

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Etcamah 75 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține camizestrant 75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

Comprimate filmate de culoare bej, rotunde, biconvexe, marcate cu „CM” deasupra „75” pe o parte și netede pe cealaltă parte. Diametrul aproximativ: 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Etcamah în asociere cu un inhibitor CDK4/6 (palbociclib, ribociclib sau abemaciclib) este indicat la pacienți adulți pentru tratamentul cancerului mamar în stadiu local avansat sau metastatic cu receptori estrogenici (RE) pozitivi, cu receptorul factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, după identificarea mutației genei *ESR1* și fără progresia bolii pe durata tratamentului hormonal de primă linie în asociere cu un inhibitor CKD4/6 (pentru selecția pacienților pe baza biomarkerilor vezi pct. 4.2 și 5.1).

La femei în pre- sau perimenopauză și la bărbați, tratamentul cu Etcamah plus un inhibitor CDK4/6 trebuie asociat cu un agonist sau antagonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Selectia pacienților

Pacienții cu cancer mamar în stadiu local avansat sau metastatic, RE-pozitiv, HER2-negativ, cu tratament hormonal de primă linie trebuie selectați pentru a li se administra tratament, în baza prezenței mutațiilor genei *ESR1* identificate în plasmă sau în proba tumorală recoltată la fiecare 3 luni până la identificarea unei mutații a genei *ESR1* și care trebuie evaluate cu ajutorul unui dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (DIV) marcat CE utilizat în scop corespunzător (vezi pct. 5.1). Dacă nu este disponibil un DIV marcat CE, trebuie utilizat un test alternativ, validat.

Doze

Doza recomandată de Etcamah în asociere cu un inhibitor CDK4/6 este de 75 mg o dată pe zi. Administrarea inhibitorului CDK4/6 trebuie continuată la momentul inițierii Etcamah cu aceeași doză ca la momentul identificării mutației *ESR1* (*ESR1m*).

Vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru inhibitorul CDK4/6 sau al agonistului sau antagonistului LHRH pentru informații privind modul de administrare. Dacă administrarea inhibitorului CDK4/6 este oprită definitiv, administrarea Etcamah trebuie, de asemenea, oprită.

Durata tratamentului

Tratamentul cu Etcamah trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Doze omise

Dacă este omisă o doză de Etcamah, aceasta poate fi administrată imediat în primele 6 ore de la momentul în care ar fi trebuit administrată în mod obișnuit. După mai mult de 6 ore, doza trebuie omisă în ziua respectivă. Doza următoare de Etcamah trebuie administrată la ora obișnuită.

Vărsături

Dacă pacientul vomită, nu trebuie administrată o doză suplimentară. Doza următoare de Etcamah trebuie administrată la ora obișnuită.

Monitorizarea pentru Etcamah în asociere cu inhibitori CDK4/6

În cazul asocierii Etcamah cu un inhibitor CDK4/6 este necesară evaluarea EKG înainte de inițierea tratamentului, aproximativ în ziua 8 și în ziua 15 a primului ciclu, și apoi conform indicațiilor clinice. După aceea, monitorizarea în timpul tratamentului în asociere trebuie efectuată conform recomandărilor din RCP pentru inhibitorul CDK4/6 administrat concomitent. În cazul prelungirii intervalului QTc în timpul tratamentului, este recomandată monitorizarea EKG mai frecventă.

În plus, pentru Etcamah în asociere cu ribociclib, tratamentul trebuie inițiat doar la pacienții cu valori ale QTcF mai mici de 450 msec, iar înainte de inițierea tratamentului asociat trebuie efectuată analiza nivelului de electroliți, în ziua 15 și după cum este indicat clinic. Vă rugăm să consultați RCP pentru ribociclib pentru recomandări privind modificarea dozelor și alte informații relevante privind siguranța.

Ajustarea dozelor

Tratamentul cu Etcamah poate fi întrerupt temporar și/sau oprit definitiv pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse conform recomandărilor de ajustare a dozei prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1 Recomandări pentru ajustarea dozei de Etcamah

Toxicitate NCI CTCAE (versiunea 5.0)	Modificarea dozei
Bradicardie ^a simptomatică, Grad CTCAE ≥ 2	Se va lua în considerare amânarea administrării Etcamah în timp ce este evaluată utilizarea concomitentă a medicamentelor cunoscute că determină bradicardie. Dacă nu este identificat un medicament administrat concomitent cu acest efect, se va amâna administrarea Etcamah până la rezolvarea simptomelor de bradicardie. Dacă este identificat un medicament cu acest efect administrat concomitent, se va lua în considerare întreruperea administrării sau modificarea dozei acestuia până la rezolvarea simptomelor bradicardiei și apoi se reia administrarea Etcamah. Se va lua în considerare reevaluarea frecvenței cardiace după reluarea administrării Etcamah la următoarea consultație medicală sau cum este indicat clinic.

Toxicitate NCI CTCAE (versiunea 5.0)	Modificarea dozei
	Se oprește definitiv administrarea Etcamah în caz de bradicardie simptomatică persistentă.
Tulburări de vedere^b Grad CTCAE ≥ 2 /limitarea celor mai importante activități zilnice	Se va lua în considerare recomandarea unui consult oftalmologic dacă simptomele vizuale sunt progresive, persistă sau interferează cu cele mai importante activități zilnice. Decizia de întrerupere a tratamentului trebuie bazată pe evaluarea clinică.
Eveniment advers de grad 3 sau mai mare evaluat ca având relație de cauzalitate cu Etcamah	Se întrerupe administrarea Etcamah până la revenirea la grad CTCAE 2 sau mai mic, apoi se reia administrarea Etcamah. Se va lua în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu Etcamah în cazul EA recurente de grad 3 sau mai mare.

EA = eveniment advers; CTCAE = criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); NCI = Institutul Național de Cancer (*National Cancer Institute*).

^a. Termenul „Bradicardie” include bradicardie și bradicardie sinusală.

^b. Termenul „Tulburări de vedere” include fotopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere, diplopie și fotofobie, din clasa de afecțiuni oculare conform MedDRA și palinopsie din clasa tulburărilor sistemului nervos conform MedDRA.

Nu a fost observată nicio interacțiune farmacocinetică relevantă clinic atunci când camizestrant a fost administrat în asociere cu abemaciclib sau palbociclib. Atunci când s-a administrat camizestrant 75 mg în asociere cu ribociclib, expunerea la camizestrant a crescut până la niveluri comparabile cu cele observate în cazul administrării unei doze de 150 mg în monoterapie (vezi pct. 4.9).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de camizestrant la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de camizestrant la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Etcamah nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de camizestrant la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (conform criteriilor NCI). Ca măsură de precauție, trebuie evitată administrarea camizestrant la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă. Este permisă administrarea camizestrant la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării camizestrant la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatul trebuie înghițit întreg cu apă și poate fi administrat cu sau fără alimente, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele de Etcamah nu trebuie înghițite dacă sunt rupte, sparte sau nu sunt intacte. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate, deoarece aceste metode nu au fost evaluate în studiile clinice.

4.3 Contraindicații

Alăptare (vezi pct. 4.6).

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Bradicardie, în asociere cu medicamente cunoscute pentru riscul de prelungire a intervalului QTc

Bradicardia și prelungirea intervalului QTc au fost raportate pentru camizestrant în asociere cu un inhibitor CDK4/6 (vezi pct. 4.8). În cazul administrării camizestrant în asociere cu ribociclib a fost observat un caz neletal de torsadă a vârfurilor la un pacient cu bradicardie și prelungire a intervalului QTc. Administrarea camizestrant în asociere cu medicamente cunoscute pentru creșterea intervalului QTc, de exemplu ribociclib, trebuie realizată cu precauție deoarece, în contextul posibilității prelungirii intervalului QTc, bradicardia poate crește riscul de aritmie. Vă rugăm să consultați recomandările privind monitorizarea (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Camizestrant este metabolizat la nivel hepatic. Este de așteptat ca pacienții cu funcție hepatică afectată să prezinte expunere crescută la camizestrant. Ca măsură de precauție, trebuie evitată administrarea camizestrant la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă. Pacienților cu insuficiență hepatică ușoară li se poate administra camizestrant. Nu este necesară ajustarea dozei de camizestrant la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (conform criteriilor CTCAE) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Camizestrant este un inhibitor reversibil al CYP3A4/5 și CYP2B6 și determină inhibarea transportorilor de medicamente gp-P, BCRP și OATP1B1. Camizestrant este un inhibitor puternic, dependent de timp și ireversibil al CYP2C9 și CYP2C19. Camizestrant este un substrat pentru CYP3A4/5 și gp-P.

Efecte ale altor medicamente asupra camizestrant

Inductori CYP3A4/5

Este de așteptat ca expunerea la camizestrant să scadă în cazul administrării în asociere cu inductori moderați și puternici ai CYP3A4/5. Din punct de vedere clinic, o doză unică de camizestrant de 75 mg administrată oral în asociere cu doze repetate de carbamazepină, un inductor puternic al CYP3A4/5, a determinat rapoarte ale mediilor geometrice pentru camizestrant de 0,41 [Î 90%: 0,37, 0,46] pentru C_{max} și respectiv 0,29 [Î 90%: 0,28, 0,32] pentru ASC. Trebuie evitată administrarea camizestrant în asociere cu un inductor puternic al CYP3A4/5 (inclusiv dar fără a se limita la: carbamazepină, fenitoină, rifampicină și sunătoare). Trebuie luată în considerare administrarea alternativă a unui medicament cu potențial redus sau absent de inducție a CYP3A4/5.

În cazul administrării concomitente de camizestrant în asociere cu ribociclib, plus un inductor moderat al CYP3A4/5 (inclusiv, dar fără a se limita la: de exemplu, bosentan, nafcilină, modafinil și fenobarbital), ajustarea dozei de camizestrant nu este necesară. În cazul administrării concomitente de camizestrant în asociere cu abemaciclib sau palbociclib, utilizarea unor astfel de inductori moderați ai CYP3A4/5 trebuie evitată prin trecerea la un alt medicament administrat concomitent (vezi pct. 5.2).

Inhibitori CYP3A4/5

Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă de itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4/5, a crescut media geometrică a C_{max} și ASC_{inf} ale camizestrant de 1,37 ori și, respectiv, de 1,90 ori. Administrarea camizestrant în asociere cu ribociclib trebuie evitată la pacienții care urmează tratament cu inhibitori CYP3A4/5 puternici. În plus, este necesară administrarea cu precauție a camizestrant în asociere cu ribociclib și cu inhibitori CYP3A4/5 slabi (de exemplu, clorzoxazonă și fosaprepitant) și moderați (de exemplu, aprepitant și diltiazem).

Efectele camizestrant asupra altor medicamente

Substraturi ale CYP2C9 și CYP2C19

Datele *in vitro* coroborate cu modelarea statică mecanistică arată cum camizestrant este un inhibitor ireversibil puternic, dependent de timp, al CYP2C9 și CYP2C19. Aceasta înseamnă că inhibarea este ireversibilă și, pentru a se restabili funcționalitatea, trebuie ca enzimele să fie sintetizate din nou. Prin urmare, camizestrant este de așteptat să crească nivelurile de expunere ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP2C9 și/sau CYP2C19. Nu sunt disponibile date clinice *in vivo*. Administrarea medicamentelor care sunt substraturi sensibile (inclusiv, dar fără a se limita la: clobazam, omeprazol, pantoprazol și proguanil) sau substraturi CYP2C9 și/sau CYP2C19 cu indice terapeutic îngust (inclusiv, dar fără a se limita la: fenitoină și warfarină) trebuie oprită cu cel puțin 2 săptămâni înainte de prima doză de Etcamah și aceste medicamente nu trebuie administrate timp de cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de Etcamah.

Poate fi permisă administrarea cu precauție de camizestrant în asociere cu substraturi CYP2C9 moderat sensibile (inclusiv, dar fără a se limita la: flurbiprofen, siponimod și gliburidă) și/sau CYP2C19 (inclusiv, dar fără a se limita la: esomeprazol, voriconazol și lansoprazol); cu toate acestea, trebuie luate în considerare medicamente alternative, dacă este posibil.

Substraturi ale CYP3A4/5

Într-un studiu clinic, utilizarea concomitentă a camizestrant a crescut media geometrică a C_{max} pentru midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4/5, de 1,50 ori și, respectiv, ASC de 1,99 ori; prin urmare, camizestrant este un inhibitor slab al CYP3A4/5. Camizestrant trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent cu substraturi CYP3A4/5 sensibile (inclusiv, dar fără a se limita la: budesonidă, buspironă, dronedaronă, ivabradină, lurasidonă, midazolam, quetiapină, sildenafil și simvastatină). Substraturile CYP3A4/5 cu indice terapeutic îngust (de exemplu, alfentanil și fentanil) pot necesita ajustarea dozei și trebuie monitorizate atent.

Substraturi sensibile ale OATP1B1

Pe baza datelor *in vitro*, camizestrant este un inhibitor al OATP1B1. Prin urmare, camizestrant poate crește nivelurile de expunere la medicamentele care sunt substraturi ale OATP1B1, inclusiv, dar fără a se limita la, gliburidă și lovastatină. Nu sunt disponibile date clinice *in vivo*. Trebuie evitate medicamentele care au un indice terapeutic îngust și sunt substraturi sensibile ale OATP1B1. Medicamentele care sunt substraturi sensibile ale OATP1B1 pot fi administrate, dar este necesară prudență și pacienții trebuie monitorizați atent pentru posibile interacțiuni medicamentoase.

Substraturi sensibile ale BCRP

Pe baza datelor *in vitro*, camizestrant este un inhibitor al proteinei de rezistență în cancerul mamar (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Prin urmare, camizestrant poate crește nivelurile de expunere ale medicamentelor care sunt substraturi BCRP. Nu sunt disponibile date clinice *in vivo*. Medicamentele care sunt substraturi BCRP sensibile, de exemplu rosuvastatina, sulfasalazina și sofosbuvir, pot fi administrate, dar este necesară prudență și pacienții trebuie monitorizați atent pentru posibile interacțiuni medicamentoase. Trebuie evitate medicamentele care au un indice terapeutic îngust și sunt substraturi BCRP sensibile.

Substraturi sensibile ale gp-P

Pe baza datelor *in vitro*, camizestrant este un inhibitor al glicoproteinei P (gp-P). Prin urmare, camizestrant poate crește nivelurile de expunere la medicamentele care sunt substraturi ale gp-P, inclusiv, dar fără a se limita la: edoxaban, digoxin, fexofenadină și dabigatran etexilat. Nu sunt disponibile date clinice *in vivo*. Trebuie evitate medicamentele care au un indice terapeutic îngust și sunt substraturi gp-P sensibile. Medicamentele care sunt substraturi sensibile ale gp-P pot fi administrate, dar este necesară prudență și pacienții trebuie monitorizați atent pentru posibile interacțiuni medicamentoase.

Substraturi sensibile ale CYP2B6

Pe baza datelor *in vitro*, camizestrant este un inhibitor al citocromului P450 2B6 (CYP2B6). Prin urmare, camizestrant poate crește nivelurile de expunere la medicamente care sunt substraturi ale CYP2B6. Nu sunt disponibile date clinice *in vivo*. Trebuie evitate medicamentele care sunt substraturi CYP2B6 sensibile, inclusiv, dar fără a se limita la: bupropionă, nevirapină, ketamină și ciclofosamidă. Toate celelalte substraturi CYP2B6 pot fi administrate, dar este necesară prudență și pacienții trebuie monitorizați atent pentru posibile interacțiuni medicamentoase.

Medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT

Administrarea camizestrant în asociere cu ribociclib a fost studiată clinic, fiind observat un caz neletal de torsadă a vârfurilor la un pacient cu bradicardie și prelungire a intervalului QTc la administrarea camizestrant în asociere cu ribociclib. Se recomandă monitorizarea clinică a pacienților și ajustarea dozelor așa cum se specifică în RCP aprobat pentru ribociclib. Trebuie evitată administrarea în asociere cu alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT și/sau prezintă un risc cunoscut de apariție a torsadei vârfurilor (de exemplu, ciprofloxacina, levofloxacina, ondansetron, escitalopram, venlafaxină, fluconazol, clorochină, halofantrină, claritromicină, azitromicină, haloperidol, metadonă, moxifloxacina, bepridil și pimozidă). Dacă utilizarea concomitentă nu poate fi evitată, monitorizați prin EKG așa cum este indicat clinic (vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Pe baza mecanismului său de acțiune și a datelor preclinice, camizestrant poate cauza afectare fetală atunci când este administrat la o femeie gravidă. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu camizestrant. La femeile de vârstă fertilă trebuie efectuat un test de sarcină și rezultatul trebuie verificat să fie negativ înainte de inițierea tratamentului și trebuie luată în considerare repetarea testului pe toată durata tratamentului.

Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficiente în timpul tratamentului cu camizestrant și în perioada de după finalizarea tratamentului cu camizestrant: cel puțin 4 săptămâni pentru femei și 1 săptămână pentru bărbați.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea camizestrant la femeile gravide. Studiile la animale au arătat efecte toxice asupra funcției reproductive, inclusiv efecte letale asupra embrionului și distocie (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor din studiile la animale și a mecanismului său de acțiune, camizestrant nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a pacientelor impune tratamentul cu camizestrant.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă camizestrant și metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Pe baza rezultatelor din studiile la animale (vezi pct. 5.3), nu se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea

trebuie întreruptă înainte de tratamentul cu camizestrant și nu trebuie reluată decât la 4 săptămâni după ultima doză (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu există date privind efectele camizestrant asupra fertilității la om. Rezultate din studiile la animale au arătat efecte marcate ale camizestrant asupra organelor reproducătoare la masculii și femelele de șoarece, șobolan și câine, precum și efecte funcționale asupra fertilității la femele și masculi de șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Etcamah în asociere cu un inhibitor CDK4/6 are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece asocierea poate determina fatigabilitate și amețeală (vezi pct. 4.8). Etcamah poate provoca tulburări de vedere tranzitorii ale vederii periferice, mai ales fotopsie, care nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule. Cu toate acestea, pacienții care prezintă aceste simptome trebuie sfătuiți să conducă vehicule sau să folosească utilaje cu prudență.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Rezumatul profilului de siguranță pentru Etcamah se bazează pe date cumulate care provin de la 263 de pacienți cărora li s-a administrat Etcamah în asociere cu un inhibitor CDK4/6 în cadrul studiului de fază III (SERENA-6) și a celui de fază I (SERENA-1).

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 15\%$) apărute în urma administrării Etcamah în asociere cu un inhibitor CDK4/6 au fost neutropenie (59,7%), tulburări de vedere (40,7%), infecții (38,4%), diaree (21,3%), greață (21,3%), anemie (21,3%), fatigabilitate (20,5%), bradicardie (19,8%) și leucopenie (15,6%). Dintre acestea, reacțiile adverse la medicament (RAM) identificate pentru Etcamah au fost tulburări de vedere (40,7%) și bradicardie (19,8%).

Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3 sau 4 ($\geq 2\%$) raportate la pacienții cărora li s-a administrat Etcamah în asociere cu un inhibitor CDK4/6 au fost neutropenie (46,4%), leucopenie (9,1%), anemie (3,4%), infecții (3,4%) și valori ale alanin aminotransferazei crescute (2,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave ($\geq 1\%$) raportate la pacienții cărora li s-a administrat Etcamah în asociere cu un inhibitor CDK4/6 au fost infecții (3,4%) și febră (1,1%).

Reacțiile adverse care au determinat oprirea tratamentului cu Etcamah la pacienții cărora li s-a administrat Etcamah în asociere cu un inhibitor CDK4/6 au fost neutropenie (0,4%) și prelungirea intervalului QT pe EKG (0,4%).

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 2\%$) care au determinat modificarea dozelor de Etcamah la pacienții cărora li s-a administrat Etcamah în asociere cu un inhibitor CDK4/6 au fost infecții (6,8%), neutropenie (6,5%), bradicardie (4,2%), prelungirea intervalului QT pe EKG (3,4%), diaree (2,3%), vărsături (2,3%) și tulburări de vedere (2,3%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse identificate pentru Etcamah la pacienții cărora li s-a administrat Etcamah în asociere cu inhibitori CDK4/6 sunt tulburări de vedere și bradicardie. De asemenea, în tabelul 2 sunt incluse reacțiile adverse și incidențele corespunzătoare, identificate pentru Etcamah în asociere cu inhibitori CDK4/6 la grupul de pacienți cărora li s-a administrat Etcamah în asociere cu un inhibitor CDK4/6 (n = 263).

În studiul SERENA-6, durata mediană a expunerii la Etcamah în asociere cu un inhibitor CDK4/6 a fost de 15,54 luni și a inhibitorului de aromatază în asociere cu un inhibitor CDK4/6 a fost de 7,36 luni.

Frecvențele reacțiilor adverse din studiile clinice se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse de orice cauză, în care o parte din evenimentele asociate unei reacții adverse pot avea alte cauze decât administrarea medicamentului, cum ar fi boala, alte medicamente sau cauze fără legătură cu acesta.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în ordinea descrescătoare a frecvenței a termenilor grupați MedDRA. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii din clasificarea pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse la medicament raportate la pacienții tratați cu Etcamah în asociere cu un inhibitor CDK4/6 (n = 263)^a

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen MedDRA	Toate gradele	Grad 3 sau 4
Infecții și infestări	Infecții ^{d,e,f,g}	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie ^{e,f,g,h}	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Anemie ^{e,f,g,i}	Foarte frecvente	Frecvente
	Leucopenie ^{e,f,g,j}	Foarte frecvente	Frecvente
	Trombocitopenie ^{e,f,g,k}	Foarte frecvente	Frecvente
	Limfopenie ^{f,g}	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Neutropenie febrilă ^{e,f,g}	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări de metabolism și nutriție	Scăderea apetitului alimentar ^{e,f,g}	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipokaliemie ^g	Frecvente	Frecvente
	Hipofosfatemie ^g	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipocalcemie ^g	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală ^{f,g}	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Cefalee ^{f,g}	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Disgeuzie ^{e,f}	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Sincopă ^g	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Tulburări de vedere ^b	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Xeroftalmie ^{e,g}	Foarte frecvente	-

Tulburări cardiace	Bradicardie ^c	Foarte frecvente	-
	Torsada vârfurilor ^g	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Tromboză venoasă profundă ^{e,f}	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Embolie ^e	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse ^g	Foarte frecvente	-
	Dispnee ^g	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Embolie pulmonară ^{e,f}	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	Diaree ^{e,f,g}	Foarte frecvente	Frecvente
	Greață ^{e,f,g}	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Vărsături ^{e,f,g}	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Constipație ^g	Frecvente	-
	Durere abdominală ^g	Frecvente	Frecvente
	Stomatită ^{e,f,g}	Frecvente	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit ^{f,g}	Frecvente	-
	Alopecie ^{e,f,g}	Frecvente	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Lombalgie ^g	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate ^{e,f,g}	Foarte frecvente	Frecvente
	Astenie ^{e,g}	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Febră ^{e,f,g}	Frecvente	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Aspartat aminotransferază crescută ^{e,f,g}	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Alanin aminotransferază crescută ^{e,f,g}	Frecvente	Frecvente
	Creatinină serică crescută ^{e,g}	Frecvente	-

	Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă	Frecvente	Frecvente
--	---	-----------	-----------

- a. Conform criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național de Cancer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versiunea 5.0.
- b. Tulburările de vedere includ fotopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere, diplopie și fotofobie, din clasa de tulburărilor oculare conform MedDRA și palinopsie din clasa tulburărilor sistemului nervos conform MedDRA. În plus față de camizestrant, vederea încețoșată este RAM la palbociclib iar fotopsia este RAM la abemaciclib.
- c. Bradicardia include bradicardie și bradicardie sinusală.
- d. Toți termenii preferați din cadrul Infecții și infestări.
- e. RAM pentru camizestrant în asociere cu palbociclib.
- f. RAM pentru camizestrant în asociere cu abemaciclib.
- g. RAM pentru camizestrant în asociere cu ribociclib.
- h. Neutropenia include neutropenie și scăderea numărului de neutrofile.
- i. Anemia include anemie, anemie macrocitică și anemie cu deficit de fier.
- j. Leucopenia include leucopenie și scăderea numărului de leucocite.
- k. Trombocitopenia include trombocitopenie și scăderea numărului de trombocite.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Bradicardie

Dintre cei 19,8% pacienți care au raportat bradicardie, 85% dintre pacienți au raportat bradicardie asimptomatică de grad 1 CTCAE, iar restul de 15% au raportat reacții adverse de grad 2. Bradicardia a prezentat un debut dependent de timp, în care scăderea treptată a frecvenței cardiace a atins un nivel minim stabil la aproximativ 14 zile și, în general, s-a ameliorat după întreruperea tratamentului într-un interval de timp similar.

Bradicardia în prezența prelungirii intervalului QTc indusă de medicamente are potențialul de a crește riscul de aritmie. Prelungirea intervalului QTc a fost raportată ca reacție adversă la 18 pacienți (6,8%) în cadrul tratamentului cu Etcamah în asociere cu inhibitori CDK4/6 (vezi tabelul 2). Dintre acestea, 14 au fost raportate ca fiind de gradul 1 sau 2; 3 au fost raportate ca fiind de gradul 3, iar în cadrul unui studiu clinic de fază 1 a fost observat un caz de torsadă a vârfurilor (grad 4) la un pacient cu bradicardie și prelungire a intervalului QTc în cazul administrării camizestrant în asociere cu ribociclib. Evenimentele de gradul 3 și 4 au fost raportate în contextul asocierii cu ribociclib. Se recomandă monitorizarea suplimentară (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tulburări de vedere

Dintre cei 40,7% pacienți care au raportat tulburări de vedere, majoritatea (92,5%) au prezentat reacții adverse de grad 1 CTCAE, în timp ce 6,5% dintre pacienți au prezentat reacții adverse de grad 2 CTCAE și 0,9% au prezentat o reacție adversă de grad 3 CTCAE (fotopsie). Cea mai frecventă tulburare de vedere a fost fotopsia (24,0%). Durata mediană până la apariția primei tulburări de vedere a fost de 9 zile. RAM de tipul tulburărilor de vedere au fost, de obicei, intermitente, de scurtă durată și nu au fost prezente continuu pe parcursul zilei. Conform raportărilor, tulburările de vedere nu s-au agravat în timp. Examinarea oftalmologică a pacienților care au raportat tulburări de vedere nu a evidențiat semne ale unor efecte structurale asupra ochiului sau modificări semnificative clinic ale acuității vizuale atribuite tratamentului cu Etcamah (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu Etcamah. În studiile de fază I, în care pacienții au primit o doză zilnică de până la 450 mg în monoterapie, nu a fost atinsă doza maximă tolerată (*Maximum Tolerated Dose*, MTD). Profilul de siguranță al pacienților tratați cu doze de Etcamah 150 mg, administrate o dată pe zi, a fost în concordanță cu profilul de siguranță stabilit pentru administrarea Etcamah în doza recomandată de 75 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.8). În cazul unei suspiciuni de supradozaj, pacienții trebuie atent monitorizați și trebuie inițiat tratamentul simptomatic, dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie endocrină, antiestrogeni, codul ATC: L02BA05

Mecanism de acțiune

Camizestrant este un degradator selectiv al receptorului de estrogen (*selective estrogen receptor degrader*, SERD) și un antagonist al receptorului de estrogen (RE), administrat oral.

Camizestrant se leagă de domeniul de legare al ligandului pentru RE α , are efecte antagoniste ale activității RE α codificată atât de gena *ESR1* de tip sălbatic (*wild type*) cât și de gena *ESR1* cu mutații, și induce degradarea RE α dependentă de proteazom, fără a exercita efect agonist asupra RE α .

Electrofiziologie cardiacă

Analiza tip expunere-răspuns privind potențialul de prelungire a intervalului QTcI prin administrarea camizestrant în monoterapie, în doze zilnice de 75 mg până la 300 mg, a fost evaluată la 30 de pacienți. Prolungirea medie a intervalului QTcI anticipată, asociată medicamentului, a fost de 2,99 msec [(Î 95%: (-0,75, 6,73))] la C_{max} medie la starea de echilibru cu o limită superioară de 6,09 msec (Î 90%) după administrarea zilnică a 75 mg camizestrant. La doza recomandată de camizestrant 75 mg nu s-a observat o creștere medie a intervalului QTcI > 10 msec.

Eficacitate clinică

Cancer mamar RE-pozitiv, HER2-negativ avansat local sau metastatic

SERENA-6

SERENA-6 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, ghidat de ctADN (*circulating tumour ADN*), care a evaluat eficacitatea și siguranța schimbării tratamentului cu Etcamah plus un inhibitor CDK4/6 (palbociclib, ribociclib sau abemaciclib) comparativ cu continuarea tratamentului cu un inhibitor de aromatază (letrozol sau anastrozol) plus un inhibitor CDK4/6, la paciente adulte aflate la pre/per/postmenopauză și la pacienți bărbați cu cancer mamar în stadiu local avansat sau metastatic, cu RE-pozitiv/HER2-negativ, cu mutație *ESR1* evaluată prin testare ctADN, fără progresia bolii în timpul tratamentului de primă linie cu un inhibitor de aromatază plus un inhibitor CDK4/6. Toți pacienții trebuiau să urmeze tratament curent și să li se fi administrat ≥ 6 luni un inhibitor de aromatază plus un inhibitor CDK4/6 ca tratament inițial bazat pe terapie hormonală, fără dovezi de progresie a bolii conform evaluării medicului investigator. Pacienții ar fi putut primi o linie de

chimioterapie înainte de inițierea tratamentului cu un inhibitor de aromatază plus un inhibitor CDK4/6. Au fost excluși pacienții cu status ECOG > 1, cu boală viscerală simptomatică și multiple situsuri metastatice, pacienții cu progresie precoce după inițierea tratamentului cu inhibitor CDK4/6; comorbidități cardiace severe și necontrolate, precum și insuficiență hepatică severă și/sau prelungirea intervalului QTc (definită ca >480 msec pentru asocierea cu palbociclib sau abemaciclib; sau ≥ 450 msec pentru asocierea cu ribociclib). Statusul mutației *ESR1* a fost stabilit prospectiv prin testarea plasmatică a ctADN utilizând testul Guardant 360 CDx. Au fost eligibile mutațiile genei *ESR1* care determină modificările indicate ale aminoacizilor: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Pe baza rezultatelor testului Guardant 360, cele mai frecvente modificări ale genei *ESR1* au fost variantele patogene prezente la aminoacizii D538G, Y537S și Y537N, identificate la 44,6%, 38,9% și, respectiv, 18,5% dintre pacienții cu o mutație *ESR1* eligibilă.

În total au fost randomizați 315 pacienți în raport de 1:1 pentru a li se administra Etcamah (n = 157, 75 mg o dată pe zi) plus un inhibitor CDK4/6 și placebo pentru inhibitorul de aromatază sau inhibitor de aromatază plus un inhibitor CDK4/6 și placebo pentru Etcamah (n = 158). Procentul total al pacienților randomizați cărora li s-a administrat palbociclib a fost de 75,6%, ribociclib, 14,9% și abemaciclib, 9,5%. Alegerea inhibitorului CDK4/6 și doza acestuia au rămas neschimbate la momentul randomizării pentru ambele brațe. Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea bolii (boală viscerală versus boală non-viscerală), identificarea mutației genei *ESR1* (primul test versus testele ulterioare ctADN), timpul de la inițierea tratamentului cu inhibitor de aromatază plus inhibitor CDK4/6 până la randomizare (< 18 luni versus ≥ 18 luni) și tipul de inhibitor CDK4/6 (palbociclib versus ribociclib versus abemaciclib). Paciente aflate la pre/perimenopauză și pacienții bărbați care aveau tratament concomitent cu un agonist LHRH au continuat acest tratament după randomizare. Tratamentul cu Etcamah a continuat până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Obiectivul principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de medicul investigator conform Criteriilor de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) v1.1. Obiectivele secundare importante au fost timpul de la randomizare până la a doua progresie a bolii sau deces (SFP2) și supraviețuirea globală (SG).

Caracteristicile inițiale și demografice au fost bine echilibrate între brațele de studiu. Pentru cei 315 pacienți, vârsta mediană a fost de 61,0 ani (interval de la 29,0 la 89,0 ani și 36,8% au avut vârsta peste 65 ani); femei (99,0%); bărbați (1,0%); rasă caucaziană (63,2%), rasă asiatică (23,2%), rasă afro-americană (1,9%) și alte rase (1,0%). Statusul de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) a fost 0 (65,1%) sau 1 (33,0%); 79,4% au fost femei aflate la postmenopauză și 20,6% au fost femei aflate la pre/perimenopauză sau bărbați.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 3 și figura 1.

Tabelul 3 Rezultatele privind eficacitatea din studiul SERENA-6 (DCO3: 02 ianuarie 2026)

	Etcamah plus un inhibitor CDK4/6 (n = 157)	Inhibitor de aromatază plus un inhibitor CDK4/6 (n = 158)
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) conform evaluării medicului investigator		
Număr de evenimente ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Număr median de luni ^b (ÎÎ 95%)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Rata de risc ^c (ÎÎ 95%)	0,45 (0,34; 0,59)	
Valoarea p ^d	< 0,00001	
Supraviețuirea globală (SG) (30% maturitate a datelor)		
Număr de evenimente (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Număr median de luni ^b (ÎÎ 95%)	41,20 (35,48; NC)	40,21 (36,50; 43,27)

	Etcamah plus un inhibitor CDK4/6 (n = 157)	Inhibitor de aromatază plus un inhibitor CDK4/6 (n = 158)
Rata de risc ^c	0,87(0,57; 1,30)	

^a. Include evenimente de progresie a bolii care au apărut în decursul a 2 vizite de la ultima analiză care putea fi evaluată.

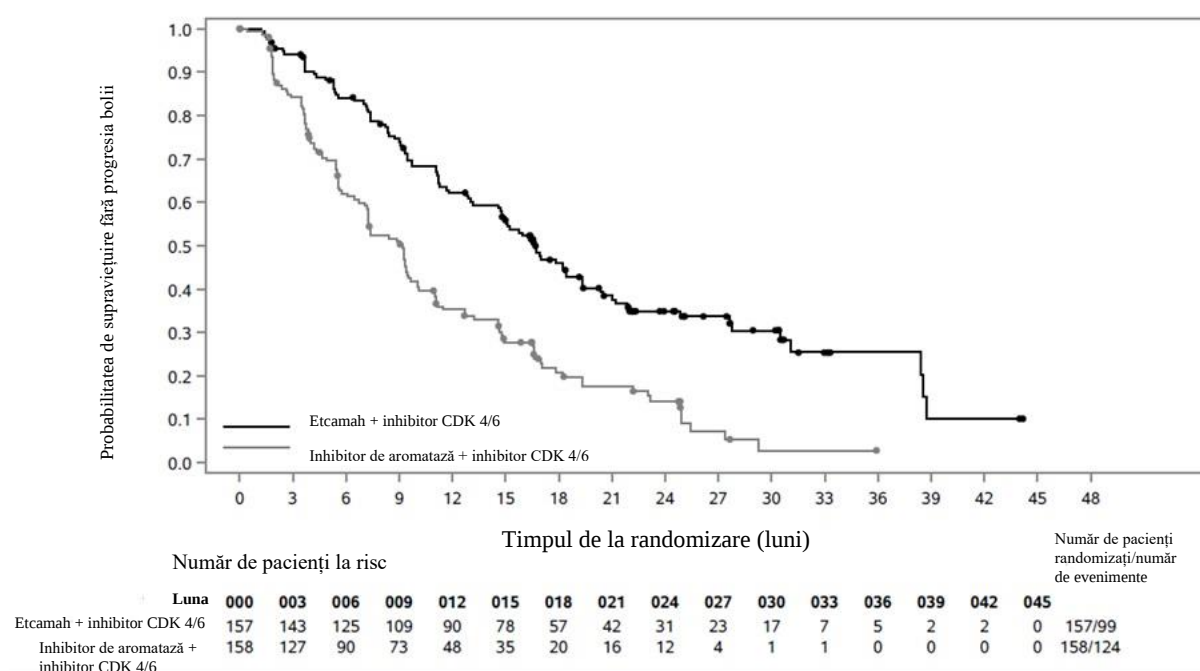
^b. Calculele se bazează pe metoda Kaplan-Meier.

^c. O rată de risc < 1 este în favoarea brațului de tratament cu Etcamah plus un inhibitor CDK4/6.

^d. Valoarea $p < 0,00001$ obținută la DCO1 (28 noiembrie 2024).

DCO = Data limită pentru colectarea datelor (*Data cut-off*)

Figura 1 Graficul Kaplan-Meier privind SFP evaluată de medicul investigator în studiul SERENA-6



Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Etcamah la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații referitoare la administrarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai camizestrant au fost evaluați la voluntari sănătoși și la pacienți cu cancer mamar. Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, farmacocinetica dozei de camizestrant 75 mg se caracterizează printr-un clearance plasmatic aparent de 69,1 l/h, volum aparent de distribuție la starea de echilibru (V_{se}/F) de 26,97 l/kg și un timp de înjumătățire terminal de aproximativ 23 de ore. Biodisponibilitatea dozei de camizestrant 75 mg este de 43% și starea de echilibru este atinsă până în ziua 5 prin administrare o dată pe zi.

Absorbție

După administrarea orală, camizestrant este absorbit, valoarea mediană a concentrațiilor plasmatice de vârf fiind observată la aproximativ 2-4 ore de la administrare.

Efectul alimentelor

S-au observat expuneri similare după administrarea medicamentului cu o masă bogată în grăsimi sau după o noapte de post alimentar, ceea ce susține posibilitatea administrării camizestrant cu sau fără alimente. După o masă bogată în grăsimi, rapoartele mediilor geometrice (Î 90%) între C_{max} și ASC în stare de repaus alimentar și după masă au fost de 106,2% (Î 90%: 94,3%, 119,7%) și, respectiv, 109,8% (Î 90%: 104,4%, 115,5%).

Distribuție

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, camizestrant este distribuit în țesuturi cu un volum aparent de distribuție periferic de 8,69 l/kg. Volumul aparent de distribuție al camizestrant la starea de echilibru este de 26,97 l/kg.

Legarea camizestrant de proteinele plasmatice este în proporție de 75,3% (24,7% în stare liberă). Nu există dovezi ale unei legări de proteinele plasmatice dependente de concentrație. Raportul sânge/plasmă a fost de 0,99.

Metabolizare

Rezultatele studiilor de metabolizare efectuate *in vitro*, pe hepatocite, sugerează multiple reacții de oxidare ale camizestrant, pe lângă N-glucuronidare directă, fiind metabolizat în principal de CYP3A4/5 și UGT1A4. Metaboliții camizestrant la om au fost identificați și determinați cantitativ în probele farmacocinetice prelevate de la voluntare sănătoase cărora li s-a administrat o singură doză orală de 75 mg [14C]-camizestrant (0,67 MBq). Principalele substanțe circulante legate de medicament au fost conjugatul N-glucuronidic al camizestrant, N-glucuronidul metabolitului acid și camizestrant, care au reprezentat 20,1%, 11,2% și, respectiv, 13,6% din radioactivitatea circulantă în plasmă. Ceilalți opt metaboliți minori din plasmă, fiecare dintre aceștia având o pondere relativă mai mică de 10% din totalul substanțelor legate de medicament din plasmă, erau metaboliți oxidativi sau glucuronide ale metaboliților oxidativi. Nu au fost identificați metaboliți activi.

In vitro: Camizestrant nu inhibă CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2E1 și este un inhibitor slab ($IC_{50} > 100 \mu M$) al UGT1A1 și UGT2B7. Camizestrant nu provoacă inhibare dependentă de timp a CYP1A2, CYP2D6 și CYP3A4/5. Camizestrant are un potențial scăzut de a provoca inducția CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4/5. În ceea ce privește transportorii de medicamente, camizestrant nu inhibă OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 și MATE2K și nu este un substrat al BCRP, OATP1B1 sau OATP1B3.

Eliminare

După administrarea orală a unei doze unice de 75 mg de [14C]-camizestrant, în medie 82% din radioactivitatea administrată s-a recuperat în urină și fecale. Radioactivitatea totală medie (65,1%) recuperată în fecale indică faptul că excreția fecală a fost calea principală de eliminare după administrarea orală; din radioactivitatea totală, 16,8 % a fost recuperată în urină.

Liniaritate/non-liniaritate

ASC și C_{max} pentru camizestrant au prezentat o creștere mai mare decât cea proporțională cu doza în intervalul de doze cuprins între 25 și 450 mg.

Grupe speciale de pacienți

Efectul vârstei, sexului, rasei și greutății corporale

Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale (n = 756), nu s-au identificat corelații semnificative din punct de vedere clinic între expunerea la starea de echilibru prevăzută de model, aria de sub curbă la starea de echilibru (ASC_{se}) și următoarele covariabile: vârsta mediană la momentul inițial de 61 de ani (29–89 ani) și grupurile etnice. Analiza farmacocinetică populațională a arătat că greutatea corporală mediană la momentul inițial a fost de 69,9 kg (34,2 - 150 kg) și a influențat volumul aparent

de distribuție (V2/F), dar acest lucru nu a fost relevant din punct de vedere clinic; nu a avut un impact semnificativ asupra clearance-ului total aparent (CL/F) sau asupra ASC_{se} . Nu sunt necesare ajustări ale dozei de camizestrant în funcție de vârstă, sex, rasă sau greutate corporală.

Insuficiență renală

Analiza de farmacocinetică populațională PCpop a utilizat clearance-ul creatininei măsurat în mod continuu. Clearance-ul creatininei la momentul inițial (ClCr) a fost calculat folosind ecuația Cockcroft-Gault pentru a evalua efectul funcției renale asupra farmacocineticii camizestrant; ClCr median a fost de 86,2 ml/min (interval 22,8-303 ml/min). Analiza nu a evidențiat niciun impact clinic semnificativ al insuficienței renale ușoare și moderate la momentul inițial asupra farmacocineticii camizestrant, indicând faptul că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Numărul pacienților cu insuficiență renală severă a fost limitat, iar în studiile clinice cu camizestrant nu au fost incluși pacienți cu dializă sau cu ClCr < 15 ml/min. Prin urmare, nu a fost stabilită o doză adecvată de camizestrant pentru pacienții cu insuficiență renală severă și pentru pacienții cu dializă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza unui studiu farmacocinetic efectuat la pacienți după administrarea unei doze unice de 75 mg, expunerea la camizestrant evaluată prin media geometrică a valorilor C_{max} și ASC_{0-INF} la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child-Pugh clasa B) a fost de 2,4 ori, respectiv 2,7 ori mai mare, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Expunerea la camizestrant evaluată prin media geometrică a valorilor C_{max} și ASC_{0-INF} la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh clasa C) a fost de 3,1 ori, respectiv 3,8 ori mai mare, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală.

Expunerea la camizestrant este mai mare decât cea proporțională cu doza și crește în timp până la atingerea stării de echilibru. Creșterea expunerii la camizestrant de la o singură doză până la atingerea stării de echilibru nu este cunoscută la subiecții cu insuficiență hepatică (clasificarea Child-Pugh). Modelarea farmacocinetică nu a indicat insuficiența hepatică ușoară ca fiind o covariabilă semnificativă pentru expunerea la camizestrant. Ca măsuri de precauție, administrarea camizestrant trebuie evitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă. Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară pot utiliza camizestrant.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate non-clinică/la doze repetate

În studiile de evaluare a toxicității la doze repetate, efectuate la șoareci, șobolani și câini, sistemul reproducător a fost identificat ca organ țintă, cu leziuni histopatologice apărute la expuneri semnificativ mai mici (la femele) sau de două ori mai mari (la masculi) decât expunerea la om la doza maximă recomandată (DMRO). Au fost observate leziuni asociate la nivelul glandelor suprarenale (șobolani și șoareci) și al hipofizei (șoareci). Rezultatele au fost considerate ca fiind determinate de hormoni, pe baza acțiunii farmacologice a camizestrant și, prin urmare, nu sunt relevante pentru femeile aflate în postmenopauză și nici în premenopauză sau perimenopauză sau pentru bărbații cărora li s-a administrat un agonist al LHRH. Rezultatele cu relevanță clinică la nivelul sistemului reproducător masculin sunt descrise în secțiunea privind fertilitatea.

La șobolan și/sau șoarece s-au observat agregarea macrofagelor (la nivelul plămânilor, splinei, timusului și ganglionilor limfatici mezenterici) și vacuolizarea (la nivelul epiteliului biliar al ficatului). Acest lucru a fost confirmat ca fosfolipidoză pulmonară la șobolan, reversibilă după administrarea tratamentului timp de o lună, dar a fost considerată reacție adversă la șobolani femele în studiul de 6 luni, la o expunere plasmatică totală (ASC) de aproximativ 60 de ori mai mare decât expunerea la om la DMRO.

În studiile mecaniciste, camizestrant a determinat disfuncția celulelor bipolare cu bastonașe la nivelul retinei la șobolani, la expuneri relevante clinic (aproximativ de 5 ori expunerea la om la DMRO). Efectele asupra retinei la șobolani au fost reversibile și sunt în concordanță cu tulburările de vedere tranzitorii observate la oameni.

Efectele cardiovasculare au fost observate la diferite specii (de exemplu câini și șobolani) și au fost susținute de studii mecaniciste. Reducerea frecvenței cardiace, legată de scăderea activității curențe a stimulatorului cardiac al nodului sinoatrial prin canalele ionice HCN4, a fost observată la animale și confirmată clinic (vezi pct. 4.4). La câini și șobolani, alte efecte suplimentare asupra funcției cardiovasculare, cu debut întârziat, au inclus scăderi dependente de doză și timp ale tensiunii arteriale diastolice, intervalului QA și intervalului PR, cu creșteri ale presiunii pulsului, intervalelor QT/QTc și ale parametrilor ventriculului stâng ($dp/dt+$ și $dp/dt-$). Evaluată la câini, prelungirea intervalului QTc a persistat timp de cel puțin 3 zile până la 4 săptămâni. Prolungirea intervalului QTc a avut un mecanism necunoscut, independent de frecvența cardiacă și fără legătură cu inhibarea hERG, și a fost observată la concentrații plasmatice libere maxime ≥ 4 ori decât cele la om la DMRO. Complexe atriale premature (CPA) suplimentare au fost observate la un câine într-un studiu de telemetrie și, respectiv, la unul dintr-un studiu de toxicologie, la niveluri plasmatice maxime de substanță liberă de 12, respectiv 33 de ori mai mari decât la om la DMRO. Cardiomiopatia a fost observată la femelele de șobolan după administrarea timp de 6 luni, la expuneri plasmatice totale ≥ 11 ori decât expunerea la om (ASC) la DMRO.

La câini, administrarea camizestrant în asociere cu atropină a determinat o creștere semnificativă a expunerii plasmatice și cerebrale la atropină, considerată a fi datorată inhibării metabolizării atropinei și, prin urmare, probabil specifică la câine.

Mutagenitate și carcinogenitate

Camizestrant a prezentat rezultate negative la testul Ames și testul micronucleilor efectuate *in vitro*, și la studiul micronucleilor *in vivo*. Rezultatele observate la nivelul ovarelor în studiile cronice cu doze repetate au inclus hiperplazie la expuneri plasmatice totale (ASC) ≥ 2 ori (celule granuloase la șobolan) și de 52 de ori (stroma cordonului sexual la câine) în raport cu expunerea la om la DMRO și tumori benigne cu celule granuloase la expuneri plasmatice totale (ASC) de aproximativ 60 de ori (șobolani) și de 3,5 ori (câini) în raport cu expunerea la om la DMRO. Un adenom cu celule interstițiale (Leydig) a fost observat în testiculul unui singur câine la o expunere de 13 ori mai mare decât cea la om la DMRO. Rezultatele sunt considerate ca fiind determinate de hormoni, pe baza acțiunii farmacologice a camizestrant și, prin urmare, nu sunt relevante pentru femeile aflate în postmenopauză și nici pentru femeile aflate în premenopauză sau perimenopauză sau pentru bărbații cărora li s-a administrat un agonist LHRH.

Efectele toxice asupra funcției de reproducere

Toxicitate embriofetală/asupra funcției de dezvoltare

Administrarea camizestrant într-un studiu modificat privind dezvoltarea embrionară și fetală la șobolani a determinat o lipsă completă a implantării la femele atunci când administrarea dozei de 0,1 mg/kg/zi a fost inițiată înainte de implantare. Atunci când administrarea a fost limitată la faza de organogeneză, camizestrant nu a avut niciun efect asupra supraviețuirii sau dezvoltării embrionare și fetale, dar atunci când a fost administrat de la implantare până la naștere și în perioada de alăptare, camizestrant a determinat creșterea duratei gestației, distocie, reducerea supraviețuirii și creșterii puilor. Expunerile materne din acest studiu au fost cu mult sub expunerea la om la DMRO.

Fertilitatea

Într-un studiu privind fertilitatea efectuat la femele de șobolan, camizestrant a influențat negativ ciclurile estrale, comportamentul de împerechere, fertilitatea și supraviețuirea embrionară timpurie, efecte care s-au inversat complet după o lună de întrerupere a administrării. Efectele au fost observate la expuneri materne inferioare expunerii la om la DMRO.

La masculii de șobolan și câine au fost evidente atrofia glandei prostatei, a veziculelor seminale și a tubulilor seminiferi, dilatarea tubilor testiculelor și modificări la nivelul epididimului (scăderea numărului de spermatozoizi la șobolan și prezența resturilor celulare la câine) încă de la cea mai mică doză în studiile cronice la expuneri de ≥ 2 ori (șobolan) sau de $\geq 3,5$ ori (câine) decât expunerea la om la DMRO și au fost considerate relevante clinic. La masculii de șobolan, după 9 săptămâni de administrare, s-au observat un număr mai mic de spermatide/spermatozoizi, un procent mai mare de anomalii ale spermatozoizilor, o motilitate mai scăzută a spermatozoizilor și rate mai scăzute de împerechere și gestație, indicând un efect asupra fertilității masculine. Efectele au fost observate la o expunere plasmatică totală (ASC) ≥ 2 ori decât cea observată la o doză de 75 mg la om, dar nu a fost stabilit un nivel fără efect. În acel studiu s-au observat pierderi de implantare și o scădere a numărului de fetuși vii la femelele la care nu s-a realizat administrarea, împerecheate cu masculi tratați, sugerând toxicitatea reproductivă mediată de masculi la o expunere plasmatică totală (ASC) de 27 de ori mai mare decât expunerea la om la DMRO. Reversibilitatea rezultatelor privind fertilitatea masculină nu a fost evaluată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (tip 102)
Fosfat acid de calciu
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu cu doze unitare cu 28x1 comprimate filmate. 2 blistere a câte 14 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2046/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a caracteriza suplimentar eficacitatea pe termen lung a camizestrant în asociere cu un inhibitor CDK4/6 (palbociclib, ribociclib sau abemaciclib) în tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar în stadiu local avansat sau metastatic cu receptori estrogenici (RE) pozitivi, cu receptorul factorului de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, după identificarea mutației	31 decembrie 2028

genei <i>ESR1</i> și fără progresia bolii pe durata tratamentului hormonal de primă linie în asociere cu un inhibitor CKD4/6, DAPP trebuie să depună rezultatele finale privind analiza SG din studiul SERENA-6, un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb.	
---	--

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ETCAMAH 75 mg comprimate filmate
camizestrant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține camizestrant 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
28x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2046/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

etcamah 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE**BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ETCAMAH 75 mg comprimate
camizestrant

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Etcamah 75 mg comprimate filmate camizestrant

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le-ați putea avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Etcamah și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Etcamah
3. Cum să luați Etcamah
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Etcamah
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Etcamah și pentru ce se utilizează

Ce este Etcamah

Etcamah conține substanța activă camizestrant. Camizestrant aparține unei clase de medicamente numite degradatori selectivi ai receptorului de estrogen (SERD) și antagoniști ai receptorului de estrogen (RE) pentru utilizare orală.

Pentru ce se utilizează Etcamah

Etcamah este un medicament împotriva cancerului utilizat la adulți în asociere cu un alt medicament împotriva cancerului cunoscut ca inhibitor CDK4/6 (palbociclib, ribociclib sau abemaciclib), pentru a trata cancerul de sân care s-a extins în vecinătate (stadiu local avansat) sau în alte părți ale corpului (metastatic). Este important să citiți și prospectul acestor alte medicamente. Dacă aveți orice întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Etcamah poate fi utilizat numai atunci când celulele canceroase au receptori (ținte) pe suprafață, denumiți receptori de estrogen pozitivi (RE-pozitivi) și nu au cantități mari dintr-un receptor al factorului de creștere epidermal uman 2, numit HER2 (HER2-negativ). De asemenea, trebuie să se fi demonstrat că celulele canceroase prezintă o modificare (mutație) a unei gene numită „*ESR1*”, care a fost detectată în timp ce pacientul primea terapie anti-hormonală împreună cu un inhibitor CDK4/6 ca primul tratament pentru cancer, în timp ce cancerul nu se agravase. Medicul dumneavoastră va efectua, de asemenea, un test pentru a se asigura că Etcamah este potrivit pentru dumneavoastră.

Dacă Etcamah este utilizat la femeile care nu au ajuns încă la menopauză (aflate în premenopauză sau perimenopauză) și la bărbați, medicamentul trebuie luat împreună cu un agonist sau antagonist al

hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) (medicamente care scad valorile din sânge ale hormonilor, cum ar fi estrogenul, progesteronul și testosteronul).

Cum acționează Etcamah

Substanța activă din Etcamah, camizestrant, acționează prin blocarea directă și distrugerea receptorilor de estrogen prezenți în cancerul de sân. Receptorii de estrogen sunt proteine care pot favoriza creșterea și multiplicarea celulelor în cancerul de sân. Prin blocarea și distrugerea receptorilor de estrogen prezenți în cancerul de sân, Etcamah poate reduce creșterea și răspândirea cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Etcamah

Nu luați Etcamah

- dacă alăptați.
- dacă aveți alergii la camizestrant sau la oricare din celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Etcamah, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă aveți o frecvență redusă a bătăilor inimii.
- dacă aveți orice fel de probleme la ficat.

Copii și adolescenți

Nu utilizați acest medicament la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Aceasta datorită faptului că nu se cunoaște cât de bine acționează Etcamah sau cât de sigur este pentru această grupă de vârstă.

Etcamah împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați oricare alte medicamente. Acest lucru se datorează faptului că Etcamah poate influența modul de acțiune al altor medicamente. De asemenea, anumite medicamente pot influența modul de acțiune al Etcamah.

- Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea Etcamah prin scăderea cantității de Etcamah în sânge:
 - Carbamazepină (utilizată pentru crize convulsive epileptice)
 - Sunătoare (un medicament pe bază de plante medicinale utilizat pentru depresie)
 - Rifampicină (utilizată pentru tratamentul anumitor infecții)
- Fenobarbital (utilizat pentru crize convulsive epileptice) și alți inductori cunoscuți ai CYP3A4/5 cu efect moderat pot reduce eficacitatea Etcamah, și trebuie utilizați cu precauție. Dacă este posibil, medicul dumneavoastră poate lua în considerare medicamente alternative.
- Etcamah poate crește riscul de reacții adverse asociate cu anumite alte medicamente, prin creșterea cantității din aceste medicamente în sânge. Acestea includ:
 - Omeprazol, pantoprazol (utilizate pentru a trata afecțiuni cauzate de excesul de acid din stomac)
 - Warfarină (utilizată pentru a trata cheagurile de sânge)
 - Fenitoină (utilizată pentru a trata crizele convulsive epileptice)Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră va opri tratamentul cu cel puțin 2 săptămâni înainte să luați prima doză de Etcamah și nu îl va relua decât după cel puțin 2 săptămâni după ce ați luat ultima doză de Etcamah.
- Lansoprazol (utilizat pentru a trata afecțiuni cauzate de excesul de acid din stomac) și alte substraturi cunoscute ale CYP2C9 și/sau CYP2C19 moderat sensibile – pot fi utilizate cu precauție. Dacă este posibil, medicul vă poate recomanda medicamente alternative.
- Medicamente cunoscute ca substraturi CYP3A4/5 sensibile, de exemplu:
 - Midazolam (utilizat pentru somn și/sau scăderea anxietății) și simvastatină (utilizată pentru a scădea colesterolul) – trebuie utilizate cu precauție.

- Alfentanil și fentanil (medicamente utilizate pentru calmarea durerii) – pot necesita ajustări ale dozelor și medicul dumneavoastră vă poate monitoriza atent pentru reacții adverse posibile.
- Etcamah luat cu anumite medicamente poate crește riscul de afectare a ritmului inimii dumneavoastră rezultând o activitate electrică a inimii anormală (prelungirea intervalului QT) și torsada vârfurilor (activitate electrică anormală a inimii cu tulburări de ritm care amenință viața). Printre acestea se numără:
 - Ciprofloxacină, levofloxacină (utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene)
 - Ondansetron (utilizat pentru a trata greața și vărsăturile)
 - Escitalopram, venlafaxină (utilizate pentru a trata depresia)
 - Fluconazol (utilizat pentru a trata infecțiile fungice)
 - **Ribociclib** (utilizat în tratamentul cancerului de sân în asociere cu Etcamah)

Ribociclib – A fost studiată utilizarea Etcamah în asociere cu ribociclib. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în timpul tratamentului cu aceste medicamente și poate ajusta dozele, dacă este necesar. Pentru mai multe informații, vezi prospectul pentru ribociclib.

Ce trebuie să știți despre monitorizarea tratamentului cu Etcamah și inhibitori CDK4/6

Înainte și după ce începeți tratamentul cu Etcamah și un inhibitor CDK4/6, medicul dumneavoastră vă va verifica inima efectuând un test EKG și analize de sânge, incluzând verificarea sărurilor din sânge, dacă este necesar. În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va monitoriza în continuare după cum este necesar și va urma instrucțiunile pentru inhibitorul CDK4/6 pe care îl luați. Dacă există modificări ale ritmului inimii dumneavoastră, este posibil să aveți nevoie de testări EKG mai frecvent.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Metode contraceptive (controlul nașterii) – informații pentru femei și bărbați

Paciente femei

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timp ce luați Etcamah și cel puțin 4 săptămâni după ultima dumneavoastră doză. Nu utilizați pilulele contraceptive. Alegeți o metodă ne hormonală, cum ar fi un sterilet din cupru. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a afla care sunt metodele contraceptive adecvate.

Pacienți bărbați

- Trebuie să folosiți prezervativul atunci când aveți relații sexuale cu o parteneră, chiar dacă aceasta este însărcinată, în timp ce luați Etcamah și cel puțin o săptămână după ce ați luat ultima doză.
- Partenera dumneavoastră femeie trebuie, de asemenea, să utilizeze metode de contracepție precum pilula contraceptivă.
- Trebuie să îi spuneți medicului dacă partenera dumneavoastră femeie rămâne gravidă.

Sarcina

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului înainte de a lua acest medicament. Acest lucru se datorează faptului că Etcamah vă poate afecta copilul nenăscut.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Medicul va decide împreună cu dumneavoastră dacă trebuie să luați în continuare Etcamah.
- Nu rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă. Uitați-vă la secțiunea „Metode contraceptive – informații pentru femei și bărbați” de mai sus.
- Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți un test de sarcină înainte de a începe tratamentul, pentru a verifica dacă sunteți deja gravidă. De asemenea, este posibil să fie necesar să faceți teste de sarcină în mod regulat în timp ce luați Etcamah.

Alăptarea

Înainte de a lua Etcamah, informați-vă medicul dacă alăptați. Nu se cunoaște dacă medicamentul trece în laptele matern. Pentru siguranța copilului dumneavoastră, nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Etcamah și timp de 4 săptămâni după ce ați luat ultima doză.

Fertilitatea

Etcamah poate reduce fertilitatea la bărbați și femei. Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări dacă planificați să aveți un copil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Etcamah luat în asociere cu un inhibitor CDK4/6 vă poate face să simțiți oboseală sau amețală, și aceasta vă poate afecta ușor capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Etcamah luat singur poate uneori duce la modificări de scurtă durată ale vederii periferice, cum sunt vederea unor fulgere de lumină. Aceste modificări sunt de obicei ușoare și în mod normal nu afectează capacitatea de a conduce vehicule. Dacă se întâmplă acest lucru, fiți prudent când conduceți vehicule sau manipulați unelte sau utilaje.

Etcamah conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Etcamah

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră – discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Etcamah este disponibil sub formă de comprimate filmate care trebuie înghițite.
- Doza recomandată de Etcamah este un comprimat filmat de 75 mg luat o dată pe zi la aceeași oră în fiecare zi.
- Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.
- Etcamah poate fi luat împreună cu sau fără alimente.
- Dacă aveți vărsături, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea doză de Etcamah la ora obișnuită.
- Tratamentul trebuie continuat cât timp aveți beneficii sau până când reacțiile adverse nu mai pot fi controlate.

Dacă luați mai mult Etcamah decât trebuie

Dacă luați mai mult Etcamah decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră. Luați comprimatele și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Etcamah

Dacă uitați să luați o doză, o puteți lua imediat în primele 6 ore din momentul în care trebuia să o luați în mod obișnuit. Dacă au trecut mai mult de 6 ore din momentul în care trebuia să luați doza în mod obișnuit, nu mai luați această doză și luați următoarea doză de Etcamah la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a înlocui doza uitată.

Dacă încetați să luați Etcamah

Nu opriți tratamentul cu Etcamah decât dacă vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Spuneți medicului dumneavoastră dacă apar orice reacții adverse, inclusiv cele care nu sunt enumerate în acest prospect.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome în timpul tratamentului:

Febră, transpirație sau frisoane, tuse, simptome asemănătoare gripei, pierdere în greutate, dificultăți de respirație, durere abdominală și diaree, zone calde sau dureroase pe corp sau senzație de oboseală intensă (semne sau simptome ale infecțiilor) (foarte frecvente, pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Niveluri scăzute ale neutrofilelor, un tip de celule albe în sânge (neutropenie)
- Niveluri scăzute ale celulelor albe în sânge (leucopenie)
- Niveluri scăzute ale trombocitelor, componente care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie)
- Niveluri scăzute ale celulelor roșii în sânge (anemie)
- Amețeală
- Durere de cap
- Tulburări de vedere
- Uscăciune a ochilor
- Ritm lent al inimii (bradicardie)
- Tuse
- Diaree
- Senzație de rău (greață)
- Vărsături
- Durere de spate
- Oboseală (fatigabilitate)
- Slăbiciune (astenie)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Niveluri scăzute ale limfocitelor, un tip de celule albe în sânge (limfopenie)
- Pierderea poftei de mâncare
- Nivel redus de potasiu în sânge, care poate duce la tulburarea ritmului inimii (hipopotasemie)
- Nivel redus de fosfat în sânge (hipofosfatemie)
- Nivel scăzut de calciu în sânge, care uneori poate duce la crampe (hipocalcemie)
- Gust neobișnuit în gură (disgeuzie)
- Leșin (sincopă)
- Cheag de sânge într-o venă profundă, de obicei la nivelul piciorului (tromboză venoasă profundă)
- Dificultăți de respirație sau respirație superficială (dispnee)
- Constipație
- Durere abdominală (de burtă)
- Afte sau ulcere în gură cu inflamație a gingiei (stomatită)
- Mâncărime (prurit)
- Pierderea părului (alopecie)
- Niveluri crescute ale enzimelor ficatului, care poate fi un semn de probleme la ficat
- Niveluri crescute ale creatininei în sânge, care este un compus de degradare a mușchilor, care poate fi un semn de probleme la rinichi
- Activitate electrică anormală a inimii care îi afectează ritmul (prelungirea intervalului QTc)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Niveluri scăzute ale celulelor albe în sânge, cu febră din cauza infecției (neutropenie febrilă)
- Bătăi neregulate severe ale inimii (torsada vârfulor) care pot provoca amețală, leșin sau colaps
- Obstrucție a unui vas de sânge printr-un cheag (embolie)
- Cheag într-un vas de sânge din plămâni care poate cauza durere în piept, senzație de lipsă de aer și leșin (embolie pulmonară)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Etcamah

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe folia blisterului după „EXP”. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați Etcamah dacă observați că ambalajul prezintă semne de deteriorare sau falsificare sau dacă comprimatele sunt sparte, crăpate sau nu sunt intacte.

Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Etcamah

- Substanța activă este camizestrant. Fiecare comprimat filmat conține camizestrant 75 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (tip 102), fosfat acid de calciu, amidonglicolat de sodiu (tip A) și stearat de magneziu (vezi pct. 2 „Etcamah conține sodiu”).
Filmul comprimatului: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350, talc, oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).

Cum arată Etcamah și conținutul ambalajului

Etcamah 75 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare bej, marcate cu „CM” deasupra „75” pe o față și netede pe cealaltă față. Diametrul aproximativ: 9 mm.

Etcamah este furnizat în blistere din aluminiu/aluminiu cu doze unitare cu 28x1 comprimate filmate (fiecare cutie conține 2 blistere cu câte 14 comprimate filmate).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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**Slovenská republika**

Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>