

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Etcamah 75 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de camizestrant.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, bege, redondo, biconvexo, com a gravação “CM” acima de “75” numa das faces e liso na outra face. Diâmetro aproximado: 9 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Etcamah, em associação com um inibidor das CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ou abemaciclib), é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama ER-positivo, HER2-negativo, localmente avançado ou metastático, após deteção de mutação no *ESR1* e sem progressão da doença durante a terapêutica endócrina de primeira linha em associação com um inibidor das CDK4/6 (para a seleção de doentes com base em biomarcadores, ver secções 4.2 e 5.1).

Em mulheres pré- ou perimenopáusicas e em homens, Etcamah mais um inibidor das CDK4/6 deve ser associado a um agonista ou antagonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico experiente na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Seleção de doentes

Os doentes com cancro da mama ER-positivo, HER2-negativo, localmente avançado ou metastático em tratamento endócrino de primeira linha devem ser selecionados para o tratamento com base na presença de mutações no *ESR1* no plasma ou em amostras tumorais recolhidas a cada 3 meses, até à deteção de uma mutação no *ESR1*, a qual deve ser avaliada por um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE para a finalidade pretendida correspondente (ver secção 5.1). Se o DIV com marcação CE não estiver disponível, deve ser utilizado um teste alternativo validado.

Posologia

A dose recomendada de Etcamah em associação com um inibidor das CDK4/6 é de 75 mg uma vez por dia. O inibidor das CDK4/6 deve ser mantido na mesma dose no momento do início do tratamento com Etcamah, tal como quando foi detetada a *mESR1*.

Consulte também o resumo das características do medicamento (RCM) do inibidor das CDK4/6 ou do agonista ou antagonista da LHRH para obter informações sobre a dosagem recomendada. Se o inibidor das CDK4/6 for descontinuado de forma permanente, Etcamah também deve ser descontinuado.

Duração do tratamento

O tratamento com Etcamah deve continuar enquanto se observar benefício clínico ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

Dose esquecida

Se uma dose de Etcamah for esquecida, esta pode ser imediatamente tomada até 6 horas após a hora em que é habitualmente tomada. Após mais de 6 horas, a dose deve ser ignorada nesse dia. A dose seguinte de Etcamah deve ser tomada à hora habitual.

Vômitos

Se o doente vomitar, não deve tomar uma dose adicional. A dose seguinte de Etcamah deve ser tomada à hora habitual.

Monitorização de Etcamah em associação com inibidores das CDK4/6

Para a associação de Etcamah com um inibidor das CDK4/6, o eletrocardiograma (ECG) deve ser avaliado antes de iniciar o tratamento, aproximadamente no dia 8 e no dia 15 do primeiro ciclo e, posteriormente, conforme clinicamente indicado. Depois, a monitorização durante o tratamento concomitante deve ser realizada de acordo com as recomendações no RCM do inibidor das CDK4/6 administrado concomitantemente. Em caso de prolongamento do intervalo QTc durante o tratamento, recomenda-se uma monitorização mais frequente do ECG.

Além disso, para a associação de Etcamah com ribociclib, o tratamento deve ser iniciado apenas em doentes com valores de QTcF inferiores a 450 mseg, e deve ser realizada uma análise dos eletrólitos antes de iniciar o tratamento concomitante, no dia 15 e conforme clinicamente indicado. Consulte o RCM do ribociclib para obter orientações sobre a modificação da dose e outras informações de segurança relevantes.

Ajustes posológicos

O tratamento com Etcamah pode ser temporariamente interrompido e/ou descontinuado para gerir reações adversas, de acordo com as orientações para modificação da dose apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 Modificação da dose recomendada para Etcamah

Toxicidade CTCAE NCI (v5.0)	Ação
Bradicardia ^a Sintomática, Grau CTCAE ≥ 2	Considerar a suspensão da dose de Etcamah enquanto avalia os medicamentos concomitantes conhecidos por causar bradicardia. Se não for identificado nenhum medicamento concomitante que contribua para o problema, suspender Etcamah até que os sintomas de bradicardia desapareçam. Se for identificado um medicamento concomitante que contribua para o problema, considerar a interrupção ou ajuste da dose desse medicamento até que os sintomas de bradicardia desapareçam e, em seguida, reiniciar a administração de Etcamah. Considerar a reavaliação da frequência cardíaca após reiniciar a administração de Etcamah na consulta clínica subsequente ou conforme clinicamente indicado. Descontinuar permanentemente Etcamah em caso de bradicardia sintomática persistente.

Toxicidade CTCAE NCI (v5.0)	Ação
Efeitos visuais ^b Grau CTCAE ≥ 2 /que limita as Atividades Instrumentais da Vida Diária (AIVDs)	Considerar o encaminhamento para um oftalmologista, se os sintomas visuais forem progressivos, persistentes ou interferirem nas AVDs instrumentais. A decisão relativa à interrupção do tratamento deve basear-se na avaliação clínica.
Acontecimento adverso de Grau 3 ou superior avaliado como causalmente relacionado com Etcamah	Suspender a administração de Etcamah até à resolução para o Grau 2 da CTCAE ou inferior e, seguidamente, reiniciar a administração de Etcamah. Considerar a descontinuação permanente de Etcamah em caso de AEs de Grau 3 ou superior recorrentes.

AVD = Atividades da vida diária; AE = Acontecimento Adverso; CTCAE = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos; NCI = *National Cancer Institute* (Instituto Nacional do Cancro).

a. A bradicardia inclui bradicardia e bradicardia sinusal.

b. Os efeitos visuais incluem fotopsia, visão turva, insuficiência visual, diplopia e fotofobia da CSO do MedDRA para afeções oculares, e perseveração visual da CSO do MedDRA para doenças do sistema nervoso.

Não se observou qualquer interação farmacocinética clinicamente relevante quando o camizestrant foi administrado concomitantemente com abemaciclib ou palbociclib. Quando o camizestrant 75 mg foi administrado em associação com ribociclib, a exposição ao camizestrant aumentou para níveis comparáveis aos observados para uma dose de 150 mg em monoterapia (ver secção 4.9).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose de camizestrant em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose de camizestrant em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Etcamah não é recomendado para doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose de camizestrant em doentes com compromisso hepático ligeiro (critérios do NCI). Como medida de precaução, deve evitar-se a utilização de camizestrant em doentes com compromisso hepático moderado e grave. Os doentes com compromisso hepático ligeiro podem tomar camizestrant (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de camizestrant em crianças dos 0 aos 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

O comprimido deve ser engolido inteiro com água e pode ser tomado com ou sem alimentos, aproximadamente à mesma hora todos os dias. Etcamah não deve ser ingerido se estiver partido, rachado ou de alguma forma danificado. O comprimido não deve ser mastigado, esmagado, dissolvido ou dividido, dado que estes métodos não foram estudados em ensaios clínicos.

4.3 Contraindicações

Amamentação (ver secção 4.6)

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Bradicardia, quando associado com medicamentos conhecidos por aumentarem o risco de prolongamento do intervalo QTc

Foram notificados casos de bradicardia e prolongamento do intervalo QTc com o tratamento concomitante de camizestrant e um inibidor das CDK4/6 (ver secção 4.8). Foi observada uma *Torsades de Pointes* não fatal num doente com bradicardia e prolongamento do intervalo QTc para camizestrant em associação com ribociclib. Considerando que a bradicardia, no contexto de um potencial prolongamento do intervalo QTc, pode aumentar o risco de arritmia, é aconselhável precaução ao administrar camizestrant em associação com agentes conhecidos por causarem prolongamento do intervalo QTc, por exemplo, ribociclib. Consulte as recomendações de monitorização (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Camizestrant é metabolizado pelo fígado. É expectável que doentes com compromisso hepático apresentem uma exposição aumentada ao camizestrant. Como medida de precaução, deve evitar-se a utilização de camizestrant em doentes com compromisso hepático moderado e grave. Os doentes com compromisso hepático ligeiro podem tomar camizestrant. Não é necessário ajuste da dose de camizestrant para doentes com compromisso hepático ligeiro (critérios do NCI) (ver secções 4.2 e 5.2).

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Camizestrant é um inibidor reversível do CYP3A4/5 e do CYP2B6, e causa a inibição dos transportadores de fármacos gp-P, BCRP e OATP1B1. Camizestrant é um inibidor potente, dependente do tempo, irreversível do CYP2C9 e CYP2C19. Camizestrant é um substrato do CYP3A4/5 e da gp-P.

Efeitos de outros medicamentos sobre camizestrant

Indutores do CYP3A4/5

É expectável que a exposição ao camizestrant diminua se administrado concomitantemente com indutores moderados e potentes do CYP3A4/5. Clinicamente, uma dose única de 75 mg de camizestrant administrada oralmente, concomitantemente com doses repetidas de carbamazepina, um indutor potente do CYP3A4/5, resultou em razões da média geométrica de camizestrant para a concentração máxima (C_{max}) e AUC de 0,41 [IC 90%: 0,37; 0,46] e 0,29 [IC 90%: 0,28; 0,32], respetivamente. A administração concomitante de camizestrant e um indutor potente do CYP3A4/5 (incluindo, mas não se limitando a: carbamazepina, fenitoína, rifampicina e Hiperião (*Hypericum perforatum*)) deve ser evitada. Deve ser considerado um medicamento alternativo sem potencial ou com potencial fraco para induzir o CYP3A4/5.

Quando camizestrant em associação com ribociclib é administrado concomitantemente, com um indutor moderado do CYP3A4/5 (incluindo, mas não se limitando a: por exemplo, bosentano, nafcilina, modafinil e fenobarbital), não é necessário ajuste da dose de camizestrant. Quando camizestrant é administrado concomitantemente em associação com abemaciclib ou palbociclib, deve evitar-se a utilização desses indutores moderados do CYP3A4/5, substituindo-os por um medicamento concomitante alternativo (ver secção 5.2).

Inibidores do CYP3A4/5

Num estudo clínico, a utilização concomitante de itraconazol, um inibidor potente do CYP3A4/5, aumentou a média geométrica da C_{max} e a AUC de camizestrant em 1,37 vezes e 1,90 vezes, respetivamente. Camizestrant em associação com ribociclib deve ser evitado em doentes a tomar inibidores potentes do CYP3A4/5. Além disso, é aconselhável precaução ao associar camizestrant e ribociclib em associação com inibidores fracos (por exemplo, clorzoxazona e fosaprepitant) e moderados (por exemplo, aprepitant e diltiazem) do CYP3A4/5.

Efeitos de camizestrant sobre outros medicamentos

Substratos do CYP2C9 e do CYP2C19

Dados *in vitro*, em conjunto com modelação estática mecanística, demonstram que camizestrant é um inibidor potente irreversível, dependente do tempo, tanto do CYP2C9 como do CYP2C19. Isto significa que a inibição é irreversível e, de forma a restabelecer a funcionalidade, as enzimas têm de ser sintetizadas novamente. Por conseguinte, é expectável que o camizestrant aumente os níveis de exposição de medicamentos que são substratos do CYP2C9 e/ou do CYP2C19. Não estão disponíveis dados clínicos *in vivo*. Os medicamentos que são substratos sensíveis (incluindo, mas não se limitando a: clobazam, omeprazol, pantoprazol e proguanil) ou substratos com índice terapêutico estreito do CYP2C9 e/ou do CYP2C19 (incluindo, mas não se limitando a: fenitoína e varfarina) devem ser suspensos pelo menos 2 semanas antes da primeira dose de Etcamah e não devem ser utilizados durante pelo menos 2 semanas após a última dose de Etcamah.

A administração concomitante de camizestrant e substratos moderadamente sensíveis do CYP2C9 (incluindo, mas não se limitando a: flurbiprofeno, siponimod e glibenclamida) e/ou do CYP2C19 (incluindo, entre outros: esomeprazol, voriconazol e lansoprazol) pode ser permitida com precaução; no entanto, devem ser considerados medicamentos alternativos, se possível.

Substratos do CYP3A4/5

Num estudo clínico, a utilização concomitante de camizestrant aumentou a média geométrica da C_{max} de midazolam, um substrato sensível do CYP3A4/5, em 1,50 vezes e a AUC em 1,99 vezes, respetivamente. Por conseguinte, o camizestrant é um inibidor fraco do CYP3A4/5. O camizestrant deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com substratos sensíveis do CYP3A4/5 (incluindo, mas não se limitando a: budesonida, buspirona, dronedarona, ivabradina, lurasidona, midazolam, quetiapina, sildenafil e sinvastatina). Os substratos do CYP3A4/5 com índice terapêutico estreito (por exemplo, alfentanilo e fentanilo) podem necessitar de ajuste da dose e devem ser cuidadosamente monitorizados.

Substratos sensíveis à OATP1B1

Dados *in vitro* demonstram que camizestrant é um inibidor da OATP1B1. Por conseguinte, o camizestrant pode aumentar os níveis de exposição de medicamentos que são substratos da OATP1B1, incluindo, mas não se limitando a glibenclamida e lovastatina. Não estão disponíveis dados clínicos *in vivo*. Os medicamentos que apresentam um índice terapêutico estreito e são substratos sensíveis da OATP1B1 devem ser evitados. Os medicamentos que são substratos sensíveis da OATP1B1 são permitidos, mas deverá ser tomada precaução e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis interações medicamentosas.

Substratos sensíveis à BCRP

Dados *in vitro* demonstram que camizestrant é um inibidor da Proteína de Resistência ao Cancro da Mama (BCRP). Por conseguinte, o camizestrant pode aumentar os níveis de exposição de medicamentos que são substratos da BCRP. Não estão disponíveis dados clínicos *in vivo*. Os medicamentos que são substratos sensíveis da BCRP, por exemplo, rosuvastatina, sulfassalazina e sofosbuvir, são permitidos, mas deverá ser tomada precaução e os doentes devem ser cuidadosamente

monitorizados quanto a possíveis interações medicamentosas. Os medicamentos que apresentam um índice terapêutico estreito e são substratos sensíveis da BCRP devem ser evitados.

Substratos sensíveis à gp-P

Dados *in vitro* demonstram que camizestrant é um inibidor da glicoproteína P (gp-P). Por conseguinte, o camizestrant pode aumentar os níveis de exposição de medicamentos que são substratos da gp-P, incluindo, mas não se limitando a: edoxabano, digoxina, fexofenadina e dabigatrano etexilato. Não estão disponíveis dados clínicos *in vivo*. Os medicamentos com um índice terapêutico estreito e que sejam substratos sensíveis da gp-P devem ser evitados. Os medicamentos que são substratos sensíveis da gp-P são permitidos, mas deverá ser tomada precaução e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis interações medicamentosas.

Substratos sensíveis ao CYP2B6

Dados *in vitro* demonstram que camizestrant é um inibidor do citocromo P450 2B6 (CYP2B6). Por conseguinte, o camizestrant pode aumentar os níveis de exposição de medicamentos que são substratos do CYP2B6. Não existem dados clínicos *in vivo* disponíveis. Os medicamentos que são substratos sensíveis do CYP2B6, incluindo, mas não se limitando a: bupropiom, nevirapina, cetamina e ciclofosfamida, devem ser evitados. Todos os outros substratos do CYP2B6 são permitidos, mas deverá ser tomada precaução e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a possíveis interações medicamentosas.

Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT

O camizestrant em associação com ribociclib foi estudado clinicamente, foi observada uma *Torsades de Pointes* não fatal num doente com bradicardia e prolongamento do intervalo QTc para camizestrant em associação com ribociclib. Recomenda-se a monitorização clínica dos doentes e ajuste das doses conforme especificado no RCM aprovado de ribociclib. A administração concomitante de outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e/ou com risco conhecido de *Torsades de Pointes* (por exemplo, ciprofloxacina, levofloxacina, ondansetrom, escitalopram, venlafaxina, fluconazol, cloroquina, halofantrina, claritromicina, azitromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil e pimozida) deve ser evitada. Se a utilização concomitante não puder ser evitada, os ECG devem ser monitorizados conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil

Com base no seu mecanismo de ação e nos dados pré-clínicos, o camizestrant pode causar lesões fetais quando administrado a uma mulher grávida. As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem a receber camizestrant. Em mulheres em idade fértil, deve ser realizado um teste de gravidez e verificado se o resultado é negativo antes de iniciar o tratamento, devendo ser considerada a repetição do teste ao longo do tratamento.

Contraceção em homens e mulheres

As mulheres em idade fértil e os homens com parceiras em idade fértil têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com camizestrant e nos períodos seguintes após a conclusão do tratamento com camizestrant: pelo menos 4 semanas para as mulheres e 1 semana para os homens.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de camizestrant em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, incluindo letalidade embrionária e distocia (ver secção 5.3). Com base nos dados em animais e no seu mecanismo de ação, camizestrant não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se o estado clínico da mulher exigir o tratamento com camizestrant.

Amamentação

Desconhece-se se camizestrant e os seus metabolitos são excretados no leite materno. Com base em dados obtidos em animais (ver secção 5.3), não se pode excluir um risco para a criança em amamentação. A amamentação tem de ser interrompida antes do início do tratamento com camizestrant e não pode ser retomada até 4 semanas após a última dose (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de camizestrant na fertilidade humana. Os resultados de estudos em animais demonstraram que camizestrant tem efeitos significativos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em murganhos, ratos e cães, e efeitos funcionais na fertilidade feminina e masculina em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Etcamah, em associação com um inibidor das CDK4/6, tem uma pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que a associação pode causar fadiga e tonturas (ver secção 4.8). Etcamah pode causar efeitos visuais transitórios na visão periférica, que consistem principalmente em fotopsia, o que não tem influência ou tem uma influência significativa na capacidade de conduzir. No entanto, os doentes que apresentem estes sintomas devem ser aconselhados a ter precaução ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O resumo do perfil de segurança de Etcamah baseia-se nos dados agrupados de 263 doentes que receberam Etcamah em associação com um inibidor das CDK4/6 nos estudos de fase III (SERENA-6) e de fase I (SERENA-1).

As reações adversas mais frequentes ($\geq 15\%$) para Etcamah em associação com um inibidor das CDK4/6 foram neutropenia (59,7%), efeitos visuais (40,7%), infeções (38,4%), diarreia (21,3%), náuseas (21,3%), anemia (21,3%), fadiga (20,5%), bradicardia (19,8%) e leucopenia (15,6%). Entre estas, as reações adversas a medicamentos (RAMs) identificadas para Etcamah foram efeitos visuais (40,7%) e bradicardia (19,8%).

As reações adversas de Grau 3 ou 4 frequentes ($\geq 2\%$) para Etcamah em associação com um inibidor das CDK4/6 foram neutropenia (46,4%), leucopenia (9,1%), anemia (3,4%), infeções (3,4%) e alanina aminotransferase aumentada (2,3%).

As reações adversas graves frequentes ($\geq 1\%$) notificadas em doentes a receber Etcamah em associação com um inibidor das CDK4/6, incluíram infeções (3,4%) e pirexia (1,1%).

As reações adversas que levaram à descontinuação de Etcamah em doentes a receber Etcamah em associação com um inibidor das CDK4/6 foram neutropenia (0,4%) e intervalo QT prolongado do eletrocardiograma (0,4%).

As reações adversas mais frequentes ($\geq 2\%$) que levaram à modificação da dose de Etcamah em doentes a receber Etcamah em associação com um inibidor das CDK4/6 foram infeções (6,8%), neutropenia (6,5%), bradicardia (4,2%), intervalo QT prolongado do eletrocardiograma (3,4%), diarreia (2,3%), vômitos (2,3%) e efeitos visuais (2,3%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas a medicamentos identificadas para Etcamah na associação de Etcamah com inibidores das CDK4/6 são efeitos visuais e bradicardia. A Tabela 2 inclui também as reações

adversas, bem como a respetiva incidência, identificadas para a associação de Etcamah com inibidores das CDK4/6 no grupo de Etcamah em associação com um inibidor das CDK4/6 (n = 263).

No SERENA-6, a duração mediana da exposição ao Etcamah em associação com um inibidor das CDK4/6 foi de 15,54 meses, e para um inibidor da aromatase (IA) em associação com um inibidor das CDK4/6 foi de 7,36 meses.

As frequências das reações adversas provenientes dos estudos clínicos baseiam-se nas frequências de acontecimentos adversos por todas as causas, em que uma parte dos acontecimentos para uma reação adversa pode ter outras causas que não o medicamento, tais como a doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas.

As reações adversas estão listadas de acordo com as Classes de Sistema de Órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA e por ordem decrescente de frequência do termo agrupado do MedDRA. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 Reações adversas a medicamentos notificadas na associação de Etcamah e um inibidor das CDK4/6 (n = 263) ^a

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Categoria de todos os Graus	Categoria de Grau 3 ou 4
Infeções e infestações	Infeções ^{d,e,f,g}	Muito frequente	Frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia ^{e,f,g,h}	Muito frequente	Muito frequente
	Anemia ^{e,f,g,i}	Muito frequente	Frequente
	Leucopenia ^{e,f,g,j}	Muito frequente	Frequente
	Trombocitopenia ^{e,f,g,k}	Muito frequente	Frequente
	Linfopenia ^{f,g}	Frequente	Pouco frequente
	Neutropenia febril ^{e,f,g}	Pouco frequente	Pouco frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite ^{e,f,g}	Frequente	Pouco frequente
	Hipocaliemia ^g	Frequente	Frequente
	Hipofosfatemia ^g	Frequente	Pouco frequente
	Hipocalcemia ^g	Frequente	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Tonturas ^{f,g}	Muito frequente	Pouco frequente
	Cefaleia ^{f,g}	Muito frequente	Pouco frequente
	Disgeusia ^{e,f}	Frequente	Pouco frequente
	Síncope ^g	Frequente	Pouco frequente
Afeções oculares	Efeitos visuais ^b	Muito frequente	Pouco frequente

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Categoria de todos os Graus	Categoria de Grau 3 ou 4
	Olho seco ^{e,g}	Muito frequente	-
Cardiopatias	Bradicardia ^c	Muito frequente	-
	Torsades de Pointes ^g	Pouco frequente	Pouco frequente
Vasculopatias	Trombose venosa profunda ^{e,f}	Frequente	Pouco frequente
	Embolia ^e	Pouco frequente	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse ^g	Muito frequente	-
	Dispneia ^g	Frequente	Pouco frequente
	Embolia pulmonar ^{e,f}	Pouco frequente	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Diarreia ^{e,f,g}	Muito frequente	Frequente
	Náuseas ^{e,f,g}	Muito frequente	Pouco frequente
	Vômitos ^{e,f,g}	Muito frequente	Pouco frequente
	Obstipação ^g	Frequente	-
	Dor abdominal ^g	Frequente	Frequente
	Estomatite ^{e,f,g}	Frequente	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido ^{f,g}	Frequente	-
	Alopécia ^{e,f,g}	Frequente	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia ^g	Muito frequente	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ^{e, f, g}	Muito frequente	Frequente
	Astenia ^{e,g}	Muito frequente	Pouco frequente
	Pirexia ^{e, f, g}	Frequente	Pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Aspartato aminotransferase aumentada ^{e,f,g}	Frequente	Pouco frequente
	Alanina aminotransferase aumentada ^{e,f,g}	Frequente	Frequente
	Creatininemia aumentada ^{e,g}	Frequente	-

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Categoria de todos os Graus	Categoria de Grau 3 ou 4
	Intervalo QT prolongado do ECG	Frequente	Frequente

- a. Classificado de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do *National Cancer Institute* (Instituto Nacional do Cancro), versão 5.0.
- b. Os efeitos visuais incluem fotopsia, visão turva, insuficiência visual, diplopia e fotofobia da CSO do MedDRA para afeções oculares, e perseveração visual da CSO do MedDRA para doenças do sistema nervoso. Além de camizestrant, a visão turva é uma RAM do palbociclib e a fotopsia é uma RAM do abemaciclib.
- c. A bradicardia inclui bradicardia e bradicardia sinusal.
- d. Todos os Termos Preferenciais (TPs) sob a CSO “Infecções e Infestações”.
- e. RAM para a associação de camizestrant e palbociclib.
- f. RAM para a associação de camizestrant e abemaciclib.
- g. RAM para a associação de camizestrant e ribociclib.
- h. A neutropenia inclui neutropenia e número de neutrófilos diminuído.
- i. A anemia inclui anemia, anemia macrocítica e anemia por carência de ferro.
- j. A leucopenia inclui leucopenia e número de leucócitos diminuído.
- k. A trombocitopenia inclui trombocitopenia e número de plaquetas diminuído.

Descrição de reações adversas selecionadas

Bradicardia

Dos 19,8% de doentes com notificação de bradicardia, em 85% dos doentes a bradicardia foi notificada como assintomática de Grau 1 da CTCAE, enquanto nos restantes 15% foram notificadas reações adversas de Grau 2. A bradicardia apresentou um início dependente do tempo, em que uma diminuição gradual da frequência cardíaca pode atingir um nadir estável em aproximadamente 14 dias e, recuperando geralmente após interrupção do tratamento, num período de tempo semelhante.

A bradicardia na presença de prolongamento do intervalo QTc induzido por medicamentos tem o potencial de aumentar o risco de arritmia. O prolongamento do intervalo QTc foi notificado como uma reação adversa em 18 doentes (6,8%), sob tratamento com a associação de Etcamah e um inibidor das CDK4/6 (ver Tabela 2). Destes, 14 foram notificados como Grau 1 ou Grau 2; 3 foram notificados como Grau 3 e uma *Torsades de Pointes* (Grau 4) foi observada num doente com bradicardia e prolongamento do intervalo QTc para camizestrant em associação com ribociclib, num estudo de fase 1. Os acontecimentos de Grau 3 e 4 ocorreram em associação com ribociclib. Recomenda-se monitorização adicional (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeitos visuais

Dos 40,7% de doentes que notificaram efeitos visuais, a maioria (92,5%) apresentou reações adversas de Grau 1 da CTCAE, enquanto 6,5% dos doentes apresentaram reações adversas de Grau 2 da CTCAE e em 0,9% ocorreram reações adversas de Grau 3 da CTCAE (fotopsia). O efeito visual mais frequente foi fotopsia (24,0%). A mediana de tempo até ao início do primeiro efeito visual foi de 9 dias. As RAMs relacionadas com efeitos visuais foram tipicamente intermitentes, de curta duração e não contínuas ao longo do dia. Foi notificado que os efeitos visuais não se agravaram ao longo do tempo nos doentes. A avaliação oftalmológica dos doentes que notificaram efeitos visuais não revelou evidências de alterações estruturais no olho ou alterações clinicamente significativas na acuidade visual atribuídas a Etcamah (ver secção 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico em caso de sobredosagem de Etcamah. Não foi atingida a Dose Máxima Tolerada (DMT) nos estudos de fase I, nos quais os doentes receberam uma dose diária de monoterapia até 450 mg. O perfil de segurança dos doentes tratados com doses únicas diárias de 150 mg de Etcamah foi consistente com o perfil de segurança de Etcamah estabelecido para a dose recomendada de 75 mg uma vez por dia (ver secção 4.8). Em caso de suspeita de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e tratados de forma sintomática, se necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica endócrina, Antiestrogénio, Código ATC: L02BA05

Mecanismo de ação

Camizestrant é um degradador seletivo do recetor de estrogénio (SERD) e um antagonista do recetor do estrogénio (ER), oral.

O camizestrant liga-se ao domínio de ligação do ligando do ER α , atuando como antagonista da atividade do ER α codificado tanto pelo *ESR1* de tipo selvagem (*wild-type*) como pelo *ESR1* mutado, e induzindo a degradação do ER α dependente do proteossoma, sem exercer atividade agonista no ER α .

Eletrofisiologia cardíaca

A análise da resposta à exposição ao potencial prolongamento do intervalo QTcI com doses diárias de 75 mg a 300 mg de camizestrant em monoterapia foi avaliada em 30 doentes. O prolongamento médio do intervalo QTcI previsto, relacionado com o medicamento, foi de 2,99 mseg (IC 95%: (-0,75; 6,73)) na C_{max} média no estado estacionário, com um limite superior de 6,09 mseg (IC 90%) após 75 mg de camizestrant por dia. Na dose recomendada de 75 mg de camizestrant, não foi observado um aumento médio do QTcI > 10 mseg.

Eficácia clínica

Cancro da mama ER-positivo, HER2-negativo, localmente avançado ou metastático

SERENA-6

SERENA-6 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, guiado por DNA tumoral circulante (ctDNA), para avaliar a eficácia e a segurança da alteração para Etcamah mais um inibidor das CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ou abemaciclib) *versus* a continuação de um IA (letrozol ou anastrozol) mais um inibidor das CDK4/6 em mulheres adultas pré-/peri/pós-menopáusicas, e homens com cancro da mama ER-positivo/HER2-negativo, localmente avançado ou metastático, com mutação *ESR1* detetável, avaliada por testes de ctDNA, sem progressão da doença durante o tratamento de primeira linha com IA mais um inibidor das CDK4/6. Todos os doentes tinham de estar em tratamento no momento da inclusão e ter recebido ≥ 6 meses de tratamento com IA mais um inibidor das CDK4/6 como tratamento de base endócrina, sem evidência de progressão da doença, por avaliação do investigador. Os doentes podiam ter recebido uma linha prévia de quimioterapia antes de iniciar tratamento com IA mais um inibidor das CDK4/6. Foram excluídos doentes com ECOG > 1, presença de doença visceral metastática sintomática generalizada, progressão precoce com inibidor das CDK4/6; comorbilidade cardíaca grave e não controlada, compromisso hepático grave e/ou prolongamento do intervalo QTc (definido como > 480 mseg para a associação com palbociclib ou abemaciclib; ou ≥ 450 mseg para a associação com ribociclib). O estado da mutação *ESR1* foi determinado prospetivamente através da análise do DNA tumoral circulante (ctDNA) derivado do plasma, utilizando o exame Guardant 360 CDx. As mutações no *ESR1* que causam as alterações de aminoácidos indicadas foram elegíveis para inclusão: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P,

L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Com base nos resultados do exame Guardant 360, as alterações mais comuns no *ESR1* foram as variantes nos aminoácidos D538G, Y537S e Y537N, detetadas em 44,6%, 38,9% e 18,5% dos doentes com uma mutação elegível no *ESR1*, respetivamente.

Um total de 315 doentes foi aleatorizado na proporção de 1:1 para receber Etcamah (n = 157, 75 mg uma vez por dia) mais um inibidor das CDK4/6 e um placebo de IA, ou para continuar com um IA mais um inibidor das CDK4/6 e um placebo de Etcamah (n = 158). A percentagem total de doentes aleatorizados a receber palbociclib foi de 75,6%, ribociclib de 14,9% e abemaciclib de 9,5%. A escolha do inibidor das CDK4/6 e a sua dose mantiveram-se inalteradas no momento da aleatorização para ambos os braços. A aleatorização foi estratificada por localização da doença (doença visceral *versus* doença não visceral), deteção da *mESR1* (primeiro teste *versus* testes subsequentes de ctDNA), tempo desde o início do tratamento com IA mais um inibidor das CDK4/6 até à aleatorização (< 18 meses *versus* ≥ 18 meses) e tipo de inibidor das CDK4/6 (palbociclib *versus* ribociclib *versus* abemaciclib). As doentes pré-/perimenopáusicas e os doentes do sexo masculino a tomar agonistas da LHRH concomitantemente continuaram a recebê-los após a aleatorização. O tratamento com Etcamah continuou até à ocorrência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O parâmetro de avaliação primário (*endpoint* primário) foi a sobrevivência livre de progressão (PFS), avaliada pelo investigador de acordo com os Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1. Os principais parâmetros de avaliação secundários (*endpoints* secundários) foram o tempo desde a aleatorização até à segunda progressão ou morte (PFS2) e a sobrevivência global (OS).

As características demográficas e iniciais estavam bem equilibradas entre os braços. Dos 315 doentes, a idade mediana foi de 61,0 anos (intervalo de 29,0 a 89,0 anos e 36,8% tinham mais de 65 anos de idade); mulheres (99,0%); homens (1,0%); Caucasianos (63,2%), Asiáticos (23,2%), Negros (1,9%) e outras raças (1,0%). Índice de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 (65,1%) ou 1 (33,0%); 79,4% eram mulheres pós-menopáusicas e 20,6% eram mulheres pré-/perimenopáusicas ou homens.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 3 e na Figura 1.

Tabela 3 Resultados de eficácia no SERENA-6 (DCO3: 02 de janeiro de 2026)

	Etcamah mais um inibidor das CDK4/6 (n = 157)	IA mais um inibidor das CDK4/6 (n = 158)
Sobrevivência livre de progressão (PFS) segundo a avaliação do Investigador		
Número de acontecimentos ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Mediana em meses ^b (IC 95%)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Hazard ratio ^c (IC 95%)	0,45 (0,34; 0,59)	
Valor-p ^d	< 0,00001	
Sobrevivência global (OS) (maturidade de 30%)		
Número de acontecimentos (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Mediana em meses ^b (IC 95%)	41,20 (35,48; NE)	40,21 (36,50; 43,27)
Hazard ratio ^c	0,87 (0,57; 1,30)	

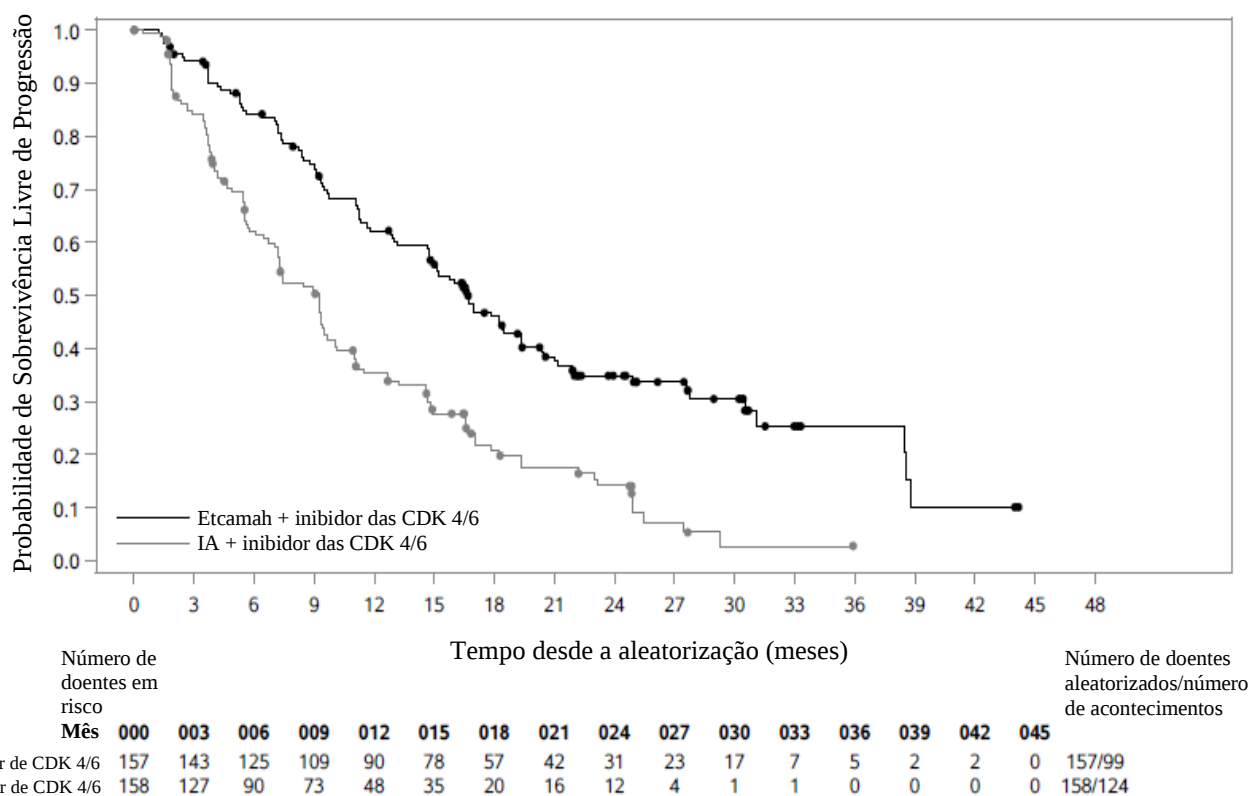
a. Inclui acontecimentos de progressão que ocorrem até 2 consultas após a última avaliação elegível.

b. O cálculo é baseado no método de *Kaplan-Meier*.

c. Um *hazard ratio* (taxa de risco) < 1 favorece o braço de tratamento com Etcamah mais inibidor das CDK4/6.

d. Valor-p < 0,00001 alcançado no DCO1 (28 de novembro de 2024).

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão segundo a avaliação do investigador no SERENA-6



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Etcamah em todos os subgrupos da população pediátrica com cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos de camizestrant foram caracterizados em doentes saudáveis e em doentes com cancro da mama. Com base na análise farmacocinética populacional (popPK), a farmacocinética de camizestrant na dose de 75 mg é caracterizada por uma depuração plasmática aparente de 69,1 l/h, um volume de distribuição aparente (V_{ss}/F) em estado estacionário de 26,97 l/kg e uma semivida terminal de aproximadamente 23 horas. A biodisponibilidade oral da dose de 75 mg de camizestrant é de 43% e o estado estacionário é atingido no Dia 5 após a administração de doses diárias.

Absorção

Após a administração oral, o camizestrant é absorvido, atingindo-se concentrações plasmáticas máximas medianas aproximadamente 2 a 4 horas após a administração.

Efeito dos alimentos

Foram observadas exposições semelhantes após a administração com uma refeição rica em gordura ou em jejum noturno, reforçando a possibilidade de camizestrant ser tomado com ou sem alimentos. Após uma refeição rica em gordura, as razões da média geométrica da C_{max} e da AUC em estado alimentado versus em jejum (IC 90%) foram de 106,2% (IC 90%: 94,3%; 119,7%) e 109,8% (IC 90%: 104,4%; 115,5%), respetivamente.

Distribuição

Com base na análise popPK, o camizestrant é distribuído nos tecidos com um volume de distribuição periférica aparente de 8,69 l/kg. O volume de distribuição aparente de camizestrant em estado estacionário é de 26,97 l/kg.

A ligação de camizestrant às proteínas plasmáticas é de 75,3% (24,7% livre). Não existe evidência de ligação às proteínas plasmáticas dependente da concentração. A razão sangue/plasma foi de 0,99.

Biotransformação

Os resultados do metabolismo, obtidos a partir de estudos *in vitro* com hepatócitos, sugerem que o camizestrant sofre múltiplas reações de oxidação, além da N-glucuronidação direta, e é metabolizado principalmente pelo CYP3A4/5 e pela UGT1A4. Foram detetados e quantificados metabolitos humanos de camizestrant em amostras de farmacocinética de voluntárias saudáveis que receberam uma dose oral única de 75 mg de [14C]-camizestrant (0,67 MBq). Os principais materiais circulantes relacionados com o medicamento foram o N-glucuronídeo conjugado de camizestrant, o N-glucuronídeo do metabolito ácido e o camizestrant, que representaram 20,1%, 11,2% e 13,6% da radioatividade circulante no plasma. Os outros oito metabolitos menores no plasma, cada um dos quais com uma abundância relativa inferior a 10% do total de materiais relacionados com o medicamento no plasma, eram metabolitos oxidativos ou glucuronídeos de metabolitos oxidativos. Não foram identificados metabolitos ativos.

In vitro: Camizestrant não inibe o CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2E1 e é um inibidor fraco ($IC_{50} > 100 \mu M$) do UGT1A1 e UGT2B7. Camizestrant não causa inibição dependente do tempo do CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4/5. Camizestrant tem um baixo potencial de indução do CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5. Para os transportadores de fármaco, camizestrant não inibe o OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 e MATE2K e não é um substrato da BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3.

Eliminação

Após uma única administração oral de 75 mg de [14C]-camizestrant, foi recuperada em média, 82% da radioatividade administrada na urina e nas fezes. A radioatividade total média (65,1%) foi recuperada nas fezes, indicando que a excreção fecal foi a principal via de eliminação após a administração oral; tendo-se recuperado 16,8% da radioatividade total na urina.

Linearidade/não linearidade

A AUC e a C_{max} de camizestrant apresentaram um aumento superior ao proporcional à dose no intervalo de doses de 25 a 450 mg.

Populações especiais

Efeito da idade, sexo, raça e peso

Com base nas análises popPK ($n = 756$), não foram identificadas relações clinicamente significativas entre a exposição em estado estacionário prevista pelo modelo, a área sob a curva em estado estacionário (AUC_{ss}) e as seguintes covariáveis: idade mediana inicial de 61 anos (29 a 89 anos) e grupos raciais. A análise popPK demonstrou que o peso corporal mediano inicial foi de 69,9 kg (34,2 a 150 kg) e que este afetou o volume de distribuição aparente (V_2/F), mas tal não foi clinicamente relevante; este não teve impacto significativo na depuração corporal total aparente (CL/F) nem na AUC_{ss} . Não são necessários ajustes da dose de camizestrant com base na idade, sexo, raça ou peso corporal.

Compromisso renal

A análise popPK utilizou depuração da creatinina contínua. A depuração da creatinina inicial ($CrCL$) foi calculada utilizando a equação de Cockcroft-Gault para avaliar o efeito da função renal na

farmacocinética de camizestrant; a CrCL mediana foi de 86,2 ml/min (intervalo 22,8-303 ml/min). A análise demonstrou não existir impacto clinicamente significativo de compromisso renal ligeiro e moderado no início do estudo na PK de camizestrant, indicando que não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

O número de doentes com compromisso renal grave foi limitado e não foram incluídos nos estudos clínicos de camizestrant doentes em diálise ou com CrCL < 15 ml/min. Por conseguinte, não foi estabelecida uma dose adequada de camizestrant para doentes com compromisso renal grave e para doentes em diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Com base num estudo farmacocinético realizado em doentes após uma dose única de 75 mg, a média geométrica de exposição ao camizestrant da C_{max} e a AUC_{0-INF} em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) foi 2,4 vezes e 2,7 vezes superior, respetivamente, em comparação com doentes com função hepática normal. A média geométrica de exposição ao camizestrant da C_{max} e AUC_{0-INF} em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) foi 3,1 vezes e 3,8 vezes superior, respetivamente, em comparação com doentes com função hepática normal.

A exposição ao camizestrant é superior ao proporcional à dose e aumenta com o tempo até ao estado estacionário. O aumento da exposição ao camizestrant desde a dose única até ao estado estacionário não é conhecido em indivíduos com compromisso hepático (Child-Pugh). A modelação PopPK não indicou o compromisso hepático ligeiro (NCI) como uma covariável significativa para a exposição ao camizestrant. Como medida de precaução, o camizestrant deve ser evitado em indivíduos com compromisso hepático moderado e grave. Os doentes com compromisso hepático ligeiro podem tomar camizestrant.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade não clínica/de dose repetida

Em estudos de toxicidade de dose repetida em murganhos, ratos e cães, o trato reprodutor foi identificado como um órgão alvo, com resultados histopatológicos a ocorrerem em exposições significativamente inferiores (fêmeas) ou duas vezes superiores (machos) à exposição humana, à Dose Máxima Recomendada para Humanos (MRHD). Observaram-se resultados semelhantes nas glândulas suprarrenais (ratos e murganhos) e nas glândulas pituitárias (murganhos). Os resultados foram induzidos por hormonas, com base na ação farmacológica de camizestrant e, por conseguinte, não são relevantes para mulheres pós-menopáusicas ou mulheres pré- ou perimenopáusicas, ou homens a quem seja administrado um agonista da LHRH. Os resultados no trato reprodutor masculino com relevância clínica são descritos na secção sobre fertilidade.

Observou-se agregação de macrófagos (pulmão, baço, timo e gânglios linfáticos mesentéricos) e vacuolização (epitélio biliar do fígado) em ratos e/ou ratinhos. Tal foi confirmado como fosfolipidose no pulmão de ratos, sendo reversível após 1 mês de administração, mas considerado adverso em ratos fêmea no estudo de 6 meses, com uma exposição plasmática total (AUC) de aproximadamente 60 vezes a exposição humana na MRHD.

Em estudos mecanísticos, o camizestrant causou disfunção das células bipolares dos bastonetes na retina de ratos sob exposições clinicamente relevantes (aproximadamente 5 vezes a exposição humana na MRHD). Os efeitos na retina em ratos foram reversíveis e são consistentes com os efeitos visuais transitórios observados em humanos.

Foram observados efeitos cardiovasculares em várias espécies (isto é, cães e ratos) e suportados por estudos mecanísticos. Foi observada redução da frequência cardíaca, em animais, relacionada com a diminuição da atividade da corrente *pacemaker* do nódulo sinoauricular através dos canais iónicos HCN4 e confirmada clinicamente (ver secção 4.4). Em cães e ratos, os efeitos funcionais cardiovasculares adicionais de início tardio, incluíram diminuições dependentes da dose e do tempo da tensão arterial diastólica, do intervalo QA e do intervalo PR, com aumento da pressão do pulso, dos

intervalos QT/QTc e dos parâmetros ventricular esquerdo (dP/dt+ e dP/dt-). Quando avaliado em cães, o prolongamento do intervalo QTc manteve-se durante pelo menos 3 dias até 4 semanas. O prolongamento do intervalo QTc era de mecanismo desconhecido, independente da frequência cardíaca e não relacionado com a inibição de hERG e observado em concentrações plasmáticas máximas não ligadas ≥ 4 vezes as da MRHD humana. Foram observados extrassístoles auriculares (APCs) adicionais num cão de telemetria e num cão de toxicologia a níveis plasmáticos livres máximos 12 vezes e 33 vezes superiores à MRHD humana, respetivamente. Foi observada cardiomiopatia em ratos fêmea após administração durante 6 meses com exposições plasmáticas totais ≥ 11 vezes a exposição AUC humana na MRHD humana.

Nos cães, a administração de camizestrant em associação com atropina resultou num aumento significativo da exposição plasmática e cerebral à atropina, considerado como sendo devido à inibição do metabolismo da atropina e, por conseguinte, provavelmente específico dos cães.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Camizestrant apresentou resultados negativos nos ensaios de Ames e do micronúcleo *in vitro*, bem como no estudo do micronúcleo *in vivo*. Os resultados nos ovários em estudos de dose repetida crónica incluíram hiperplasia com exposições plasmáticas totais (AUC) ≥ 2 vezes (células da granulosa no rato) e 52 vezes (estroma do cordão sexual no cão) em relação à exposição humana na MRHD e tumores benignos de células da granulosa com exposições plasmáticas totais (AUC) de aproximadamente 60 vezes (ratos) e 3,5 vezes (cães) em relação à exposição humana na MRHD. Foi observado um adenoma de células intersticiais (de Leydig) nos testículos de um único cão com uma exposição 13 vezes superior à humana na MRHD. Os resultados são considerados de origem hormonal, com base na ação farmacológica de camizestrant e, por conseguinte, não são relevantes para mulheres pós-menopáusicas ou em mulheres pré- ou perimenopáusicas, ou homens a quem seja administrado um agonista da LHRH.

Toxicidade reprodutiva

Toxicidade embriofetal/no desenvolvimento

A administração de camizestrant num estudo modificado de desenvolvimento embriofetal em ratos resultou numa ausência total de implantação nas fêmeas quando a dosagem de 0,1 mg/kg/dia foi iniciada antes da implantação. Quando a administração foi restringida à fase de organogénese, o camizestrant não teve efeito na sobrevivência ou desenvolvimento embriofetal, mas quando administrado desde a implantação até ao parto e durante a lactação, o camizestrant resultou num aumento da duração da gestação, distocia e comprometimento da sobrevivência e crescimento da descendência. As exposições maternas neste estudo foram muito inferiores à exposição humana na MRHD.

Fertilidade

Num estudo de fertilidade em ratos fêmea, o camizestrant afetou negativamente os ciclos estrais, o comportamento de acasalamento, a fertilidade e a sobrevivência embrionária precoce, efeitos que se reverteram totalmente após 1 mês sem administração. Os efeitos foram observados com exposições maternas inferiores à exposição humana na MRHD.

Em ratos machos e cães, a atrofia da próstata, das vesículas seminais e dos túbulos seminíferos, a dilatação tubular dos testículos e alterações no epidídimo (diminuição do esperma em ratos e detritos celulares em cães) foram evidentes a partir da dose mais baixa em estudos crónicos com exposições ≥ 2 vezes (rato) ou $\geq 3,5$ vezes (cão) a exposição humana na MRHD e foram consideradas de relevância clínica. Em ratos machos, após 9 semanas de administração, verificaram-se contagens mais baixas de espermatídios/espermatozoides, uma percentagem mais elevada de anomalias espermáticas, menor motilidade espermática e taxas mais baixas de acasalamento e gravidez, indicando um efeito na fertilidade masculina. Os efeitos foram observados a uma exposição plasmática total (AUC) ≥ 2 vezes superior à observada com uma dose clínica de 75 mg, mas não foi estabelecido um nível sem efeito. Nesse estudo, observou-se perda de implantação e uma diminuição do número de fetos vivos em fêmeas não tratadas acasaladas com machos tratados, sugerindo toxicidade reprodutiva mediada pelo

macho sob uma exposição plasmática total (AUC) 27 vezes superior à exposição humana na MRHD. A reversibilidade dos resultados relativos à fertilidade masculina não foi avaliada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (tipo 102)
Hidrogenofosfato de cálcio
Carboximetilamido sódico (Tipo A)
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer condições especiais de armazenamento.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

28x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária de alumínio/alumínio. 2 blisters com 14 comprimidos revestidos por película cada.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2046/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): De modo a definir melhor a eficácia a longo prazo de camizestrant em associação com um inibidor das CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ou abemaciclib) para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama ER-positivo, HER2-negativo, localmente avançado ou metastático, após deteção de mutação no <i>ESR1</i> e sem progressão da doença	31 de dezembro de 2028

Descrição	Data limite
durante a terapêutica endócrina de primeira linha em associação com um inibidor das CDK4/6, o Titular da AIM deverá apresentar os resultados da análise final da Sobrevida Global (OS) do estudo SERENA-6, um estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação.	

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ETCAMAH 75 mg comprimidos revestidos por película
camizestrant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de camizestrant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película
28x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/26/2046/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

etcamah 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

ETCAMAH 75 mg comprimidos
camizestrant

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Etcamah 75 mg comprimidos revestidos por película camizestrant

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Etcamah e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Etcamah
3. Como tomar Etcamah
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Etcamah
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Etcamah e para que é utilizado

O que é Etcamah

Etcamah contém a substância ativa camizestrant. O camizestrant pertence a um grupo de medicamentos chamados degradadores seletivos orais do recetor de estrogénio (SERD) e antagonistas do recetor de estrogénio (ER).

Para que é utilizado Etcamah

Etcamah é um medicamento contra o cancro utilizado em adultos, em associação com outro medicamento contra o cancro conhecido como inibidor das CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ou abemaciclib), para tratar o cancro da mama que se espalhou para partes próximas (localmente avançado) ou que se espalhou para outras partes do corpo (metastático). É importante que leia também o folheto informativo destes outros medicamentos. Se tiver alguma dúvida sobre estes medicamentos, consulte o seu médico.

Etcamah só pode ser utilizado quando as células cancerígenas têm recetores (alvos) na sua superfície chamados de recetor de estrogénio positivo (ER-positivo) e não têm grandes quantidades de um recetor do fator de crescimento epidérmico humano chamado HER2 (HER2-negativo). As células cancerígenas também têm de ter demonstrado uma alteração (mutação) num gene chamado “*ESR1*”, que foi detetada enquanto o doente recebia terapêutica anti-hormonal em conjunto com um inibidor das CDK4/6 como primeiro tratamento para o cancro, enquanto o cancro não se está a agravar. O seu médico também realizará um teste para confirmar que Etcamah é adequado para si.

Quando Etcamah é utilizado em mulheres que ainda não atingiram a menopausa (pré-menopáusicas ou perimenopáusicas) e em homens, deve ser administrado em conjunto com um agonista ou antagonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) (medicamentos que reduzem os níveis sanguíneos de hormonas, tais como o estrogénio, a progesterona e a testosterona).

Como funciona Etcamah

A substância ativa de Etcamah, o camizestrant, atua bloqueando e destruindo diretamente os recetores de estrogénio presentes no cancro da mama. Os recetores de estrogénio são proteínas que podem ajudar o cancro da mama a crescer e a multiplicar-se. Ao bloquear e destruir os recetores de estrogénio presentes no cancro da mama, Etcamah pode reduzir o crescimento e disseminação do cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Etcamah

Não tome Etcamah

- se está a amamentar.
- se tem alergia ao camizestrant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Etcamah

- se tem frequência cardíaca reduzida.
- se tem quaisquer problemas relacionados com o fígado.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto porque não se sabe como Etcamah atua, nem se é seguro neste grupo de idades.

Outros medicamentos e Etcamah

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Etcamah pode afetar a forma como alguns medicamentos atuam. Além disso, alguns medicamentos podem afetar a forma como Etcamah atua.

- Os seguintes medicamentos podem reduzir a eficácia de Etcamah, diminuindo a quantidade de Etcamah no sangue:
 - Carbamazepina (utilizada para convulsões)
 - Hipericão (*Hypericum perforatum*) (um medicamento à base de plantas utilizado para a depressão)
 - Rifampicina (utilizada para tratar certas infeções)
- Fenobarbital (utilizado para convulsões) e outros conhecidos indutores moderados do CYP3A4/5 podem reduzir a eficácia de Etcamah, devendo ser utilizados com precaução. Se possível, o seu médico poderá considerar medicamentos alternativos.
- Etcamah pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis de alguns medicamentos, aumentando a quantidade desses medicamentos no sangue. Estes incluem:
 - Omeprazol, pantoprazol (utilizados no tratamento de doenças causadas pelo excesso de ácido no estômago)
 - Varfarina (utilizada no tratamento de coágulos no sangue)
 - Fenitoína (utilizada para tratar convulsões)

Se estiver a tomar algum destes medicamentos, o seu médico irá interromper o tratamento pelo menos 2 semanas antes da sua primeira dose de Etcamah e não o reiniciará até, pelo menos, 2 semanas após a sua última dose de Etcamah.

- Lansoprazol (utilizado para tratar doenças causadas pelo excesso de ácido no estômago) e outros conhecidos substratos moderadamente sensíveis do CYP2C9 e/ou CYP2C19 - podem ser utilizados com precaução. Se possível, o seu médico poderá considerar medicamentos alternativos.
- Medicamentos conhecidos como substratos sensíveis do CYP3A4/5, por exemplo:
 - Midazolam (utilizado para dormir e/ou aliviar a ansiedade) e sinvastatina (utilizada para reduzir o colesterol) - devem ser utilizados com precaução.

- Alfentanilo e fentanilo (medicamentos utilizados para o alívio da dor) - podem necessitar de ajustes da dose e o seu médico poderá monitorizar cuidadosamente a sua utilização para detetar possíveis reações adversas.
- Tomar Etcamah com alguns medicamentos pode aumentar o risco de alterar o seu ritmo cardíaco, resultando em atividade elétrica anormal do coração (prolongamento do intervalo QT) e *Torsades de Pointes* (atividade elétrica anormal no coração com perturbação do ritmo que representa risco de vida). Estes incluem:
 - Ciprofloxacina, levofloxacina (utilizados para tratar infeções bacterianas)
 - Ondansetrom (utilizado para tratar náuseas e vômitos)
 - Escitalopram, venlafaxina (utilizado para tratar a depressão)
 - Fluconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas)
 - **Ribociclib** (utilizado para o cancro da mama em associação com Etcamah)

Ribociclib - A administração conjunta de Etcamah e ribociclib foi estudada. O seu médico irá acompanhá-lo durante o tratamento com estes medicamentos e poderá ajustar as doses, se necessário. Consulte o folheto informativo de ribociclib para mais informações.

O que precisa de saber sobre a monitorização com Etcamah e inibidores das CDK4/6

Antes e depois de iniciar o tratamento com Etcamah juntamente com um inibidor das CDK4/6, o seu médico irá examinar o seu coração através de um eletrocardiograma (ECG) e realizar análises ao sangue, incluindo a verificação dos seus sais no sangue, se necessário. Durante o tratamento, o seu médico irá continuar a monitorizá-lo conforme necessário e seguirá as instruções relativas ao inibidor das CDK4/6 que está a tomar. Se houver alterações no seu ritmo cardíaco, poderá ser necessário realizar ECG com maior frequência.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Controlo dos nascimentos (contraceção) - informação para mulheres e homens

Doentes do sexo feminino

Se é uma mulher que pode engravidar, tem de utilizar um método contraceutivo eficaz enquanto estiver a tomar Etcamah e durante, pelo menos, 4 semanas após a sua última dose. Não utilize pílulas contraceptivas. Opte por um método não hormonal, como um dispositivo intrauterino de cobre. Consulte o seu médico sobre métodos contraceptivos adequados.

Doentes do sexo masculino

- Tem que utilizar um preservativo ao ter relações sexuais com uma parceira, mesmo que ela esteja grávida, enquanto estiver a tomar Etcamah e durante pelo menos 1 semana após a última dose.
- A sua parceira também tem que utilizar contraceção, como a pílula anticoncecional.
- Tem que informar o seu médico se a sua parceira engravidar.

Gravidez

Se está grávida, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Isto porque Etcamah pode prejudicar o seu feto.

- Se engravidar durante o tratamento, informe imediatamente o seu médico. O seu médico decidirá consigo se deve continuar a tomar Etcamah.
- Não engravide enquanto estiver a tomar este medicamento. Se for capaz de engravidar, tem de utilizar um método contraceutivo eficaz. Consulte “Controlo dos nascimentos (contraceção) - informações para mulheres e homens” acima.
- Se for uma mulher com capacidade para engravidar, o seu médico irá pedir-lhe que faça um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento, para verificar se já está grávida. Poderá também ter de fazer testes de gravidez regulares enquanto estiver a tomar Etcamah.

Amamentação

Antes de tomar Etcamah, informe o seu médico, se estiver a amamentar. Não se sabe se o medicamento passa para o leite materno. Para a segurança do seu bebé, não pode amamentar durante o tratamento com Etcamah e durante 4 semanas após a última dose.

Fertilidade

O Etcamah pode diminuir a fertilidade em homens e mulheres. Fale com o seu médico ou farmacêutico para obter aconselhamento se estiver a planear ter um bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Etcamah quando tomado em conjunto com um inibidor das CDK4/6 pode causar cansaço ou tonturas, o que pode afetar ligeiramente a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Etcamah por si só pode, por vezes, causar alterações breves na sua visão periférica, tais como ver clarões de luz. Estas alterações são geralmente ligeiras e, normalmente, não costumam afetar a condução. Se tal acontecer, tenha cuidado ao conduzir ou ao utilizar ferramentas ou máquinas.

Etcamah contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Etcamah

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- Etcamah está disponível na forma de comprimidos revestidos por película, que são tomados por via oral.
- A dose recomendada de Etcamah é de um comprimido revestido por película de 75 mg, tomado uma vez por dia, à mesma hora todos os dias.
- Engula o comprimido inteiro com água. Não mastigue, esmague, dissolva ou divida o comprimido.
- Etcamah pode ser tomado com ou sem alimentos.
- Se vomitar, não tome uma dose adicional. Tome a dose seguinte de Etcamah à hora habitual.
- O tratamento deve continuar enquanto beneficiar dele ou até que os efeitos indesejáveis se tornem incontroláveis.

Se tomar mais Etcamah do que deveria

Se tomar mais Etcamah do que deveria, contacte o seu médico. Leve consigo os comprimidos e este folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar Etcamah

Caso se esqueça de tomar uma dose, pode tomá-la imediatamente, até 6 horas a partir da hora a que a toma habitualmente. Se tiverem passado mais de 6 horas desde a hora em que toma habitualmente a sua dose, ignore essa dose e tome a dose seguinte de Etcamah à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Etcamah

Não pare de tomar Etcamah, a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Informe o seu médico se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo aqueles que não estão indicados neste folheto.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas durante o tratamento:

Febre, suores ou arrepios, tosse, sintomas semelhantes aos da gripe, perda de peso, falta de ar, dor abdominal e diarreia, áreas quentes ou dolorosas no seu corpo, ou sensação de cansaço extremo (sinais ou sintomas de infeções) (muito frequentes, podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).

Outros efeitos indesejáveis:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulo branco (neutropenia)
- Níveis baixos de glóbulos brancos (leucopenia)
- Níveis baixos de plaquetas, um componente que ajuda o sangue a coagular (trombocitopenia)
- Nível baixo de glóbulos vermelhos (anemia)
- Tonturas
- Dor de cabeça
- Efeitos visuais
- Olhos secos
- Batimento cardíaco lento (bradicardia)
- Tosse
- Diarreia
- Sensação de enjoo (náusea)
- Vômitos
- Dor nas costas
- Cansaço (fadiga)
- Fraqueza (astenia)

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Níveis baixos de linfócitos, um tipo de glóbulo branco (linfopenia)
- Perda de apetite
- Nível reduzido de potássio no sangue, que pode levar a perturbações no ritmo cardíaco (hipocaliemia)
- Nível reduzido de fosfato no sangue (hipofosfatemia)
- Nível reduzido de cálcio no sangue, que pode, por vezes, causar câibras (hipocalcemia)
- Sabor estranho na boca (disgeusia)
- Desmaio (síncope)
- Coágulo sanguíneo numa veia profunda, geralmente na perna (trombose venosa profunda)
- Falta de ar ou dificuldade em respirar (dispneia)
- Prisão de ventre
- Dor abdominal (barriga)
- Feridas ou úlceras na boca com inflamação das gengivas (estomatite)
- Comichão (prurido)
- Perda de cabelo (alopécia)
- Aumento dos níveis de enzimas do fígado, que pode ser um sinal de problemas no fígado
- Níveis elevados de creatinina no sangue, um produto da degradação muscular, que pode ser um sinal de problemas nos rins
- Alteração da atividade elétrica do coração que afeta o seu ritmo (prolongamento do intervalo QTc)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Níveis baixos de glóbulos brancos com febre devido a infeção (neutropenia febril)
- Batimento cardíaco irregular grave (*Torsades de Pointes*) que pode causar tonturas, desmaio ou colapso
- Obstrução de um vaso sanguíneo por um coágulo (embolia)

- Coágulo num vaso sanguíneo nos pulmões, que pode causar dor no peito, falta de ar e desmaio (embolia pulmonar)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Etcamah

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize Etcamah se verificar que a embalagem ou o recipiente apresentam sinais de danos ou de deterioração, ou se os comprimidos estiverem partidos, rachados ou de alguma forma danificados.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Etcamah

- A substância ativa é camizestrant. Cada comprimido revestido por película (comprimidos) contém 75 mg de camizestrant.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: Celulose microcristalina (tipo 102), hidrogenofosfato de cálcio, carboximetilamido sódico (Tipo A) e estearato de magnésio (ver secção 2 “Etcamah contém sódio”).
Revestimento do comprimido: Álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco, óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Etcamah e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Etcamah 75 mg são bege, redondos, biconvexos, revestidos por película, com a gravação “CM” acima de “75” numa das faces e lisos na outra face. Diâmetro aproximado: 9 mm.

Etcamah é fornecido em embalagens de 28x1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária de alumínio/alumínio (cada embalagem contém 2 blisters com 14 comprimidos revestidos por película).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +354 535 7000

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>