpleeg ook de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van de CDK4/6-remmer of LHRH-agonist of -antagonist voor de aanbevolen doseringsinformatie. Als de CDK4/6-remmer definitief wordt stopgezet, moet Etcamah ook worden stopgezet.

Duur van de behandeling

De behandeling met Etcamah moet worden voortgezet zolang er klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Gemiste dosis

Als patiënten een dosis Etcamah missen, kan deze onmiddellijk worden ingenomen binnen 6 uur na het tijdstip waarop deze gebruikelijk wordt ingenomen. Na meer dan 6 uur moet de dosis voor die dag worden overgeslagen. De volgende dosis Etcamah moet op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Braken

Als de patiënt moet braken, dient er geen extra dosis ingenomen te worden. De volgende dosis Etcamah moet op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Monitoring bij Etcamah in combinatie met CDK4/6-remmers

Voor de combinatie van Etcamah met een CDK4/6-remmer, dient een ECG te worden uitgevoerd voordat de behandeling start, rond dag 8 en dag 15 van de eerste cyclus, en daarna wanneer dit klinisch geïndiceerd is. Daarna moet de monitoring tijdens de combinatiebehandeling plaatsvinden volgens de aanbevelingen in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van de gelijktijdig toegediende CDK4/6-remmer. In geval van QTc-verlenging tijdens de behandeling wordt frequentere ECG-monitoring aanbevolen.

Bovendien mag de combinatie van Etcamah met ribociclib alleen worden gestart bij patiënten met QTcF-waarden van minder dan 450 msec, en dient een elektrolytenanalyse te worden uitgevoerd vóór aanvang van de combinatietherapie, op dag 15 en indien klinisch geïndiceerd. Raadpleeg de SmPC van ribociclib voor richtlijnen over dosisaanpassing en andere relevante veiligheidsinformatie.

Dosisaanpassingen

De behandeling met Etcamah kan tijdelijk worden onderbroken en/of stopgezet om bijwerkingen te behandelen volgens de richtlijnen voor dosisaanpassing in tabel 1.

Tabel 1 Aanbevolen dosisaanpassing voor Etcamah

NCI CTCAE (v5.0) Toxiciteit	Maatregel
Bradycardie ^a Symptomatisch, CTCAE graad ≥ 2	Overweeg de toediening van Etcamah te onderbreken terwijl gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze bradycardie veroorzaken, worden onderzocht. Als er geen gelijktijdig gebruikt geneesmiddel wordt geïdentificeerd dat hieraan bijdraagt, moet de behandeling met Etcamah worden onderbroken totdat de symptomen van bradycardie zijn verdwenen. Als er wel een gelijktijdig gebruikt geneesmiddel wordt geïdentificeerd dat hieraan bijdraagt, overweeg om dit middel te onderbreken of de dosering ervan aan te passen totdat de symptomen van bradycardie zijn verdwenen, waarna de behandeling met Etcamah kan worden hervat. Overweeg de hartslag opnieuw te beoordelen na het hervatten van de dosering van Etcamah bij het volgende klinische bezoek of indien klinisch geïndiceerd.

NCI CTCAE (v5.0) Toxiciteit	Maatregel
	Stop definitief met Etcamah bij aanhoudende symptomatische bradycardie.
Visuele effecten ^b CTCAE graad ≥ 2 /beperking van de instrumentele ADL's	Overweeg doorverwijzing naar een oogarts als de visuele symptomen progressief of aanhoudend zijn, of de instrumentele ADL's belemmeren. De beslissing om de behandeling te onderbreken moet worden gebaseerd op een klinische beoordeling.
Bijwerkingen van graad 3 of hoger waarvan is vastgesteld dat deze een oorzakelijk verband hebben met Etcamah	Stel de toediening van Etcamah uit totdat de bijwerking is verdwenen of is afgenomen tot CTCAE graad 2 of lager, hervat vervolgens de behandeling met Etcamah. Overweeg om Etcamah definitief te staken bij terugkerende AE's van graad 3 of hoger.

ADL = dagelijkse activiteiten (Activities of daily living); AE = bijwerking (Adverse Event); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI = National Cancer Institute.

a. Bradycardie omvat bradycardie en sinusbradycardie.

b. Visuele effecten omvatten fotopsie, gezichtsvermogen wazig, gezichtsvermogen afgenomen, diplopie en fotofobie van de MedDRA SOC oogaandoeningen, en visuele perseveratie van de MedDRA SOC zenuwstelselaandoeningen.

Er werd geen klinisch relevante farmacokinetische interactie waargenomen wanneer camizestrant gelijktijdig werd toegediend met abemaciclib of palbociclib. Wanneer camizestrant 75 mg werd toegediend in combinatie met ribociclib nam de blootstelling aan camizestrant toe tot niveaus die vergelijkbaar zijn met die waargenomen bij een monotherapie-dosis van 150 mg (zie rubriek 4.9).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van camizestrant nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing van camizestrant nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Etcamah wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing van camizestrant nodig bij patiënten met lichte (NCI-criteria) leverinsufficiëntie. Uit voorzorg moet het gebruik van camizestrant bij patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie worden vermeden. Patiënten met lichte leverinsufficiëntie mogen camizestrant gebruiken (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van camizestrant bij kinderen in de leeftijd van 0-18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet moet in zijn geheel met water worden doorgeslikt en kan met of zonder voedsel worden ingenomen, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. Etcamah mag niet worden ingenomen als de tablet gebroken, gebarsten of anderszins niet intact is. De tablet mag niet worden gekauwd, fijngemaakt, opgelost of gebroken, omdat deze methoden niet in klinische studies zijn onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bradycardie, in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het risico op QTc-verlenging verhogen

Bradycardie en QTc-verlenging zijn gemeld bij de combinatiebehandeling van camizestrant en een CDK4/6-remmer (zie rubriek 4.8). Bij een patiënt met bradycardie en QTc-verlenging werd een niet-fatale torsades de pointes waargenomen bij gebruik van camizestrant in combinatie met ribociclib. Aangezien bradycardie in de context van mogelijke QTc-verlenging het risico op aritmie kan verhogen, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van camizestrant in combinatie met middelen waarvan bekend is dat ze QTc-verlenging veroorzaken, zoals ribociclib. Raadpleeg de aanbevelingen voor monitoring (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Camizestrant wordt door de lever gemetaboliseerd. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie wordt een verhoogde blootstelling aan camizestrant verwacht. Uit voorzorg moet het gebruik van camizestrant bij patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie worden vermeden. Patiënten met lichte leverinsufficiëntie mogen camizestrant gebruiken. Bij patiënten met lichte (NCI-criteria) leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing van camizestrant nodig (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Camizestrant is een omkeerbare remmer van CYP3A4/5 en CYP2B6 en remt de geneesmiddelentransporters P-gp, BCRP en OATP1B1. Camizestrant is een krachtige, tijdsafhankelijke, onomkeerbare remmer van CYP2C9 en CYP2C19. Camizestrant is een substraat voor CYP3A4/5 en P-gp.

Effecten van andere geneesmiddelen op camizestrant

CYP3A4/5-inductoren

De blootstelling aan camizestrant zal naar verwachting afnemen bij gelijktijdige toediening met matige en sterke CYP3A4/5-inductoren. Klinisch gezien resulteerde een enkele dosis van 75 mg camizestrant, oraal gelijktijdig toegediend met herhaalde doses carbamazepine, een sterke CYP3A4/5-inductor, in geometrische gemiddelde verhoudingen van de C_{max} en AUC van camizestrant van respectievelijk 0,41 [90%-BI: 0,37; 0,46] en 0,29 [90%-BI: 0,28; 0,32]. Gelijktijdige toediening van camizestrant en een sterke CYP3A4/5-inductor (waaronder, maar niet beperkt tot: carbamazepine, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid) moet worden vermeden. Een alternatief geneesmiddel zonder of met een zwak potentieel om CYP3A4/5 te induceren moet worden overwogen.

Bij gelijktijdige toediening van camizestrant in combinatie met ribociclib en een matige CYP3A4/5-inductor (waaronder, maar niet beperkt tot: bosentan, nafcilline, modafinil en fenobarbital) is geen dosisaanpassing van camizestrant nodig. Bij gelijktijdige toediening van camizestrant in combinatie met abemaciclib of palbociclib moet het gebruik van dergelijke matige CYP3A4/5-inductoren worden vermeden door over te stappen op een alternatief gelijktijdig toe te dienen geneesmiddel (zie rubriek 5.2).

CYP3A4/5-remmers

In een klinisch onderzoek leidde gelijktijdig gebruik van itraconazol, een sterke CYP3A4/5-remmer, tot een toename van de geometrische gemiddelde C_{max} en AUC_{inf} van camizestrant met respectievelijk een factor 1,37 en 1,90. Camizestrant in combinatie met ribociclib moet worden vermeden bij patiënten die sterke

CYP3A4/5-remmers gebruiken. Bovendien is voorzichtigheid geboden bij het combineren van camizestrant en ribociclib met zwakke (bijv. chloorzoxazon en fosaprepitant) en matige (bijv. aprepitant en diltiazem) CYP3A4/5-remmers.

Effecten van camizestrant op andere geneesmiddelen

CYP2C9- en CYP2C19-substraten

In-vitrogegevens in combinatie met mechanistische statische modellering tonen aan dat camizestrant een krachtige, onomkeerbare, tijdsafhankelijke remmer is van zowel CYP2C9 als CYP2C19. Dit betekent dat de remming onomkeerbaar is en dat de enzymen opnieuw moeten worden aangemaakt om de functionaliteit te herstellen. Daarom wordt verwacht dat camizestrant de blootstellingsniveaus verhoogt van geneesmiddelen die substraten zijn van CYP2C9 en/of CYP2C19. Er zijn geen klinische in-vitrogegevens beschikbaar. Geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn (waaronder, maar niet beperkt tot: clobazam, omeprazol, pantoprazol en proguanil) of substraten met een smalle therapeutische index van CYP2C9 en/of CYP2C19 (waaronder, maar niet beperkt tot: fenytoïne en warfarine) moeten ten minste 2 weken vóór de eerste dosis Etcamah worden gestopt en mogen gedurende ten minste 2 weken na de laatste dosis Etcamah niet worden gebruikt.

Gelijktijdige toediening van camizestrant en matig gevoelige substraten van CYP2C9 (waaronder, maar niet beperkt tot: fluriprofen, siponimod en glyburide) en/of CYP2C19 (waaronder, maar niet beperkt tot: esomeprazol, voriconazol en lansoprazol) is met de nodige voorzichtigheid toegestaan, maar indien mogelijk moeten alternatieve geneesmiddelen worden overwogen.

CYP3A4/5-substraten

In een klinisch onderzoek leidde gelijktijdig gebruik van camizestrant tot een toename van de geometrische gemiddelde C_{max} van midazolam, een gevoelig CYP3A4/5-substraat, met een factor 1,50 en van de AUC met een factor 1,99; camizestrant is derhalve een zwakke remmer van CYP3A4/5. Camizestrant moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij gelijktijdige toediening met gevoelige CYP3A4/5-substraten (waaronder, maar niet beperkt tot: budesonide, buspiron, dronedaron, ivabradine, lurasidon, midazolam, quetiapine, sildenafil en simvastatine). CYP3A4/5-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. alfentanil en fentanyl) kunnen een dosisaanpassing vereisen en moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

OATP1B1-gevoelige substraten

Uit in-vitrogegevens blijkt dat camizestrant een remmer is van OATP1B1. Daarom kan camizestrant de blootstelling aan geneesmiddelen die substraten zijn van OATP1B1 verhogen, waaronder, maar niet beperkt tot: glyburide en lovastatine. Er zijn geen klinische in-vitrogegevens beschikbaar. Geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die gevoelige substraten van OATP1B1 zijn, moeten worden vermeden. Geneesmiddelen die gevoelige substraten van OATP1B1 zijn, zijn toegestaan, maar er is voorzichtigheid geboden en patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op mogelijke geneesmiddelinteracties.

BCRP-gevoelige substraten

In-vitrogegevens tonen aan dat camizestrant een remmer van het Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) is. Daarom kan camizestrant de blootstellingsniveaus verhogen van geneesmiddelen die substraten van BCRP zijn. Er zijn geen klinische in-vitrogegevens beschikbaar. Geneesmiddelen die gevoelige substraten van BCRP zijn, zoals rosuvastatine, sulfasalazine en sofosbuvir, zijn toegestaan maar er is voorzichtigheid geboden en patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op mogelijke geneesmiddelinteracties. Geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die gevoelige substraten van BCRP zijn, moeten worden vermeden.

P-gp-gevoelige substraten

In-vitrogegevens tonen aan dat camizestrant een remmer van P-glycoproteïne (P-gp) is. Daarom kan camizestrant de blootstellingsniveaus verhogen van geneesmiddelen die substraten van P-gp zijn, waaronder, maar niet beperkt tot: edoxaban, digoxine, fexofenadine en dabigatranetexilaat. Er zijn geen klinische in-vitrogegevens beschikbaar. Geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die gevoelige substraten van P-gp zijn, moeten worden vermeden. Geneesmiddelen die gevoelige substraten van P-gp zijn, zijn toegestaan maar er is voorzichtigheid geboden en patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op mogelijke geneesmiddelinteracties.

CYP2B6-gevoelige substraten

In-vitrogegevens tonen aan dat camizestrant een remmer is van Cytochroom P450 2B6 (CYP2B6). Daarom kan camizestrant de blootstellingsniveaus verhogen van geneesmiddelen die substraten zijn van CYP2B6. Er zijn geen klinische in-vitrogegevens beschikbaar. De geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van CYP2B6, waaronder, maar niet beperkt tot: bupropion, nevirapine, ketamine en cyclofosfamide, moeten worden vermeden. Alle andere CYP2B6-substraten zijn toegestaan maar er is voorzichtigheid geboden en patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op mogelijke geneesmiddelinteracties.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Camizestrant in combinatie met ribociclib is klinisch onderzocht; er is een niet-fatale torsades de pointes waargenomen bij een patiënt met bradycardie en een verlengd QTc-interval bij gebruik van camizestrant in combinatie met ribociclib. Het wordt aanbevolen om patiënten klinisch te monitoren en de dosering aan te passen zoals gespecificeerd in de goedgekeurde SmPC van ribociclib. Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en/of een bekend risico op torsades de pointes hebben (bijv. ciprofloxacin, levofloxacin, ondansetron, escitalopram, venlafaxine, fluconazol, chloroquine, halofantrine, claritromycine, azitromycine, haloperidol, methadon, moxifloxacin, bepridil en pimozide) moet worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, moet het ECG worden gemonitord zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Op basis van het werkingsmechanisme en preklinische gegevens kan camizestrant schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om zwangerschap te vermijden tijdens de behandeling met camizestrant. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet vóór aanvang van de behandeling een zwangerschapstest worden uitgevoerd en een negatief resultaat worden vastgesteld; herhaling van de test dient tijdens de gehele behandeling te worden overwogen.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met camizestrant en gedurende de volgende perioden na afloop van de behandeling met camizestrant: ten minste 4 weken voor vrouwen en 1 week voor mannen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van camizestrant bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, inclusief embryonale sterfte en dystocie (zie rubriek 5.3). Afgaande op gegevens uit dieronderzoek en het werkingsmechanisme mag camizestrant niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met camizestrant noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of camizestrant en zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Afgaande op gegevens uit dieronderzoek (zie rubriek 5.3) kan een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt vóór de behandeling met camizestrant en mag niet worden hervat tot 4 weken na de laatste dosis (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van camizestrant op de vruchtbaarheid bij de mens. Uit resultaten van dieronderzoek is gebleken dat camizestrant duidelijke effecten heeft op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen bij muizen, ratten en honden en functionele effecten op de vrouwelijke en mannelijke vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Etcamah in combinatie met een CDK4/6-remmer heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, aangezien de combinatie vermoeidheid en duizeligheid kan veroorzaken (zie rubriek 4.8). Etcamah kan voorbijgaande visuele effecten in het perifere gezichtsveld veroorzaken, voornamelijk bestaande uit fotopsie, wat geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid. Patiënten die deze symptomen ervaren, moeten echter worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De samenvatting van het veiligheidsprofiel van Etcamah is gebaseerd op gepoolde gegevens van 263 patiënten die Etcamah in combinatie met een CDK4/6-remmer kregen in een fase III- (SERENA-6) en een fase I- (SERENA-1)-studie.

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 15\%$) van Etcamah in combinatie met een CDK4/6-remmer waren neutropenie (59,7%), visuele effecten (40,7%), infecties (38,4%), diarree (21,3%), nausea (21,3%), anemie (21,3%), vermoeidheid (20,5%), bradycardie (19,8%) en leukopenie (15,6%). Hiervan waren de aan Etcamah toegeschreven bijwerkingen visuele effecten (40,7%) en bradycardie (19,8%).

De vaak voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 ($\geq 2\%$) voor Etcamah in combinatie met een CDK4/6-remmer waren neutropenie (46,4%), leukopenie (9,1%), anemie (3,4%), infecties (3,4%) en een verhoging van alanineaminotransferase (2,3%).

De vaak voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 1\%$) die werden gemeld bij patiënten die Etcamah in combinatie met een CDK4/6-remmer kregen, waren onder andere infecties (3,4%) en koorts (1,1%).

Bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling met Etcamah bij patiënten die Etcamah in combinatie met een CDK4/6-remmer kregen, waren neutropenie (0,4%) en een verlengd QT-interval op het electrocardiogram (0,4%).

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 2\%$) die leidden tot een dosisaanpassing van Etcamah bij patiënten die Etcamah in combinatie met een CDK4/6-remmer kregen, waren infecties (6,8%), neutropenie (6,5%), bradycardie (4,2%), verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram (3,4%), diarree (2,3%), braken (2,3%) en visuele effecten (2,3%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die worden toegeschreven aan Etcamah in de combinatie van Etcamah en CDK4/6-remmers zijn visuele effecten en bradycardie. Tabel 2 bevat ook bijwerkingen, en de bijbehorende incidentie, die worden toegeschreven aan de combinatie van Etcamah en CDK4/6-remmers, in de pool van Etcamah in combinatie met een CDK4/6-remmer (n = 263).

In SERENA-6 was de mediane blootstellingsduur aan Etcamah in combinatie met een CDK4/6-remmer 15,54 maanden en aan een aromataseremmer (AI) in combinatie met een CDK4/6-remmer 7,36 maanden.

De frequenties van bijwerkingen uit klinische studies zijn gebaseerd op de frequenties van ongewenste voorvallen, ongeacht de oorzaak, waarbij een deel van de voorvallen andere oorzaken kan hebben dan het geneesmiddel, zoals de onderliggende ziekte, andere medicatie of niet-gerelateerde oorzaken.

Bijwerkingen worden vermeld volgens hun systeem/orgaanklasse in MedDRA en naar afnemende frequentie van de gegroepeerde MedDRA-term. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen gemeld bij de combinatie van Etcamah en een CDK4/6-remmer (n = 263)^a

Systeem/orgaanklasse MedDRA	MedDRA-term	Categorie Alle graden	Categorie graad 3 of 4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties ^{d,e,f,g}	Zeer vaak	Vaak
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Neutropenie ^{e,f,g,h}	Zeer vaak	Zeer vaak
	Anemie ^{e,f,g,i}	Zeer vaak	Vaak
	Leukopenie ^{e,f,g,j}	Zeer vaak	Vaak
	Trombocytopenie ^{e,f,g,k}	Zeer vaak	Vaak
	Lymfopenie ^{f,g}	Vaak	Soms
	Febriele neutropenie ^{e,f,g}	Soms	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust ^{e,f,g}	Vaak	Soms
	Hypokaliëmie ^g	Vaak	Vaak
	Hypofosfatemie ^g	Vaak	Soms
	Hypocalciëmie ^g	Vaak	Soms
Zenuwstelsel- aandoeningen	Duizeligheid ^{f,g}	Zeer vaak	Soms
	Hoofdpijn ^{f,g}	Zeer vaak	Soms
	Dysgeusie ^{e,f}	Vaak	Soms
	Syncope ^g	Vaak	Soms
Oogaandoeningen	Visuele effecten ^b	Zeer vaak	Soms
	Droog oog ^{e,g}	Zeer vaak	-
Hartaandoeningen	Bradycardie ^c	Zeer vaak	-
	Torsades de pointes ^g	Soms	Soms
Bloedvataandoeningen	Diepe veneuze trombose ^{e,f}	Vaak	Soms

	Embolie ^e	Soms	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Hoesten ^g	Zeer vaak	-
	Dyspneu ^g	Vaak	Soms
	Longembolie ^{e,f}	Soms	Soms
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Diarree ^{e,f,g}	Zeer vaak	Vaak
	Nausea ^{e,f,g}	Zeer vaak	Soms
	Braken ^{e,f,g}	Zeer vaak	Soms
	Constipatie ^g	Vaak	-
	Buikpijn ^g	Vaak	Vaak
	Stomatitis ^{e,f,g}	Vaak	-
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Pruritus ^{f,g}	Vaak	-
	Alopecia ^{e,f,g}	Vaak	-
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Rugpijn ^g	Zeer vaak	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Vermoeidheid ^{e,f,g}	Zeer vaak	Vaak
	Asthenie ^{e,g}	Zeer vaak	Soms
	Koorts ^{e,f,g}	Vaak	Soms
Onderzoeken	Aspartaataminotransferase verhoogd ^{e,f,g}	Vaak	Soms
	Alanine-aminotransferase verhoogd ^{e,f,g}	Vaak	Vaak
	Bloed creatinine verhoogd ^{e,g}	Vaak	-
	Elektrocardiogram QT verlengd	Vaak	Vaak

^a. Ingedeeld volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) van het National Cancer Institute, versie 5.0.

^b. Visuele effecten omvatten fotopsie, gezichtsvermogen wazig, gezichtsvermogen afgenomen, diplopie en fotofobie van oogaandoeningen MedDRA SOC, en visuele perseveratie van zenuwstelselaandoeningen MedDRA SOC. Naast camizestrant is gezichtsvermogen wazig een bijwerking van palbociclib en is fotopsie een bijwerking van abemaciclib.

^c. Bradycardie omvat bradycardie en sinusbradycardie.

^d. Alle voorkeurstermen (PT's) onder de SOC Infecties en parasitaire aandoeningen.

^e. Bijwerking voor de combinatie van camizestrant en palbociclib.

^f. Bijwerking voor de combinatie van camizestrant en abemaciclib.

- g. Bijwerking voor de combinatie van camizestrant en ribociclib.
- h. Neutropenie omvat neutropenie en neutrofielentelling verlaagd.
- i. Anemie omvat anemie, anemie macrocytair en ijzerdeficiëntieanemie.
- j. Leukopenie omvat leukopenie en wittebloedceltelling verlaagd.
- k. Trombocytopenie omvat trombocytopenie en plaatjestelling verlaagd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bradycardie

Van de 19,8% van de patiënten bij wie bradycardie werd gemeld, had 85% bradycardie die werd gerapporteerd als asymptomatisch CTCAE graad 1, terwijl bij de overige 15% bijwerkingen van graad 2 werden gemeld. Bradycardie vertoonde een tijdsafhankelijk begin waarbij een geleidelijke afname van de hartslag na ongeveer 14 dagen een stabiel dieptepunt kon bereiken en zich over het algemeen in een vergelijkbaar tijdsverloop herstelde na stopzetting van de behandeling.

Bradycardie in combinatie met door geneesmiddelen veroorzaakte QTc-verlenging kan het risico op aritmie verhogen. Bij 18 patiënten (6,8%) is een QTc-verlenging gemeld als bijwerking bij de combinatie van Etcamah en een CDK4/6-remmer (zie tabel 2). Daarvan werden er 14 gemeld als graad 1 of graad 2; 3 werden gemeld als graad 3 en er werd een torsades de pointes (graad 4) waargenomen bij een patiënt met bradycardie en QTc-verlenging voor camizestrant in combinatie met ribociclib in een fase I-studie. De voorvallen van graad 3 en 4 deden zich voor in combinatie met ribociclib. Aanvullende monitoring wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Visuele effecten

Van de 40,7% van de patiënten die visuele effecten rapporteerden, ondervond de meerderheid (92,5%) bijwerkingen van CTCAE graad 1, terwijl 6,5% van de patiënten bijwerkingen van CTCAE graad 2 ondervond en bij 0,9% een bijwerking van CTCAE graad 3 (fotopsie) optrad. Het meest voorkomende visuele effect was fotopsie (24,0%). De mediane tijd tot het optreden van het eerste visuele effect was 9 dagen. De bijwerkingen in de vorm van visuele effecten waren doorgaans intermitterend, van korte duur en niet continu gedurende de dag. Er werd gemeld dat de visuele effecten bij patiënten in de loop van de tijd niet verergerden. Oftalmologisch onderzoek van patiënten die visuele effecten meldden, toonde geen aanwijzingen voor structurele effecten op het oog of klinisch belangrijke veranderingen in de gezichtsscherpte die aan Etcamah konden worden toegeschreven (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifieke behandeling bij overdosering met Etcamah. In de fase I-studies, waarin patiënten een dagelijkse dosis van maximaal 450 mg als monotherapie kregen, werd geen maximaal verdragen dosis (*Maximum Tolerated Dose*, MTD) bereikt. Het veiligheidsprofiel van patiënten die werden behandeld met een eenmaal daagse dosering van 150 mg Etcamah kwam overeen met het vastgestelde veiligheidsprofiel van Etcamah bij de aanbevolen dosering van 75 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.8). Bij een vermoeden van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gemonitord en indien nodig symptomatisch worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Endocriene therapie, anti-oestrogenen, ATC-code: L02BA05

Werkingsmechanisme

Camizestrant is een orale, selectieve oestrogeenreceptordegrader (SERD) en een oestrogeenreceptor (ER)-antagonist.

Camizestrant bindt zich aan het ligandbindingsdomein van ER α , waardoor het de activiteit van ER α , zowel gecodeerd door het wildtype ESR1 als het gemuteerde ESR1, tegengaat en de proteasoomafhankelijke afbraak van ER α induceert, zonder ER α te activeren.

Cardiale elektrofysiologie

Bij 30 patiënten werd een blootstellings-responsanalyse uitgevoerd van de mogelijke QTcI-verlenging bij dagelijkse toediening van 75 mg tot 300 mg camizestrant als monotherapie. De voorspelde geneesmiddelgerelateerde gemiddelde QTcI-verlenging was 2,99 msec (95%-BI: [-0,75; 6,73]) bij de gemiddelde steady-state- $C_{\max}$ met een bovengrens van 6,09 msec (90%-BI) na 75 mg camizestrant per dag. Bij de aanbevolen dosis van 75 mg camizestrant werd geen gemiddelde toename van de QTcI > 10 msec waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

ER-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

SERENA-6

SERENA-6 was een gerandomiseerde, dubbelblinde studie op basis van circulerend tumor-DNA (ctDNA) om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van een overstap naar Etcamah in combinatie met een CDK4/6-remmer (palbociclib, ribociclib of abemaciclib), in vergelijking met het voortzetten van AI (letrozol of anastrozol) plus een CDK4/6-remmer, bij volwassen pre-, peri- en postmenopauzale vrouwen en mannen met ER-positieve/HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker met een detecteerbare ESR1-mutatie, vastgesteld door middel van ctDNA-testen, zonder ziekteprogressie tijdens de eerstelijnsbehandeling met AI plus een CDK4/6-remmer. Alle patiënten moesten op dat moment onder behandeling staan en ≥ 6 maanden behandeling met AI plus een CDK4/6-remmer hebben ondergaan als initiële endocriene behandeling, zonder aanwijzingen voor ziekteprogressie volgens de beoordeling van de onderzoeker. De patiënten mochten één eerdere lijn chemotherapie hebben ondergaan vóór de start van de behandeling met AI plus een CDK4/6-remmer. Patiënten met een ECOG > 1, de aanwezigheid van wijdverspreide symptomatische metastatische viscerale ziekte, vroege progressie bij behandeling met een CDK4/6-remmer; ernstige en ongecontroleerde cardiale comorbiditeit, ernstige leverinsufficiëntie en/of QTc-verlenging (gedefinieerd als > 480 msec voor de combinatie met palbociclib of abemaciclib; of ≥ 450 msec voor de combinatie met ribociclib) werden uitgesloten. De ESR1-mutatiestatus werd prospectief bepaald door middel van het testen van uit plasma afkomstig circulerend tumor-DNA (ctDNA) met behulp van de Guardant 360 CDx-test. Mutaties in ESR1 die de aangegeven aminozuurveranderingen veroorzaken, kwamen in aanmerking voor inclusie: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Op basis van de resultaten van de Guardant 360-test waren de meest voorkomende ESR1-veranderingen varianten in de aminozuren D538G, Y537S en Y537N, die werden gedetecteerd bij respectievelijk 44,6%, 38,9% en 18,5% van de patiënten met een in aanmerking komende ESR1-mutatie.

In totaal werden 315 patiënten 1:1 gerandomiseerd om ofwel Etcamah (n = 157, 75 mg eenmaal daags) plus een CDK4/6-remmer en een placebo van AI te krijgen, ofwel door te gaan met AI plus een CDK4/6-remmer en een placebo van Etcamah (n = 158). Het totale percentage gerandomiseerde patiënten dat palbociclib kreeg, bedroeg 75,6%, dat voor ribociclib 14,9% en dat voor abemaciclib 9,5%. De keuze van de CDK4/6-remmer en de dosering daarvan bleef op het moment van randomisatie voor beide armen gelijk. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van de locatie van de ziekte (viscerale ziekte versus niet-viscerale ziekte), ESR1m-detectie (eerste test versus daaropvolgende ctDNA-tests), de tijd tussen de start van AI plus

CDK4/6-remmer en de randomisatie (< 18 maanden versus $\geq$ 18 maanden) en het type CDK4/6-remmer (palbociclib versus ribociclib versus abemaciclib). Pre-/perimenopauzale vrouwelijke patiënten en mannelijke patiënten die gelijktijdig een LHRH-agonist gebruikten, bleven deze na randomisatie gebruiken. De behandeling met Etcamah werd voortgezet tot ziekteprogressie of totdat onaanvaardbare toxiciteit optrad.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS), zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1. De belangrijkste secundaire eindpunten waren de tijd vanaf randomisatie tot de tweede progressie of overlijden (PFS2) en de algehele overleving (OS).

De demografische gegevens en baselinekenmerken waren goed in evenwicht tussen de groepen. Van de 315 patiënten was de mediane leeftijd 61,0 jaar (spreiding 29,0 tot 89,0 jaar; 36,8% was ouder dan 65 jaar); vrouwen (99,0%); mannen (1,0%); wit (63,2%), Aziatisch (23,2%), zwart (1,9%) en andere rassen (1,0%). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 (65,1%) of 1 (33,0%); 79,4% was postmenopauzale vrouw en 20,6% was pre-/perimenopauzale vrouw of man.

De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 3 en afbeelding 1.

Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten in SERENA-6 (DCO3: 2 januari 2026)

	Etcamah plus een CDK4/6-remmer (n = 157)	AI plus een CDK4/6-remmer (n = 158)
Progressievrije overleving (PFS) volgens beoordeling door de onderzoeker		
Aantal voorvallen ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Mediane maanden ^b (95%-BI)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Hazardratio ^c (95%-BI)	0,45 (0,34; 0,59)	
p-waarde ^d	< 0,00001	
Algehele overleving (OS) (30% maturiteit)		
Aantal voorvallen (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Mediane maanden ^b (95%-BI)	41,20 (35,48; NC)	40,21 (36,50; 43,27)
Hazardratio ^c	0,87 (0,57; 1,30)	

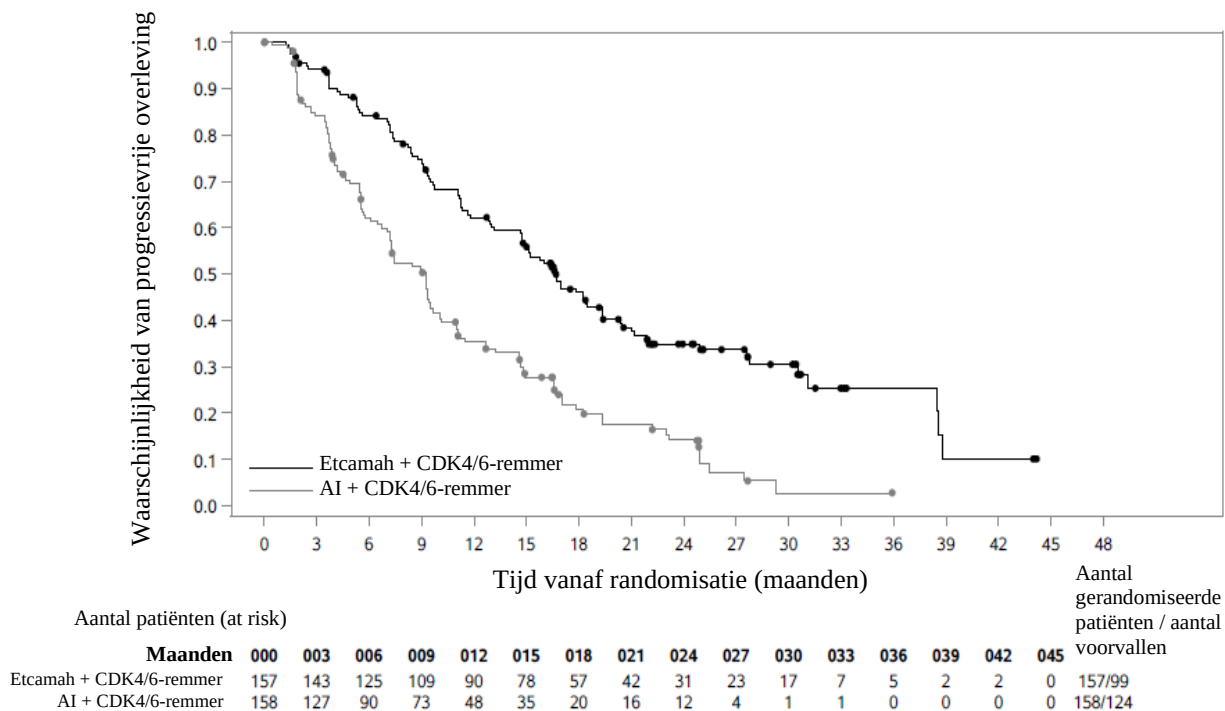
a. Omvat progressievoorvallen die plaatsvinden binnen 2 bezoeken na de laatste beoordeelbare evaluatie.

b. De berekening is gebaseerd op de Kaplan-Meier-methode.

c. Een hazardratio < 1 wijst in het voordeel van de behandelingsarm met Etcamah plus CDK4/6-remmer.

d. p-waarde < 0,00001 bereikt bij DCO1 (28 november 2024).

Afbeelding 1: Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving volgens de beoordeling door de onderzoeker in SERENA-6



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Etcamah in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van camizestrant zijn gekarakteriseerd bij gezonde patiënten en bij patiënten met borstkanker. Op basis van populatiefarmacokinetische (popPK) analyse wordt de farmacokinetiek van camizestrant bij een dosis van 75 mg gekenmerkt door een schijnbare plasmaklaring van 69,1 l/uur, een schijnbaar distributievolume (V_{ss}/F) bij steady state van 26,97 l/kg en een terminale halfwaardetijd van ongeveer 23 uur. De orale biologische beschikbaarheid van de dosis van 75 mg camizestrant is 43% en de steady state wordt bereikt op dag 5 na eenmaal daagse dosering.

Absorptie

Na orale toediening wordt camizestrant geabsorbeerd, waarbij de mediane piekplasmaconcentraties worden bereikt tussen ongeveer 2 en 4 uur na inname.

Effect van voedsel

Er werden vergelijkbare blootstellingen waargenomen na toediening met een vetrijke maaltijd en na een nacht vasten, wat erop wijst dat camizestrant met of zonder voedsel kan worden ingenomen. Na een vetrijke maaltijd waren de geometrische gemiddelde verhoudingen (90%-BI) van de C_{max} en AUC tussen gevoede en nuchtere toestand respectievelijk 106,2% (90%-BI: 94,3%; 119,7%) en 109,8% (90%-BI: 104,4%; 115,5%).

Distributie

Op basis van popPK-analyse wordt camizestrant in de weefsels gedistribueerd met een schijnbaar perifeer distributievolume van 8,69 l/kg. Het schijnbare distributievolume van camizestrant bij steady state is 26,97 l/kg.

De plasma-eiwitbinding van camizestrant is 75,3% (24,7% vrij). Er zijn geen aanwijzingen voor concentratieafhankelijke plasma-eiwitbinding. De bloed-plasma-verhouding was 0,99.

Biotransformatie

De resultaten van in-vitrostudies met hepatocyten wijzen erop dat camizestrant, naast directe N-glucuronidering, meerdere oxidatiereacties ondergaat en voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4/5 en UGT1A4. Metabolieten van camizestrant bij de mens werden gedetecteerd en gekwantificeerd in farmacokinetische monsters van gezonde vrouwelijke vrijwilligers die een enkele orale dosis van 75 mg [14C]-camizestrant (0,67 MBq) kregen. De belangrijkste geneesmiddelgerelateerde circulerende stoffen waren het N-glucuronideconjugaat van camizestrant, het N-glucuronide van de zure metaboliet en camizestrant, die respectievelijk 20,1%, 11,2% en 13,6% van de circulerende radioactiviteit in plasma uitmaakten. De overige acht minder belangrijke metabolieten in plasma, die elk een relatieve abundantie hadden van minder dan 10% van de totale geneesmiddelgerelateerde stoffen in plasma, waren ofwel oxidatieve metabolieten ofwel glucuroniden van oxidatieve metabolieten. Er zijn geen actieve metabolieten geïdentificeerd.

In vitro: Camizestrant remt CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of CYP2E1 niet en is een zwakke ($IC_{50} > 100 \mu M$) remmer van UGT1A1 en UGT2B7. Camizestrant veroorzaakt geen tijdsafhankelijke remming van CYP1A2, CYP2D6 en CYP3A4/5. Camizestrant heeft een laag potentieel om inductie van CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4/5 te veroorzaken. Wat de geneesmiddeltransporters betreft, remt camizestrant OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 en MATE2K niet en is het geen substraat van BCRP, OATP1B1 of OATP1B3.

Eliminatie

Na eenmalige orale toediening van 75 mg [14C]-camizestrant werd gemiddeld 82% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in de urine en de ontlasting. Gemiddeld werd 65,1% van de totale radioactiviteit teruggevonden in de ontlasting, wat erop wijst dat uitscheiding via de ontlasting de belangrijkste eliminatieroute was na orale toediening; 16,8% van de totale radioactiviteit werd teruggevonden in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit

De AUC en C_{max} van camizestrant vertoonden een meer dan dosisproportionele toename over het dosisbereik van 25 tot 450 mg.

Speciale populaties

Effect van leeftijd, geslacht, ras en gewicht

Op basis van popPK-analyses ($n = 756$) werden geen klinisch significante relaties vastgesteld tussen de door het model voorspelde steady-state-blootstelling, het oppervlak onder de curve bij steady state (AUC_{ss}) en de volgende covariabelen: mediane leeftijd bij baseline 61 jaar (29 tot 89 jaar) en raciale groepen. Uit de popPK-analyse bleek dat het mediane lichaamsgewicht bij baseline 69,9 kg (34,2 tot 150 kg) bedroeg en het was van invloed op het schijnbare distributievolume (V_2/F), maar dit was niet klinisch relevant; het had geen significante invloed op de schijnbare totale lichaamsklaring (CL/F) of AUC_{ss} . Er zijn geen dosisaanpassingen voor camizestrant nodig op basis van leeftijd, geslacht, ras of lichaamsgewicht.

Nierinsufficiëntie

De popPK-analyse maakte gebruik van continue creatinineklaring. De creatinineklaring ($CrCL$) bij baseline werd berekend met behulp van de Cockcroft-Gault-vergelijking om het effect van de nierfunctie op de PK van camizestrant te evalueren; de mediane $CrCL$ was 86,2 ml/min (spreiding 22,8-303 ml/min). Uit de analyse bleek dat lichte en matige nierinsufficiëntie bij baseline geen klinisch belangrijke invloed had op de farmacokinetiek van camizestrant, wat erop wijst dat er geen dosisaanpassing nodig is voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Er was slechts een beperkt aantal patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en er werden geen patiënten die dialyse ondergingen of met een CrCL < 15 ml/min opgenomen in de klinische studies met camizestrant. Daarom is er geen geschikte dosis camizestrant vastgesteld voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Op basis van een farmacokinetische studie bij patiënten na toediening van een enkele dosis van 75 mg waren de geometrische gemiddelden van de blootstelling aan camizestrant $C_{\max}$ en $AUC_{0-\infty}$ bij patiënten met matige (Child-Pugh B) leverinsufficiëntie respectievelijk 2,4-voudig en 2,7-voudig in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. De geometrische gemiddelde $C_{\max}$ en $AUC_{0-\infty}$ van de blootstelling aan camizestrant bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie was respectievelijk 3,1-voudig en 3,8-voudig in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie.

De blootstelling aan camizestrant is hoger dan dosisproportioneel en neemt toe met de tijd tot de steady state. De toename in blootstelling aan camizestrant van een enkele dosis tot de steady state is niet bekend bij proefpersonen met leverinsufficiëntie (Child-Pugh). Uit de popPK-modellering bleek niet dat een lichte leverfunctiestoornis (NCI) een significante covariabele was voor de blootstelling aan camizestrant. Uit voorzorg moet camizestrant worden vermeden bij patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie. Patiënten met lichte leverinsufficiëntie mogen camizestrant innemen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische toxiciteit/toxiciteit bij herhaalde dosering

In toxiciteitsstudies met herhaalde dosering bij muizen, ratten en honden werd het voortplantingsstelsel geïdentificeerd als een doelorgaan, waarbij histopathologische bevindingen optraden bij blootstellingen die (bij vrouwtjes) aanzienlijk lager waren dan of (bij mannetjes) twee keer zo hoog waren als de blootstelling bij mensen bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen (Maximum Recommended Human Dose, MRHD). Er waren gerelateerde bevindingen in de bijnieren (ratten en muizen) en de hypofyse (muizen). De bevindingen waren hormoongestuurd, gebaseerd op de farmacologische werking van camizestrant, en daarom niet relevant voor postmenopauzale vrouwen of pre- of perimenopauzale vrouwen of mannen aan wie een LHRH-agonist wordt toegediend. Bevindingen in het mannelijke voortplantingsstelsel die van klinische relevantie zijn, worden beschreven in de rubriek over vruchtbaarheid.

Macrofagenaggregatie (long, milt, thymus en mesenteriale lymfeklieren) en vacuolisatie (galepitheel van de lever) werden waargenomen bij de rat en/of muis. Dit werd bevestigd als fosfolipidose in de longen van ratten; het was omkeerbaar na 1 maand dosering, maar werd als bijwerking beschouwd bij vrouwelijke ratten in het zes maanden durende onderzoek bij een totale plasma-blootstelling (AUC) van ongeveer 60 keer de blootstelling bij mensen bij de MRHD.

In mechanistische studies veroorzaakte camizestrant bij ratten bij klinisch relevante blootstellingen (ongeveer 5-voudige blootstelling bij mensen bij MRHD) een disfunctie van de bipolaire staafcellen in het netvlies. De effecten op het netvlies bij ratten waren omkeerbaar en komen overeen met de voorbijgaande visuele effecten die bij mensen zijn waargenomen.

Er werden bij verschillende diersoorten (d.w.z. honden en ratten) cardiovasculaire effecten waargenomen, die door mechanistische studies werden ondersteund. Bij dieren werd een verlaging van de hartslag waargenomen, die verband hield met een verminderde activiteit van de pacemakerstroom in de sinoatriale knoop via HCN4-ionkanalen; dit werd klinisch bevestigd (zie rubriek 4.4). Bij honden en ratten omvatten aanvullende cardiovasculaire functionele effecten met vertraagde intrede onder meer dosis- en tijdsafhankelijke dalingen van de diastolische bloeddruk, het QA-interval en het PR-interval, met stijgingen van de polsdruk, de QT/QTc-intervallen en de linkerventrikelparameters ($dP/dt+$ en $dP/dt-$). Bij beoordeling bij honden hield de QTc-verlenging gedurende ten minste 3 dagen tot 4 weken aan. Het mechanisme van de QTc-verlenging was onbekend, onafhankelijk van de hartslag en niet gerelateerd aan hERG-remming, en werd waargenomen bij maximale ongebonden plasmaconcentraties die ≥ 4 -voudig waren aan die bij de MRHD bij mensen. Extra atriale premature complexen (APC's) werden waargenomen bij één telemetrie hond en één toxicologie hond bij maximale vrije plasmaconcentraties die respectievelijk 12-voudig en 33-voudig

waren aan de MRHD bij mensen. Cardiomyopathie werd waargenomen bij vrouwelijke ratten na toediening gedurende 6 maanden bij totale plasmablootstellingen die ≥ 1 1-voudig waren ten opzichte van de AUC-blootstelling bij de MRHD bij de mens.

Bij honden leidde gelijktijdige toediening van camizestrant en atropine tot een significante toename van de plasmaconcentratie en de concentratie in de hersenen van atropine, wat wordt beschouwd als het gevolg van remming van het metabolisme van atropine en daarom waarschijnlijk specifiek voor honden is.

Mutageniteit en carcinogeniteit

Camizestrant was negatief in de Ames- en micronucleustests *in-vitro* en in de micronucleusstudie *in vivo*. Bevindingen in de eierstokken in chronische studies met herhaalde dosering omvatten hyperplasie bij totale plasmablootstelling (AUC) ≥ 2 -voudig (granulosacellen van ratten) en 52-voudig (stroma van de geslachtsstreng van de hond) ten opzichte van de blootstelling bij de mens bij de MRHD, en goedaardige granulosaceltumoren bij totale plasmaconcentraties (AUC) van ongeveer 60-voudig (ratten) en 3,5-voudig (honden) ten opzichte van de blootstelling bij de mens bij de MRHD. Er werd een interstitieel (Leydig) celadenoom waargenomen in de testis van één hond bij een 13-voudige blootstelling bij mensen bij de MRHD. De bevindingen worden beschouwd als hormoongestuurd, op basis van de farmacologische werking van camizestrant, en zijn daarom niet relevant voor postmenopauzale vrouwen of voor pre- of perimenopauzale vrouwen of mannen aan wie een LHRH-agonist wordt toegediend.

Reproductietoxiciteit

Embryofoetale/ontwikkelingstoxiciteit

Toediening van camizestrant in een aangepast onderzoek naar de embryofoetale ontwikkeling bij ratten leidde tot een volledig uitblijven van de innesteling bij vrouwtjes wanneer de dosering van 0,1 mg/kg per dag vóór de innesteling werd gestart. Wanneer de toediening beperkt bleef tot de fase van de organogenese, had camizestrant geen effect op de overleving of ontwikkeling van embryo's en foetussen, maar bij toediening vanaf de innesteling tot aan de bevalling en tijdens de lactatie leidde camizestrant tot een langere draagtijd, dystocie en verminderde overleving en groei van de nakomelingen. De blootstelling van de moederdieren in deze studie lag ver onder de blootstelling van mensen bij de MRHD.

Vruchtbaarheid

In een vruchtbaarheidsstudie bij vrouwelijke ratten had camizestrant een negatief effect op de oestruscycli, het paringsgedrag, de vruchtbaarheid en de vroege embryonale overleving, wat volledig omkeerde na 1 maand zonder toediening. Er werden effecten waargenomen bij blootstelling van de moederdieren onder de blootstelling bij mensen bij de MRHD.

Bij mannelijke ratten en honden waren atrofie van de prostaat, de zaadblaasjes en de zaadbuisjes, tubulaire dilatatie van de testis en veranderingen in de bijbal (verminderd sperma bij ratten en celresten bij honden) zichtbaar vanaf de laagste dosis in chronische studies bij blootstellingen ≥ 2 -voudig (rat) of $\geq 3,5$ -voudig (hond) van de blootstelling bij mensen bij de MRHD en werden als klinisch relevant beschouwd. Bij mannelijke ratten werden na 9 weken dosering lagere spermatiden-/spermacellenaantallen, een hoger percentage sperma-afwijkingen, lagere spermamotiliteit en lagere parings- en drachtpercentages waargenomen, wat wijst op een effect op de mannelijke vruchtbaarheid. De effecten zijn waargenomen bij een totale plasmablootstelling (AUC) die ≥ 2 -voudig was ten opzichte van die bij een klinische dosis van 75 mg, maar er werd geen niveau zonder effect vastgesteld. In die studie werden implantatieverlies en een afname van het aantal levend geboren foetussen waargenomen bij onbehandelde vrouwtjes die waren gepaard met behandelde mannetjes, wat wijst op door het mannetje gemedieerde reproductietoxiciteit bij een totale plasmablootstelling (AUC) die 27 maal hoger was dan de blootstelling bij de mens bij de MRHD. De omkeerbaarheid van de bevindingen met betrekking tot de mannelijke vruchtbaarheid werd niet beoordeeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (type 102)
Calciumwaterstoffosfaat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

28 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen van aluminium/aluminium. Twee blisterverpakkingen met elk 14 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2046/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post authorisation efficacy study, PAES): Om de langetermijnwerkzaamheid van camizestrant in combinatie met een CDK4/6-remmer (palbociclib, ribociclib of abemaciclib) voor de behandeling van volwassen patiënten met ER-positieve, HER2-	31 december 2028

negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij detectie van een <i>ESR1</i> -mutatie en zonder ziekteprogressie tijdens eerstelijns endocriene therapie in combinatie met een CDK4/6-remmer in kaart te brengen, zal de vergunninghouder de resultaten indienen van de definitieve OS-analyse van de SERENA-6-studie, een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studie.	
---	--

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ETCAMAH 75 mg filmomhulde tabletten
camizestrant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg camizestrant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
28x1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU1/26/2046/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

etcamah 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ETCAMAH 75 mg tabletten
camizestrant

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Etcamah 75 mg filmomhulde tabletten camizestrant

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Etcamah en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Etcamah en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Etcamah?

In Etcamah zit de werkzame stof camizestrant. Camizestrant hoort bij de groep geneesmiddelen die orale selectieve oestrogenreceptor-degradatoren (SERD's) en oestrogenreceptor (ER)-antagonisten wordt genoemd.

Waarvoor wordt Etcamah ingenomen?

Etcamah is een geneesmiddel tegen kanker. Het wordt bij volwassenen gebruikt samen met een ander geneesmiddel tegen kanker. Dit andere geneesmiddel heet een CDK4/6-remmer (palbociclib, ribociclib of abemaciclib). Samen worden deze geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van borstkanker die zich vlakbij heeft verspreid (lokaal gevorderd) of die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd). Het is belangrijk dat u ook de bijsluiter van deze andere geneesmiddelen leest. Als u vragen heeft over deze geneesmiddelen, vraag dan uw arts om advies.

Etcamah kan alleen worden gebruikt als de kankercellen bepaalde doelwitten (receptoren) op hun oppervlak hebben (dit heet oestrogenreceptor-positief of ER-positief). Ook mogen de cellen niet veel receptoren voor de menselijke epidermale groeifactor HER2 hebben (dit heet HER2-negatief). Er moet ook zijn aangetoond dat de kankercellen een verandering (mutatie) hebben in een gen dat 'ESR1' heet. Deze verandering moet zijn aangetoond tijdens de eerste behandeling tegen de kanker waarbij u anti-hormonale therapie en een CDK4/6-remmer kreeg, en uw kanker niet erger werd. Uw arts zal ook een test uitvoeren om er zeker van te zijn dat Etcamah geschikt is voor u.

Wanneer Etcamah wordt gebruikt bij vrouwen die nog niet in de menopauze zijn (premenopauzaal of perimenopauzaal) en bij mannen, moet het samen worden gegeven met een luteïniserend hormoon-afgevend hormoon (LHRH)-agonist of -antagonist. Dit zijn geneesmiddelen die de hoeveelheid van hormonen zoals oestrogen, progesteron en testosteron in het bloed verlagen.

Hoe werkt Etcamah?

De werkzame stof in Etcamah, camizestrant, blokkeert en vernietigt direct de oestrogenreceptoren die in borstkanker aanwezig zijn. Oestrogenreceptoren zijn eiwitten die ervoor kunnen zorgen dat borstkanker groeit en uitbreidt. Door de oestrogenreceptoren in borstkanker te blokkeren en te vernietigen, kan Etcamah de groei en verspreiding van de kanker verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- Als u borstvoeding geeft.
- Als u allergisch bent voor camizestrant of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Overleg met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Etcamah inneemt

- als u een verlaagde hartslag heeft.
- als u leverproblemen heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen of jongeren onder de 18 jaar. Dit komt omdat niet bekend is hoe goed Etcamah werkt of hoe veilig het is in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Etcamah nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Etcamah kan namelijk de werking van sommige andere geneesmiddelen veranderen. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de werking van Etcamah veranderen.

- De volgende geneesmiddelen kunnen de werking van Etcamah verminderen door de hoeveelheid Etcamah in het bloed te verlagen:
 - Carbamazepine (gebruikt bij epileptische aanvallen)
 - Sint-Janskruid (een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt bij depressie)
 - Rifampicine (gebruikt voor de behandeling van bepaalde infecties)
- Fenobarbital (gebruikt bij epileptische aanvallen) en andere bekende matige CYP3A4/5-inductoren kunnen de werking van Etcamah verminderen en moeten met voorzichtigheid worden gebruikt. Als het mogelijk is, kan uw arts andere geneesmiddelen overwegen.
- Etcamah kan het risico op bijwerkingen van sommige andere geneesmiddelen verhogen door de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in het bloed te verhogen. Deze zijn onder andere:
 - Omeprazol, pantoprazol (gebruikt voor de behandeling van aandoeningen veroorzaakt door te veel maagzuur)
 - Warfarine (gebruikt voor de behandeling van bloedstolsels)
 - Fenytoïne (gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen)Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, dan zal uw arts de behandeling minimaal 2 weken vóór uw eerste dosis Etcamah stopzetten. De behandeling zal worden hervat vanaf 2 weken na uw laatste dosis Etcamah.
- Lansoprazol (gebruikt voor de behandeling van klachten veroorzaakt door te veel maagzuur) en andere geneesmiddelen die bekend staan als matig gevoelige substraten van CYP2C9 en/of CYP2C19. Deze geneesmiddelen moeten met voorzichtigheid worden gebruikt. Indien mogelijk kan uw arts andere geneesmiddelen overwegen.
- Geneesmiddelen die bekend staan als gevoelige CYP3A4/5-substraten, bijvoorbeeld:
 - Midazolam (gebruikt om te slapen en/of angst te verminderen) en simvastatine (gebruikt om het cholesterol te verlagen). Deze geneesmiddelen moeten met voorzichtigheid worden gebruikt.

- Alfentanil en fentanyl (geneesmiddelen die worden gebruikt om pijn te verminderen). Een aanpassing van de dosering kan nodig zijn. Ook kan het zijn dat uw arts u regelmatig controleert op mogelijke bijwerkingen.
- Het gebruik van Etcamah samen met sommige geneesmiddelen kan het risico op hartritmestoornissen verhogen. Dit kan leiden tot abnormale elektrische activiteit van het hart (QT-verlenging) en Torsades de Pointes (abnormale elektrische activiteit in het hart met levensbedreigende ritmestoornissen). Deze geneesmiddelen zijn onder andere:
 - Ciprofloxacin, levofloxacin (gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties)
 - Ondansetron (gebruikt voor de behandeling van misselijkheid en overgeven)
 - Escitalopram, venlafaxine (gebruikt voor de behandeling van depressie)
 - Fluconazol (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)
 - **Ribociclib** (wordt samen met Etcamah gebruikt voor de behandeling van borstkanker)

Ribociclib - Het gelijktijdig gebruik van Etcamah en ribociclib is onderzocht. Uw arts zal u tijdens de behandeling met deze geneesmiddelen controleren en kan de dosering aanpassen als dat nodig is. Lees de bijsluiter van ribociclib voor meer informatie.

Wat u moet weten over de controle tijdens de behandeling met Etcamah en CDK4/6-remmers

Voordat u met de behandeling met Etcamah en een CDK4/6-remmer begint en als de behandeling is afgelopen, zal uw arts uw hart controleren met een hartfilmpje (ECG). Ook zal uw arts bloedonderzoeken doen, zoals het controleren van uw bloedzouten, als dat nodig is. Tijdens de behandeling zal uw arts u blijven controleren als dit nodig is. Uw arts volgt ook de instructies voor de CDK4/6-remmer die u gebruikt. Als er veranderingen in uw hartritme zijn, kan het zijn dat uw hart vaker met een hartfilmpje gecontroleerd moet worden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Middelen om een zwangerschap te voorkomen (anticonceptie) - informatie voor vrouwen en mannen

Vrouwelijke patiënten

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u goed werkende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Etcamah. Dit moet u blijven gebruiken tot minimaal 4 weken na uw laatste dosis Etcamah. Gebruik geen anticonceptiepillen. Kies een methode zonder hormonen, zoals een spiraaltje. Vraag uw arts naar geschikte anticonceptiemethoden.

Mannelijke patiënten

- Tijdens het gebruik van Etcamah moet u een condoom gebruiken bij seks met een vrouwelijke partner, zelfs als zij zwanger is. Dit moet u blijven doen tot minimaal 1 week na uw laatste dosis Etcamah.
- Uw vrouwelijke partner moet ook anticonceptie gebruiken, zoals de anticonceptiepil.
- U moet het uw arts vertellen als uw vrouwelijke partner zwanger wordt.

Zwangerschap

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Dit is omdat Etcamah schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby.
- Als u tijdens de behandeling zwanger wordt, vertel dit dan direct aan uw arts. Uw arts zal samen met u beslissen of u Etcamah moet blijven gebruiken.
- Zorg ervoor dat u niet zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger kunt worden, moet u goed werkende anticonceptie gebruiken. Zie ‘Middelen om een zwangerschap te voorkomen (anticonceptie) – informatie voor vrouwen en mannen’ hierboven.
- Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, zal uw arts u vragen een zwangerschapstest te doen voordat u met de behandeling begint. Dit is om te controleren of u al zwanger bent. Het kan ook zijn dat u regelmatig zwangerschapstesten moet doen tijdens de behandeling met Etcamah.

Borstvoeding

Vertel het uw arts, voordat u Etcamah inneemt, als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of het geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt. Voor de veiligheid van uw baby mag u geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Etcamah en tot 4 weken na inname van de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Etcamah kan de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen verminderen. Vraag uw arts of apotheker om advies als u van plan bent zwanger te worden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Etcamah wordt samen met een CDK4/6-remmer ingenomen. Het kan ervoor zorgen dat u zich moe of duizelig voelt. Hierdoor kan het zijn dat u iets minder goed u kunt rijden of machines kunt bedienen. Etcamah alleen kan soms korte tijd veranderingen in uw gezichtsveld veroorzaken, zoals het zien van lichtflitsen. Deze veranderingen zijn meestal mild en hebben normaal gesproken geen invloed op de rijvaardigheid. Als dit gebeurt, wees dan voorzichtig bij het besturen van voertuigen of het bedienen van gereedschap of machines.

Etcamah bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- Etcamah is verkrijgbaar als filmomhulde tabletten die via de mond worden ingenomen.
- De aanbevolen dosering Etcamah is 1 keer per dag 1 filmomhulde tablet van 75 mg. Neem de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in.
- Slik de tablet in zijn geheel door met water. De tablet niet kauwen, fijnmaken, oplossen of breken.
- Etcamah kan met of zonder voedsel worden ingenomen.
- Als u moet overgeven, neem dan geen extra dosis. Neem de volgende dosis Etcamah op het gebruikelijke tijdstip.
- U moet met de behandeling doorgaan zo lang als u er voordeel van heeft of totdat de bijwerkingen ondraaglijk worden.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Etcamah inneemt dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts. Neem de tabletten en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis bent vergeten, kunt u deze direct innemen binnen 6 uur na het tijdstip waarop u deze gewoonlijk inneemt. Als het meer dan 6 uur later is dan het tijdstip waarop u uw dosis gewoonlijk inneemt, sla dan die dosis over. Neem dan de volgende dosis Etcamah op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het gebruik van Etcamah, tenzij uw arts u dat vertelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Vertel het uw arts als u bijwerkingen krijgt, ook als deze niet in deze bijsluiter staan.

Neem direct contact op met uw arts als u tijdens de behandeling een van de volgende klachten krijgt:

Koorts, zweten of koude rillingen, hoesten, griepachtige symptomen, gewichtsverlies, kortademig zijn, buikpijn en diarree, warme of pijnlijke plekken op uw lichaam, of u erg moe voelen (tekenen of klachten van infecties) (komen zeer vaak voor, komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Weinig neutrofielen, een type witte bloedcel (neutropenie)
- Weinig witte bloedcellen (leukopenie)
- Weinig bloedplaatjes. Bloedplaatjes helpen het bloed te stollen. (trombocytopenie)
- Weinig rode bloedcellen (bloedarmoede)
- Duizelig zijn
- Hoofdpijn
- Effecten op uw zicht
- Droge ogen
- Uw hart klopt te langzaam (bradycardie)
- Hoesten
- Diarree
- Misselijk zijn
- Overgeven
- Rugpijn
- Vermoeid zijn
- U heeft weinig energie en voelt zich zwak (asthenie)

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Weinig lymfocyten, een type witte bloedcel (lymfopenie)
- Verlies van eetlust
- Minder kalium in uw bloed, wat kan leiden tot hartritmestoornissen (hypokaliëmie)
- Minder fosfaat in uw bloed (hypofosfatemie)
- Minder calcium in uw bloed. U kunt last hebben van kramp in uw spieren. (hypocalciëmie)
- Eten en drinken smaakt anders dan normaal (dysgeusie)
- Flauwvallen (syncope)
- Een bloedpropje zit vast in een diepe ader, meestal in het been (diepe veneuze trombose)
- Moeite met ademen. U heeft het gevoel dat u te weinig lucht krijgt (dyspneu)
- Verstopping (constipatie)
- Buikpijn
- Pijnlijke plekjes of zweertjes in de mond met ontstekig van het tandvlees (stomatitis)
- Jeuk (pruritus)
- Haaruitval (alopecia)
- Verhoogde waarden van leverenzymen, wat een teken kan zijn van leverproblemen
- Hoge hoeveelheid creatinine in het bloed, een afbraakproduct van spieren, wat een teken kan zijn van nierproblemen
- Abnormale elektrische activiteit van het hart die het ritme beïnvloedt (QTc-verlenging)

Soms: kan bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen

- Weinig witte bloedcellen met koorts door een infectie (febriele neutropenie)
- Ernstige stoornis van het hartritme (Torsades de Pointes). Dit kan leiden tot duizelig zijn, flauwvallen of in elkaar zakken.
- Verstopping van een bloedvat door een stolsel (embolie)
- Stolsel in een bloedvat in de longen, wat pijn op de borst, kortademig zijn en flauwvallen kan veroorzaken (longembolie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).^{*} Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Dit geneesmiddel heeft geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de verpakking of een onderdeel hiervan is beschadigd of als het lijkt of iemand heeft geprobeerd de verpakking te openen, of als de tabletten gebroken, gebarsten of op een andere manier beschadigd zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is camizestrant. Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg camizestrant.
- De overige stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: microkristallijne cellulose (type 102), calciumwaterstoffosfaat, natriumzetmeelglycolaat (type A) en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 'Etcamah bevat natrium').
Omhulsel van de tablet: polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol 3350, talk, rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172) en zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Etcamah eruit en hoeveel zit er in een verpakking

Etcamah 75 mg filmomhulde tabletten zijn beige, ronde, aan beide zijden bolle (biconvexe), filmomhulde tabletten, met aan één kant de opdruk 'CM' boven '75' en aan de andere kant geen opdruk. Geschatte diameter: 9 mm.

Etcamah wordt geleverd in verpakkingen van 28x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde aluminium/aluminium blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik (elke verpakking bevat 2 blisterverpakkingen met 14 filmomhulde tabletten).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

Voor informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel.: +32 2 370 48 11

България

AstraZeneca Bulgarije EOOD
Tel.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel.: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Tel.: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tel.: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

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

Ísland

Vistor
Telefoon: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Alector Pharmaceuticals Ltd

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel.: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tel.: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Austria GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Letland

Tel.: +371 67377100

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>