

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Etcamah 75 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg kamizestrantu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Béžová, okrúhla, obojstranne vypuklá, filmom obalená tableta, s vyrazeným nápisom „CM“ nad číslom „75“ na jednej strane a hladká na druhej strane. Približný priemer: 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Etcamah v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 (palbociklib, ribociklib alebo abemaciclib) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s ER-pozitívnym, HER2-negatívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zistení mutácie génu *ESR1* a bez progresie ochorenia počas endokrinnnej liečby prvej línie v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 (výber pacientov na základe biomarkerov, pozri časť 4.2 a 5.1).

U premenopauzálnych alebo perimenopauzálnych žien a u mužov sa má Etcamah v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 kombinovať s agonistom alebo antagonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (*luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má iniciovať lekár so skúsenosťami s používaním liekov proti rakovine a má na ňu dohliadať.

Výber pacientov

Na liečbu sa majú vybrať pacienti s ER-pozitívnym, HER2-negatívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka v prvej línii endokrinnnej liečby na základe prítomnosti mutácií génu *ESR1* v plazme alebo vzorke nádoru odobratých každé 3 mesiace, až kým sa nezistí mutácia génu *ESR1*, ktorá má byť stanovená pomocou *in vitro* diagnostickej (IVD) zdravotníckej pomôcky s označením CE určenej pre tento účel (pozri časť 5.1). Ak nie je k dispozícii IVD s označením CE, má sa použiť alternatívny validovaný test.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Etcamahu v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 je 75 mg jedenkrát denne. Inhibítor CDK4/6 sa má po začatí liečby Etcamahom naďalej podávať v rovnakej dávke, v akej sa podával v čase zistenia mutácie génu *ESR1*.

Informácie o odporúčanom dávkovaní nájdete aj v súhrne charakteristických vlastností lieku (*summary of product characteristics*, SmPC) inhibítora CDK4/6 alebo agonistu alebo antagonistu LHRH. Ak sa liečba inhibítorom CDK4/6 trvalo ukončí, liečba Etcamahom sa má tiež ukončiť.

Trvanie liečby

Liečba Etcamahom má pokračovať dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka Etcamahu, môže sa užiť ihneď do 6 hodín po čase, kedy sa zvyčajne užíva. Ak uplynulo viac ako 6 hodín, vynechaná dávka sa v daný deň už nemá užiť. Ďalšia dávka Etcamahu sa má užiť v obvyklom čase.

Vracanie

Ak pacient vracia, nemá užiť dodatočnú dávku navyše. Ďalšia dávka Etcamahu sa má užiť v obvyklom čase.

Monitorovanie kombinácie Etcamahu a inhibítorov CDK4/6

Pri kombinácii Etcamahu s inhibítorom CDK4/6 sa má vyšetriť EKG a to pred začatím liečby, približne na 8. deň a 15. deň prvého cyklu a následne ak je to klinicky indikované. Následne sa má monitorovanie počas kombinovanej liečby vykonávať v súlade s odporúčaniami uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) súbežne podávaného inhibítora CDK4/6. V prípade predĺženia QTc intervalu počas liečby sa odporúča častejšie monitorovanie EKG.

Okrem toho v prípade kombinácie Etcamahu s ribociklibom sa má liečba začať len u pacientov, ktorých hodnota QTcF je nižšia ako 450 ms a pred začatím kombinovanej liečby má byť vykonaná analýza elektrolytov, následne v 15. deň liečby a vždy, keď je to klinicky indikované. Pokyny na úpravu dávky a ďalšie dôležité informácie o bezpečnosti nájdete v SmPC ribociklibu.

Úpravy dávky

Liečba Etcamahom sa môže dočasne prerušiť a/alebo ukončiť za účelom zvládnutia nežiaducich reakcií podľa usmernení na úpravu dávky uvedených v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Odporúčaná úprava dávky Etcamahu

Toxicita NCI CTCAE (v5.0)	Opatrenie
Bradykardia^a Symptomatická, ≥ 2. stupňa CTCAE	Počas posudzovania súbežne užívaných liekov, o ktorých je známe, že môžu spôsobovať bradykardiu, zvážte dočasné prerušenie liečby Etcamahom. Ak sa nezistí žiadny súbežne užívaný liek, ktorý s bradykardiou súvisí, pozastavte podávanie Etcamahu, kým príznaky bradykardie nezmiznú. Ak sa zistí súbežne užívaný liek, ktorý s bradykardiou súvisí, zvážte ukončenie alebo úpravu dávky tohto lieku, kým príznaky bradykardie nezmiznú, a potom obnovte podávanie Etcamahu. Zvážte opätovné vyšetrenie srdcovej frekvencie po obnovení podávania Etcamahu pri najbližšej návšteve alebo ak je to klinicky indikované. V prípade pretrvávajúcej symptomatickej bradykardie liečbu Etcamahom natrvalo ukončite.

Toxicita NCI CTCAE (v5.0)	Opatrenie
Poruchy videnia^b ≥ 2. stupňa CTCAE/obmedzujúce vykonávanie ADL	Zvážte odporúčanie k očnému lekárovi, ak sú poruchy videnia progresívne, pretrvávajúce alebo ovplyvňujú vykonávanie ADL. O prerušení liečby sa má rozhodnúť na základe klinického posúdenia.
Nežiaduca udalosť 3. alebo vyššieho stupňa vyhodnotená ako príčina súvisiaca s Etcamahom	Pozastavte podávanie Etcamahu, kým sa stav nezlepší na 2. stupeň CTCAE alebo nižší, a potom podávanie Etcamahu obnovte. Zvážte trvalé ukončenie podávania Etcamahu v prípade opakovaných nežiaducich udalostí 3. alebo vyššieho stupňa.

ADL (*activities of daily living*) = bežné denné činnosti; AE (*adverse event*) = nežiaduca udalosť; CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) = Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti; NCI (*National Cancer Institute*) = Národný inštitút pre rakovinu.

a. Bradykardia zahŕňa bradykardiu a sínusovú bradykardiu.

b. Poruchy videnia zahŕňajú fotopsiu, rozmazané videnie, zhoršenie zraku, diplopiu a fotofóbiu v rámci porúch oka podľa MedDRA TOS a vizuálnu perzistenciu v rámci porúch nervového systému podľa MedDRA TOS.

Pri súbežnom podávaní kamizestrantu s abemaciklibom alebo palbociklibom sa nepozorovala žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia. Pri podávaní kamizestrantu v dávke 75 mg v kombinácii s ribociklibom sa expozícia kamizestrantu zvýšila na úrovne porovnateľné s úrovňami pozorovanými pri monoterapii dávkou 150 mg (pozri časť 4.9).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky kamizestrantu (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky kamizestrantu. Etcamah sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (podľa kritérií NCI) poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky kamizestrantu. Z preventívnych dôvodov je treba vyhnúť sa používaniu kamizestrantu u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene. Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene môžu užívať kamizestrant (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kamizestrantu u detí vo veku 0 – 18 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tableta sa má prehltnúť celá a zapíť vodou; môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla, každý deň približne v rovnakom čase. Etcamah sa nemá užívať, ak sú tablety polámané, prasknuté alebo inak poškodené. Tableta sa nesmie žuť, drviť, rozpúšťať ani deliť, pretože tieto spôsoby užívania sa v klinických štúdiách neskúmali.

4.3 Kontraindikácie

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bradykardia pri užívaní lieku v kombinácii s liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú riziko predĺženia QTc intervalu

Pri liečbe kombináciou kamizestrantu a inhibítora CDK4/6 sa zaznamenala bradykardia a predĺženie QTc intervalu (pozri časť 4.8). U pacienta s bradykardiou a predĺženým QTc intervalom sa pri liečbe kamizestrantom v kombinácii s ribociklibom zaznamenal nefatálny prípad *torsades de pointes*. Vzhľadom na to, že bradykardia v kontexte potenciálneho predĺženia QTc intervalu môže zvýšiť riziko arytmie, je potrebná opatrnosť pri podávaní kamizestrantu v kombinácii s látkami, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie QTc intervalu, napr. ribociklib. Pozri odporúčania týkajúce sa monitorovania (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Kamizestrant sa metabolizuje v pečeni. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa preto predpokladá zvýšená expozícia kamizestrantu. Z preventívnych dôvodov je treba vyhnúť sa používaniu kamizestrantu u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene. Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene môžu užívať kamizestrant. U pacientov s miernou (podľa kritérií NCI) poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky kamizestrantu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kamizestrant je reverzibilný inhibítor CYP3A4/5 a CYP2B6 a spôsobuje inhibíciu liekových transportérov P-gp, BCRP a OATP1B1. Kamizestrant je silný, časovo závislý, ireverzibilný inhibítor CYP2C9 a CYP2C19. Kamizestrant je substrátom pre CYP3A4/5 a P-gp.

Vplyv iných liekov na kamizestrant

Induktory CYP3A4/5

Očakáva sa, že expozícia kamizestrantu sa zníži, ak sa podáva súčasne so stredne silnými a silnými induktormi CYP3A4/5. Z klinického hľadiska viedlo podanie jednorazovej perorálnej dávky 75 mg kamizestrantu súbežne s opakovanými perorálnymi dávkami karbamazepínu, silného induktora CYP3A4/5, ku pomerom geometrických priemerov $C_{\max}$ kamizestrantu 0,41 [90 % IS: 0,37; 0,46] a AUC 0,29 [90 % IS: 0,28; 0,32]. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu kamizestrantu a silného induktora CYP3A4/5 (vrátane karbamazepínu, fenytoínu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného, ale aj iných). Je potrebné zvážiť alternatívny liek bez potenciálu alebo so slabým potenciálom indukovať CYP3A4/5.

Pri súbežnom podávaní kamizestrantu v kombinácii s ribociklibom a stredne silným induktorom CYP3A4/5 (vrátane bosentánu, nafcilínu, modafinilu a fenobarbitalu, ale aj iných) nie je potrebná úprava dávky kamizestrantu. Pri súbežnom podávaní kamizestrantu v kombinácii s abemaciklibom alebo palbociklibom je potrebné vyhnúť sa používaniu takýchto stredne silných induktorov CYP3A4/5 a nahradiť ich alternatívnym súbežne podávaným liekom (pozri časť 5.2).

Inhibítory CYP3A4/5

V klinickej štúdii súbežné podávanie itrakonazolu, silného inhibítora CYP3A4/5, zvýšilo geometrický priemer $C_{\max}$ kamizestrantu 1,37-násobne a AUC_{inf} 1,90-násobne. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu kamizestrantu v kombinácii s ribociklibom u pacientov, ktorí užívajú silné inhibítory CYP3A4/5.

Okrem toho sa má postupovať opatrne pri kombinácii kamizestrantu a ribociklibu so slabými (napr. chlórzoazón a fosaprepitant) a stredne silnými (napr. aprepitant a diltiazem) inhibítormi CYP3A4/5.

Vplyv kamizestrantu na iné lieky

Substráty CYP2C9 a CYP2C19

In vitro údaje v spojení s mechanistickým statickým modelovaním ukazujú, že kamizestrant je silný ireverzibilný, časovo závislý inhibítor CYP2C9 aj CYP2C19. To znamená, že inhibícia je nevratná a na obnovenie funkčnosti je potrebné enzýmy znovu syntetizovať. Preto sa predpokladá, že kamizestrant zvýši hladiny expozície liekov, ktoré sú substrátmi CYP2C9 a/alebo CYP2C19. Klinické údaje *in vivo* nie sú k dispozícii. Lieky, ktoré sú citlivými substrátmi (vrátane klobazamu, omeprazolu, pantoprazolu a proguanilu, ale aj iných) alebo substrátmi s úzkym terapeutickým indexom CYP2C9 a/alebo CYP2C19 (vrátane fenytoínu a warfarínu, ale aj iných), sa majú vysadiť najmenej 2 týždne pred prvou dávkou Etcamahu a nemajú sa užívať ešte minimálne 2 týždne po poslednej dávke Etcamahu.

Súbežné podávanie kamizestrantu a stredne citlivých substrátov CYP2C9 (vrátane flurbiprofénu, siponimodu a gliburidu, ale aj iných) a/alebo CYP2C19 (vrátane ezomeprazolu, vorikonazolu a lanzoprazolu, ale aj iných) je možné s opatnosťou; majú sa však zvážiť alternatívne lieky, ak je to možné.

Substráty CYP3A4/5

V klinickej štúdii súbežné podávanie kamizestrantu zvýšilo geometrický priemer C_{max} midazolamu, citlivého substrátu CYP3A4/5, 1,50-násobne a AUC 1,99-násobne, a preto je kamizestrant slabým inhibítorom CYP3A4/5. Kamizestrant sa má používať s opatnosťou pri súbežnom podávaní s citlivými substrátmi CYP3A4/5 (vrátane budezonidu, buspirónu, dronedarónu, ivabradínu, lurazidónu, midazolamu, kvetiapínu, sildenafilu a simvastatínu, ale aj iných). Substráty CYP3A4/5 s úzkym terapeutickým indexom (napr. alfentanil a fentanyl) môžu vyžadovať úpravu dávky a majú sa dôsledne monitorovať.

Substráty citlivé na OATP1B1

Údaje *in vitro* ukazujú, že kamizestrant je inhibítorom OATP1B1. Kamizestrant preto môže zvýšiť hladiny expozície liekov, ktoré sú substrátmi OATP1B1, vrátane gliburidu a lovastatínu, ale aj iných. Klinické údaje *in vivo* nie sú k dispozícii. Liekom, ktoré majú úzky terapeutický index a sú citlivými substrátmi OATP1B1, sa treba vyhnúť. Lieky, ktoré sú citlivými substrátmi OATP1B1, sa môžu používať, ale je potrebná opatnosť a pacienti majú byť dôkladne sledovaní kvôli možným liekovým reakciám.

Substráty citlivé na BCRP

Údaje *in vitro* ukazujú, že kamizestrant je inhibítorom proteínu rezistencie karcinómu prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Kamizestrant preto môže zvýšiť hladiny expozície liekov, ktoré sú substrátmi BCRP. Klinické údaje *in vivo* nie sú k dispozícii. Lieky, ktoré sú citlivými substrátmi BCRP, napr. rosuvastatín, sulfasalazín a sofosbuvir, sa môžu používať, ale je potrebná opatnosť a pacienti majú byť dôkladne sledovaní kvôli možným liekovým reakciám. Liekom s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú citlivými substrátmi BCRP, sa treba vyhnúť.

Substráty citlivé na P-gp

Údaje *in vitro* ukazujú, že kamizestrant je inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp). Kamizestrant preto môže zvýšiť hladiny expozície liekov, ktoré sú substrátmi P-gp, vrátane edoxabánu, digoxínu, fexofenadínu a dabigatran-etexilátu, ale aj iných. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje *in vivo*. Liekom, ktoré majú úzky terapeutický index a sú citlivými substrátmi P-gp, sa treba vyhnúť. Lieky, ktoré sú citlivými substrátmi P-gp, sa môžu používať, ale je potrebná opatnosť a pacienti majú byť dôsledne sledovaní kvôli možným liekovým reakciám.

Substráty citlivé na CYP2B6

Údaje *in vitro* ukazujú, že kamizestrant je inhibítorom cytochrómu P450 2B6 (CYP2B6). Kamizestrant preto môže zvýšiť hladiny expozície liekov, ktoré sú substrátmi CYP2B6. Nie sú

k dispozícii žiadne klinické údaje *in vivo*. Tým liekom, ktoré sú citlivými substrátmi CYP2B6, vrátane bupropiónu, nevirapínu, ketamínu a cyklofosfamidu, ale aj iných, sa treba vyhnúť. Všetky ostatné substráty CYP2B6 sa môžu používať, ale je potrebná opatrnosť a pacienti majú byť dôsledne sledovaní kvôli možným liekovým reakciám.

Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

Kamizestrant sa klinicky skúmal v kombinácii s ribociklibom a u jedného pacienta s bradykardiou a predĺženým QTc intervalom sa pri liečbe kamizestrantom v kombinácii s ribociklibom pozoroval nefatálny prípad *torsades de pointes*. Odporúča sa klinicky sledovať pacientov a upravovať dávky podľa pokynov uvedených v schválenom súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) pre ribociklib. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a/alebo majú známe riziko *torsades de pointes* (napr. ciprofloxacín, levofloxacín, ondansetrón, escitalopram, venlafaxín, flukonazol, chlorochín, halofantrín, klaritromycín, azitromycín, haloperidol, metadón, moxifloxacín, bepridil a pimozid). Ak sa súbežnému používaniu nedá vyhnúť, je potrebné monitorovať EKG, ak je to klinicky indikované (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Na základe mechanizmu účinku a predklinických údajov môže kamizestrant po podaní gravidnej žene spôsobiť poškodenie plodu. Ženám vo fertilnom veku sa odporúča, aby sa počas liečby kamizestrantom vyhýbali otehotneniu. U žien vo fertilnom veku sa má pred začatím liečby urobiť tehotenský test a overiť, že je negatívny, a počas liečby sa má zväziť opakovanie testovania.

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku a muži, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby kamizestrantom a počas nasledovného obdobia po skončení liečby kamizestrantom: minimálne 4 týždne u žien a 1 týždeň u mužov.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití kamizestrantu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, vrátane letality embryí a dystokie (pozri časť 5.3). Na základe údajov u zvierat a jeho mechanizmu účinku sa kamizestrant nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav žien nevyžaduje liečbu kamizestrantom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kamizestrant a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Na základe údajov u zvierat (pozri časť 5.3) nemožno vylúčiť riziko u dojčeného dieťaťa. Dojčenie sa musí ukončiť pred liečbou kamizestrantom a opäť dojčiť je možné až 4 týždne po poslednej dávke (pozri časť 4.3).

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o vplyve kamizestrantu na ľudskú plodnosť. Výsledky štúdií u zvierat preukázali, že kamizestrant má výrazný vplyv na samčie a samičie reprodukčné orgány u myši, potkanov a psov a funkčný vplyv na plodnosť samíc a samcov potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Etcamah v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže spôsobovať únavu a závrat (pozri časť 4.8). Etcamah môže spôsobiť prechodné poruchy periférneho videnia, ktoré spočívajú hlavne vo fotopsii, čo nemá žiadny alebo má

zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá. Pacientom, u ktorých sa tieto príznaky vyskytnú, sa však odporúča, aby boli pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Súhrn bezpečnostného profilu Etcamahu vychádza zo združených údajov od 263 pacientov, ktorí dostávali Etcamah v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 v štúdiách fázy III (SERENA-6) a fázy I (SERENA-1).

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 15\%$) pri liečbe Etcamahom v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 boli neutropénia (59,7 %), poruchy videnia (40,7 %), infekcie (38,4 %), hnačka (21,3 %), nauzea (21,3 %), anémia (21,3 %), únava (20,5 %), bradykardia (19,8 %) a leukopénia (15,6 %). Spomedzi nich boli nežiaduce liekové reakcie identifikované pre Etcamah poruchy videnia (40,7 %) a bradykardia (19,8 %).

Častými nežiaducimi reakciami 3. alebo 4. stupňa ($\geq 2\%$) pri liečbe Etcamahom v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 boli neutropénia (46,4 %), leukopénia (9,1 %), anémia (3,4 %), infekcie (3,4 %) a zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (2,3 %).

Medzi časté závažné nežiaduce reakcie ($\geq 1\%$) hlásené u pacientov liečených Etcamahom v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 patrili infekcie (3,4 %) a pyrexia (1,1 %).

Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k ukončeniu liečby Etcamahom u pacientov užívajúcich Etcamah v kombinácii s inhibítorom CDK4/6, boli neutropénia (0,4 %) a predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme (0,4 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 2\%$), ktoré viedli k úprave dávky Etcamahu u pacientov užívajúcich Etcamah v kombinácii s inhibítorom CDK4/6, boli infekcie (6,8 %), neutropénia (6,5 %), bradykardia (4,2 %), predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme (3,4 %), hnačka (2,3 %), vracanie (2,3 %) a poruchy videnia (2,3 %).

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce liekové reakcie identifikované pre Etcamah v rámci liečby Etcamahom v kombinácii s inhibítormi CDK4/6 sú poruchy videnia a bradykardia. V tabuľke 2 sú uvedené aj nežiaduce reakcie identifikované pre kombináciu Etcamah a inhibítory CDK4/6 a ich príslušná incidencia v skupine pacientov liečených Etcamahom v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 ($n = 263$).

V štúdií SERENA-6 bol medián trvania expozície Etcamahu v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 15,54 mesiacov a AI v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 7,36 mesiacov.

Frekvencie nežiaducich reakcií z klinických štúdií vychádzajú z frekvencií nežiaducich udalostí z akýchkoľvek príčin, pričom časť nežiaducich udalostí mohla byť spôsobená inou príčinou ako týmto liekom, napríklad ochorením, iným liekom alebo nesúvisiacimi príčinami.

Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov (TOS) MedDRA a podľa klesajúcej frekvencie skupinových termínov MedDRA. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 2 Nežiaduce liekové reakcie hlásené pre kombináciu Etcamahu a inhibítora CDK4/6
(n = 263)^a**

MedDRA TOS	MedDRA termín	Všetky stupne	3. alebo 4. stupeň
Infekcie a nákazy	infekcie ^{d,e,f,g}	veľmi časté	časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia ^{e,f,g,h}	veľmi časté	veľmi časté
	anémia ^{e,f,g,i}	veľmi časté	časté
	leukopénia ^{e,f,g,j}	veľmi časté	časté
	trombocytopénia ^{e,f,g,k}	veľmi časté	časté
	lymfopénia ^{f,g}	časté	menej časté
	febrilná neutropénia ^{e,f,g}	menej časté	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla ^{e,f,g}	časté	menej časté
	hypokaliémia ^g	časté	časté
	hypofosfatémia ^g	časté	menej časté
	hypokalcémia ^g	časté	menej časté
Poruchy nervového systému	závrat ^{f,g}	veľmi časté	menej časté
	bolesť hlavy ^{f,g}	veľmi časté	menej časté
	dysgeúzia ^{e,f}	časté	menej časté
	synkopa ^g	časté	menej časté
Poruchy oka	poruchy videnia ^b	veľmi časté	menej časté
	suché oko ^{e,g}	veľmi časté	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	bradykardia ^c	veľmi časté	-
	<i>torsades de pointes</i> ^g	menej časté	menej časté
Poruchy ciev	hlboká venózna trombóza ^{e,f}	časté	menej časté
	embólia ^e	menej časté	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ ^g	veľmi časté	-
	dyspnoe ^g	časté	menej časté
	pľúcna embólia ^{e,f}	menej časté	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ^{e,f,g}	veľmi časté	časté
	nauzea ^{e,f,g}	veľmi časté	menej časté
	vracanie ^{e,f,g}	veľmi časté	menej časté
	zápcha ^g	časté	-
	bolesť brucha ^g	časté	časté

	stomatitída ^{e,f,g}	časté	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus ^{f,g}	časté	-
	alopécia ^{e,f,g}	časté	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta ^g	veľmi časté	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava ^{e,f,g}	veľmi časté	časté
	asténia ^{e,g}	veľmi časté	menej časté
	pyrexia ^{e,f,g}	časté	menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená aspartátaminotransferáza ^{e,f,g}	časté	menej časté
	zvýšená alanínaminotransferáza ^{e,f,g}	časté	časté
	zvýšený kreatinín v krvi ^{e,g}	časté	-
	predĺžený QT interval na elektrokardiograme	časté	časté

- a. Hodnotené podľa Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti vydaný Národným inštitútom pre rakovinu (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), verzia 5.0.
- b. Poruchy videnia zahŕňajú fotopsiu, rozmazané videnie, zhoršenie zraku, diplopiu a fotofóbiu v rámci porúch oka MedDRA TOS a vizuálnu perzistenciu v rámci porúch nervového systému MedDRA TOS. Okrem kamizestrantu je rozmazané videnie nežiaducou liekovou reakciou palbociklibu a fotopsia je nežiaducou liekovou reakciou abemaciklibu.
- c. Bradykardia zahŕňa bradykardiu a sínusovú bradykardiu.
- d. Všetky preferované termíny v rámci TOS Infekcie a nákazy.
- e. Nežiaduca lieková reakcia kombinácie kamizestrantu a palbociklibu.
- f. Nežiaduca lieková reakcia kombinácie kamizestrantu a abemaciklibu.
- g. Nežiaduca lieková reakcia kombinácie kamizestrantu a ribociklibu.
- h. Neutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov.
- i. Anémia zahŕňa anémiu, makrocytovú anémiu a anémiu z nedostatku železa.
- j. Leukopénia zahŕňa leukopéniu a znížený počet bielych krviniek.
- k. Trombocytopénia zahŕňa trombocytopeniu a znížený počet krvných doštičiek.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Bradykardia

Spomedzi 19,8 % pacientov, u ktorých sa zaznamenala bradykardia, 85 % pacientov malo bradykardiu hlásenú ako asymptomatickú 1. stupňa CTCAE, zatiaľ čo u zvyšných 15 % boli hlásené nežiaduce reakcie 2. stupňa. Bradykardia vykazovala časovo závislý nástup, pri ktorom môže postupný pokles srdcovej frekvencie dosiahnuť stabilné minimum približne po 14 dňoch a zvyčajne sa po ukončení liečby obnovila v podobnom časovom priebehu.

Bradykardia, za prítomnosti liekom indukovaného predĺženia QTc intervalu, môže zvýšiť riziko arytmie. Predĺženie QTc intervalu sa zaznamenalo ako nežiaduca reakcia u 18 pacientov (6,8 %) v rámci kombinácie Etcamahu a inhibítora CDK4/6 (pozri tabuľku 2). Z toho 14 prípadov bolo hlásených ako udalosti 1. alebo 2. stupňa; 3 prípady boli hlásené ako udalosti 3. stupňa a u jedného pacienta s bradykardiou a predĺženým QTc intervalom sa pozorovalo *torsades de pointes* (4. stupňa)

pre kamizestrant v kombinácii s ribociklibom v štúdií fázy 1. Udalosti 3. a 4. stupňa sa vyskytli pri kombinácii s ribociklibom. Odporúča sa dodatočné monitorovanie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Poruchy videnia

Spomedzi 40,7 % pacientov, u ktorých sa zaznamenali poruchy videnia, u väčšiny (92,5 %) sa vyskytli nežiaduce reakcie 1. stupňa CTCAE, zatiaľ čo u 6,5 % pacientov nežiaduce reakcie 2. stupňa CTCAE a u 0,9 % nežiaduce reakcie 3. stupňa CTCAE (fotopsia). Najčastejšou poruchou videnia bola fotopsia (24,0 %). Medián času do nástupu prvej poruchy videnia bol 9 dní. Nežiaduce liekové reakcie poruchy videnia boli zvyčajne intermitentné, krátkodobé a nevyskytovali sa nepretržite počas celého dňa.

U pacientov sa nezaznamenalo zhoršovanie porúch videnia v priebehu času. Oftalmologické vyšetrenie pacientov, u ktorých sa vyskytovali poruchy videnia, nepreukázalo žiadne známky štrukturálnych účinkov na oko ani klinicky významné zmeny zrakovej ostrosti pripisované Etcamahu (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania Etcamahom neexistuje žiadna špecifická liečba. V štúdiách fázy I, v ktorých pacienti dostávali dennú dávku až do 450 mg v monoterapii, sa nedosiahla maximálna tolerovaná dávka (MTD). Bezpečnostný profil pacientov liečených jednorazovou dennou dávkou 150 mg Etcamahu sa zhodoval so stanoveným bezpečnostným profilom Etcamahu pri odporúčanej dávke 75 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.8). V prípade podozrenia na predávkovanie sa majú pacienti pozorne sledovať a v prípade potreby symptomaticky liečiť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba, Antiestrogény, ATC kód: L02BA05

Mechanizmus účinku

Kamizestrant je perorálny selektívny degradátor estrogénových receptorov (*selective estrogen receptor degrader*, SERD) a antagonista estrogénových receptorov (ER).

Kamizestrant sa viaže na doménu ER α zodpovednú za väzbu ligandov, čím antagonizuje aktivitu ER α kódovaného nemutovaným (*wild-type*, divokého typu) aj mutovaným génom *ESR1*, a indukuje proteazóm-dependentnú degradáciu ER α bez toho, aby pôsobil ako agonista ER α .

Elektrofyziológia srdca

Analýza vzťahu medzi expozíciou a odpoveďou na potenciálne predĺženie QTcI pri dennej dávke 75 mg až 300 mg kamizestrantu v monoterapii sa hodnotila u 30 pacientov. Predpokladané priemerné predĺženie QTcI súvisiace s liekom bolo 2,99 ms (95 % IS: (-0,75; 6,73)) pri priemernej C_{max} v rovnovážnom stave s hornou hranicou 6,09 ms (90 % IS) po dennej dávke 75 mg kamizestrantu. Pri odporúčanej dávke 75 mg kamizestrantu sa priemerné predĺženie QTcI > 10 ms nepozorovalo.

Klinická účinnosť

ER-pozitívny, HER2-negatívny lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka

SERENA-6

SERENA-6 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia využívajúca cirkulujúcu nádorovú DNA (*circulating tumour DNA*, ctDNA) na usmernenie zmeny liečby, ktorej cieľom bolo posúdiť účinnosť a bezpečnosť zmeny liečby na Etcamah v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 (palbociklib, ribociklib alebo abemaciclib) v porovnaní s pokračovaním v liečbe AI (letrozol alebo anastrozol) v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 u dospelých žien v predmenopauzálnom, perimenopauzálnom alebo postmenopauzálnom období a mužov s ER-pozitívnym/HER2-negatívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s detekovateľnou mutáciou génu *ESR1* posúdenou testovaním ctDNA bez progresie ochorenia počas liečby prvej línie s AI v kombinácii s inhibítorom CDK4/6. Všetci pacienti museli práve podstupovať liečbu a museli mať absolvovaných ≥ 6 mesiacov liečby AI v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 ako úvodnú endokrinnú liečbu bez dôkazov o progresii ochorenia podľa hodnotenia skúšajúceho. Pacienti mohli podstúpiť jednu predchádzajúcu líniu chemoterapie pred začatím liečby AI v kombinácii s inhibítorom CDK4/6. Pacienti s ECOG > 1 , s rozsiahlym symptomatickým metastatickým viscerálnym ochorením, s rýchlym progresom ochorenia pri liečbe inhibítorom CDK4/6; so závažnou a nekontrolovanou kardiálnou komorbiditou, ťažkým poškodením funkcie pečene a/alebo predĺžením QTc intervalu (definovaným ako > 480 ms pri kombinácii s palbociklibom alebo abemaciclibom; alebo ≥ 450 ms pri kombinácii s ribociklibom) boli vylúčení. Stav mutácie génu *ESR1* bol prospektívne stanovený prostredníctvom testovania cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) získanej z plazmy pomocou testu Guardant 360 CDx. Mutácie génu *ESR1*, ktoré spôsobujú uvedené zmeny aminokyselín, boli vhodné na zaradenie: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Na základe výsledkov testu Guardant 360 boli najčastejšími alteráciami v géne *ESR1* varianty aminokyselín D538G, Y537S a Y537N, ktoré boli zistené u 44,6 %, 38,9 % a 18,5 % pacientov (v uvedenom poradí) s oprávnenou mutáciou v géne *ESR1*.

Celkovo bolo 315 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 a dostávali buď Etcamah ($n = 157$, 75 mg jedenkrát denne) v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 a placebom AI, alebo pokračovali v liečbe AI v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 a placebom Etcamah ($n = 158$). Celkový percentuálny podiel randomizovaných pacientov užívajúcich palbociklib bol 75,6 %, ribociklib 14,9 % a abemaciclib 9,5 %. Voľba inhibítora CDK4/6 a jeho dávka zostali v čase randomizácie v oboch ramenách rovnaké. Randomizácia bola stratifikovaná podľa lokalizácie ochorenia (viscerálne ochorenie verus neviscerálne ochorenie), detekcie *ESR1*m (prvý test verus následné testy ctDNA), času od začatia liečby AI plus inhibítorom CDK4/6 do randomizácie (< 18 mesiacov verus ≥ 18 mesiacov) a typu inhibítora CDK4/6 (palbociklib verus ribociklib verus abemaciclib). Pacientky v premenopauze alebo perimenopauze a muži, ktorí súbežne užívali agonistu LHRH, pokračovali v jeho užívaní aj po randomizácii. Liečba Etcamahom pokračovala až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (*progression free survival*, PFS) hodnotené skúšajúcim podľa kritérií hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) v1.1. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi bol čas od randomizácie do druhej progresie alebo úmrtia (PFS2) a celkové prežívanie (*overall survival*, OS).

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi ramenami dobre vyvážené. Z 315 pacientov bol medián veku 61,0 rokov (rozsah 29,0 až 89,0 rokov a 36,8 % bolo vo veku nad 65 rokov); ženy (99,0 %); muži (1,0 %); belosi (63,2 %), Aziati (23,2 %), pacienti čiernej rasy (1,9 %) a iné rasové skupiny (1,0 %). Výkonnostný stav ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 (65,1 %) alebo 1 (33,0 %); 79,4 % tvorili ženy po menopauze a 20,6 % ženy pred menopauzou/ v perimenopauze alebo muži.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 3 a na obrázku 1.

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti v štúdií SERENA-6 (DCO3: 2. január 2026)

	Etcamah plus inhibitor CDK4/6 (n = 157)	AI plus inhibitor CDK4/6 (n = 158)
Prežívanie bez progresie (PFS) podľa hodnotenia skúšajúceho		
Počet udalostí ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Medián, mesiace ^b (95 % IS)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Pomer rizík ^c (95 % IS)	0,45 (0,34; 0,59)	
p-hodnota ^d	< 0,00001	
Celkové prežívanie (OS) (30 % zrelosť)		
Počet udalostí (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Medián, mesiace ^b (95 % IS)	41,20 (35,48; NC)	40,21 (36,50; 43,27)
Pomer rizík ^c	0,87 (0,57; 1,30)	

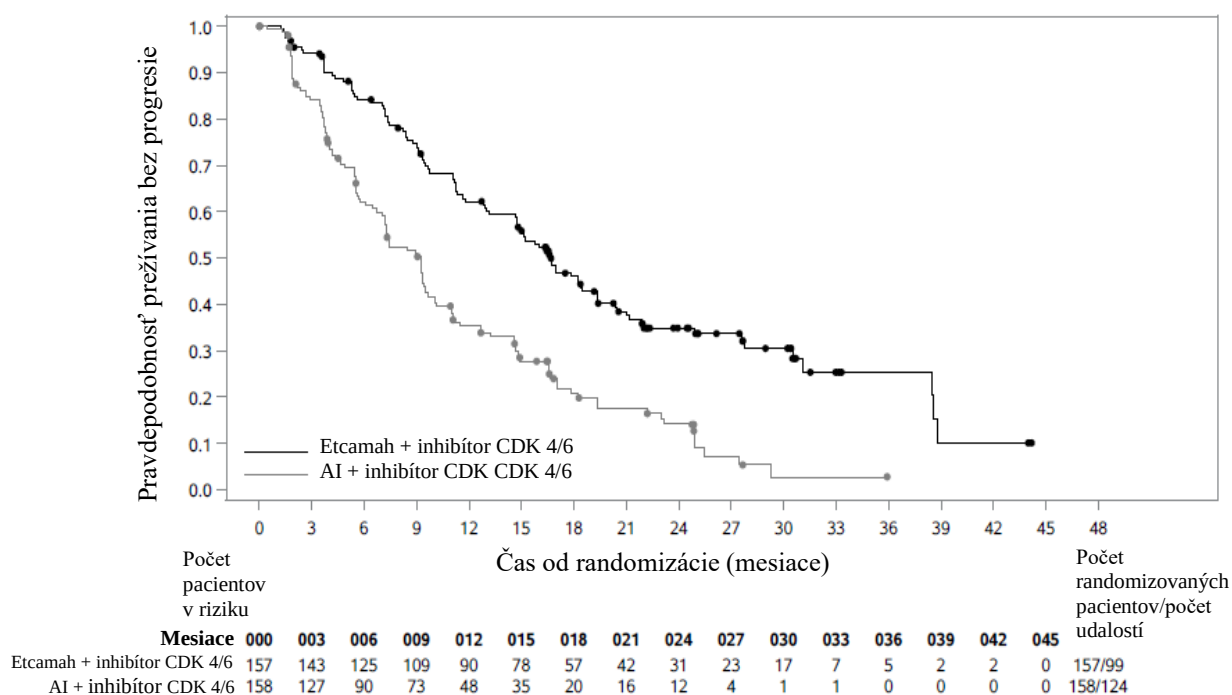
a. Zahŕňa prípady progresie, ku ktorým došlo v priebehu 2 návštev od posledného hodnotiteľného vyšetrenia.

b. Výpočet je založený na Kaplanovej-Meierovej metóde.

c. Pomer rizík < 1 v prospech liečebnej skupiny s Etcamahom v kombinácii s inhibítorom CDK4/6.

d. p-hodnota < 0,00001 sa dosiahla v čase DCO1 (28. novembra 2024).

Obrázok 1 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa hodnotenia skúšajúceho v štúdií SERENA-6



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Etcamahom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v indikácii rakovina prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre kamizestrantu boli charakterizované u zdravých pacientov a pacientov s karcinómom prsníka. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy (popPK) je farmakokinetika kamizestrantu v dávke 75 mg charakterizovaná zdanlivým plazmatickým klírensom 69,1 l/h, zdanlivým distribučným objemom (V_{ss}/F) v rovnovážnom stave 26,97 l/kg a terminálnym polčasom

približne 23 hodín. Biologická dostupnosť perorálnej dávky 75 mg kamizestrantu je 43 % a rovnovážny stav sa dosiahne do 5. dňa po podávaní jedenkrát denne.

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa kamizestrant absorbuje s mediánom maximálnych plazmatických koncentrácií dosiahnutých približne 2 až 4 hodiny po podaní.

Vplyv jedla

Po podaní s jedlom s vysokým obsahom tukov alebo po celonočnom pôste boli pozorované podobné expozície, čo potvrdzuje, že kamizestrant sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Po jedle s vysokým obsahom tukov boli geometrické priemerné pomery C_{max} a AUC (90 % IS) medzi stavom po jedle a nalačno 106,2 % (90 % IS: 94,3 %, 119,7 %) a 109,8 % (90 % IS: 104,4 %, 115,5 %), v uvedenom poradí.

Distribúcia

Na základe popPK analýzy sa kamizestrant distribuuje v tkanivách so zdanlivým periférnym distribučným objemom 8,69 l/kg. Zdanlivý distribučný objem kamizestrantu v rovnovážnom stave je 26,97 l/kg.

Väzba kamizestrantu na plazmatické proteíny je 75,3 % (24,7 % vo voľnej forme). Neexistujú žiadne dôkazy o väzbe na plazmatické proteíny závislej od koncentrácie. Pomer krv/plazma bol 0,99.

Biotransformácia

Výsledky metabolizmu zo štúdií *in vitro* na hepatocytoch naznačujú, že kamizestrant prechádza okrem priamej N-glukuronidácie aj viacerými oxidačnými reakciami a metabolizuje sa primárne prostredníctvom CYP3A4/5 a UGT1A4. Ľudské metabolity kamizestrantu boli detegované a kvantifikované vo farmakokinetických vzorkách od zdravých ženských dobrovoľníčok, ktorým bola podaná jednorazová perorálna dávka 75 mg [14C]-kamizestrantu (0,67 MBq). Hlavnými látkami súvisiacimi s liekom v krvnom obehú boli N-glukuronidový konjugát kamizestrantu, N-glukuronid kyslého metabolitu a kamizestrant, ktoré predstavovali 20,1 %, 11,2 % a 13,6 % cirkulujúcej rádioaktivity v plazme. Ďalších osem menej významných metabolitov v plazme, pričom každý z nich mal relatívny podiel nižší ako 10 % z celkového množstva látok súvisiacich s liekom v plazme, boli buď oxidačné metabolity alebo glukuronidy oxidačných metabolitov. Neboli identifikované žiadne aktívne metabolity.

In vitro: Kamizestrant neinhibuje CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2E1 a je slabým ($IC_{50} > 100 \mu M$) inhibítorom UGT1A1 a UGT2B7. Kamizestrant nespôsobuje časovo závislú inhibíciu CYP1A2, CYP2D6 a CYP3A4/5. Kamizestrant má nízky potenciál vyvolať indukciu CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4/5. Pokiaľ ide o transportéry liekov, kamizestrant neinhibuje OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 a MATE2K a nie je substrátom BCRP, OATP1B1 ani OATP1B3.

Eliminácia

Po jednorazovom perorálnom podaní 75 mg [14C]-kamizestrantu sa v moči a stolici zistilo v priemere 82 % podanej rádioaktivity. Priemerná celková rádioaktivita (65,1 %) bola zistená v stolici, čo naznačuje, že vylučovanie stolicou bolo hlavnou cestou eliminácie po perorálnom podaní; z moču bolo zistených 16,8 % celkovej rádioaktivity.

Linearita/nelinearita

AUC a C_{max} kamizestrantu vykazovali nárast väčší ako úmerný dávke v rozmedzí dávok od 25 do 450 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Vplyv veku, pohlavia, rasy a hmotnosti

Na základe popPK analýz ($n = 756$) sa nezistili žiadne klinicky významné vzťahy medzi modelovo predpokladanou expozíciou v rovnovážnom stave, plochou pod krivkou v rovnovážnom stave (AUC_{ss}) a nasledujúcimi kovariátmi: východiskový medián veku 61 rokov (29 až 89 rokov) a rasové skupiny. Analýza popPK ukázala, že východiskový medián telesnej hmotnosti bol 69,9 kg (34,2 až 150 kg) a ovplyvňoval zdanlivý distribučný objem (V_2/F), toto zistenie však nebolo klinicky významné; nemalo to významný vplyv na zdanlivý celkový telesný klírens (CL/F) ani na AUC_{ss} . Na základe veku, pohlavia, rasy alebo telesnej hmotnosti nie je potrebné upravovať dávkovanie kamizestrantu.

Porucha funkcie obličiek

V popPK analýze sa použil kontinuálny klírens kreatinínu. Východiskový klírens kreatinínu (CrCL) sa vypočítal pomocou Cockcroft-Gaultovej rovnice na vyhodnotenie vplyvu renálnej funkcie na FK kamizestrantu; medián CrCL bol 86,2 ml/min (rozsah 22,8–303 ml/min). Analýza nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv miernej a stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek na začiatku štúdie na FK kamizestrantu, čo naznačuje, že u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Do klinických štúdií s kamizestrantom bol zaradený len obmedzený počet pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a neboli zaradení žiadni pacienti na dialýze ani pacienti s CrCL < 15 ml/min. Preto vhodná dávka kamizestrantu pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a pacientov na dialýze nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetickej štúdie u pacientov po podaní jednorazovej dávky 75 mg bola geometrická priemerná hodnota expozície kamizestrantu C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ u pacientov so stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene 2,4-krát, resp. 2,7-krát vyššia (v uvedenom poradí) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Geometrická priemerná hodnota expozície kamizestrantu C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ u pacientov s ťažkou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene bola 3,1-krát, resp. 3,8-krát vyššia v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

Expozícia kamizestrantu je vyššia ako proporcionálna k dávke a zvyšuje sa s časom až do dosiahnutia rovnovážneho stavu. Zvýšenie expozície kamizestrantu od jednorazovej dávky po dosiahnutie rovnovážneho stavu nie je známe u pacientov s poruchou funkcie pečene (podľa Childa-Pugha). Modelovanie pomocou metódy popPK nepreukázalo, že mierna porucha funkcie pečene (NCI) je významným kovariátom expozície kamizestrantu. Ako preventívne opatrenie sa kamizestrant nemá podávať pacientom so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene. Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene môžu kamizestrant užívať.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinická toxicita/toxicita po opakovanom podávaní

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u myší, potkanov a psov bol reprodukčný trakt identifikovaný ako cieľový orgán s histopatologickými nálezmi, ktoré sa vyskytovali pri expozíciách výrazne nižších (samice) alebo dvojnásobných (samce) v porovnaní s expozíciou u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD). Súvisiace nálezy sa vyskytli v nadobličkách (potkany a myši) a hypofýzách (myši). Nálezy boli hormonálne podmienené, založené na farmakologickom účinku kamizestrantu, a preto nie sú relevantné pre ženy po menopauze alebo ženy v predmenopauze či perimenopauze, ani pre mužov, ktorým bol podaný agonista LHRH. Nálezy v mužskom reprodukčnom trakte s klinickou relevanciou sú opísané v časti o fertilitu.

U potkanov a/alebo myší sa zaznamenala agregácia makrofágov (pľúca, slezina, týmus a mezenterické lymfatické uzliny) a vakuolizácia (žľčový epitel pečene). Toto bolo potvrdené ako fosfolipidóza

v pľúcach potkanov, ktorá bola reverzibilná po 1 mesiaci podávania, ale bola považovaná za nežiaduci účinok u samíc potkanov v 6-mesačnej štúdii pri celkovej plazmatickej expozícii (AUC) približne 60-násobne vyššej ako expozícia u ľudí pri MRHD.

V mechanistických štúdiách spôsobil kamizestrant dysfunkciu tyčinkových bipolárnych buniek v sietnici potkanov pri klinicky relevantných expozíciách (približne 5-násobok expozície u ľudí pri MRHD). Účinky na sietnicu u potkanov boli reverzibilné a sú v súlade s prechodnými poruchami videnia pozorovanými u ľudí.

Kardiovaskulárne účinky sa pozorovali u viacerých druhov (t.j. psov a potkanov) a boli potvrdené mechanistickými štúdiami. U zvierat sa pozorovalo zníženie srdcovej frekvencie súvisiace so zníženou aktivitou kardiostimulátora v sinoatriálnom uzle prostredníctvom HCN4 iónových kanálov, čo sa potvrdilo aj v klinickej praxi (pozri časť 4.4). U psov a potkanov zahŕňali ďalšie kardiovaskulárne funkčné účinky s oneskoreným nástupom dávkovo a časovo závislé zníženie diastolického krvného tlaku, QA intervalu a PR intervalu, spolu so zvýšením pulzného tlaku, QT/QTc intervalov a parametrov ľavej komory (dP/dt+ a dP/dt-). Pri hodnotení u psov predĺženie QTc intervalu pretrvávalo minimálne 3 dni až 4 týždne. Predĺženie QTc intervalu nemalo známy mechanizmus, bolo nezávislé od srdcovej frekvencie a nesúvisiace s inhibíciou hERG a pozorovalo sa pri maximálnych koncentráciách vo voľnej forme v plazme ≥ 4 -násobne vyšších ako pri MRHD u ľudí. Dodatočné predčasné atriálne komplexy (*additional atrial premature complexes*, APC) sa pozorovali u jedného psa v telemetrickom a jedného v toxikologickom skúšaní pri maximálnych voľných plazmatických hladinách 12-násobne, resp. 33-násobne vyšších (v uvedenom poradí) ako MRHD u ľudí. Kardiomyopatia sa pozorovala u samíc potkanov po 6 mesiacoch podávania pri celkovej plazmatickej expozícii ≥ 11 -násobne vyššej ako AUC expozícia u ľudí pri MRHD.

U psov viedlo kombinované podávanie kamizestrantu s atropínom k významnému zvýšeniu plazmatickej a mozgovej expozície atropínu, čo sa považuje za dôsledok inhibície metabolizmu atropínu, a preto je pravdepodobne špecifické pre psov.

Mutagenita a karcinogenita

Kamizestrant bol negatívny v *in vitro* Amesovom a mikronukleárnom teste a v *in vivo* mikronukleárnej štúdii. Nálezy vo vaječníkoch v štúdiách s chronickými opakovanými dávkami zahŕňali hyperpláziu pri celkovej plazmatickej expozícii (AUC) ≥ 2 -násobnej (granulózové bunky potkanov) a 52-násobnej (stroma pohlavného povrazca psa) v porovnaní s expozíciou u ľudí pri MRHD a benígne nádory granulóznych buniek pri celkovej plazmatickej expozícii (AUC) približne 60-násobnej (potkany) a 3,5-násobnej (psy) v porovnaní s expozíciou u ľudí pri MRHD. Adenóm intersticiálnych (Leydigových) buniek sa pozoroval v semenníku jedného psa pri 13-násobnej expozícii u ľudí pri MRHD. Nálezy sa považujú za hormonálne podmienené, na základe farmakologického účinku kamizestrantu, a preto nie sú relevantné pre ženy po menopauze ani pre ženy v predmenopauze alebo v perimenopauze, ani pre mužov, ktorým sa podáva agonista LHRH.

Reprodukčná toxicita

Embryofetálna/vývojová toxicita

Podávanie kamizestrantu v rámci modifikovanej štúdie embryofetálneho vývoja u potkanov viedlo k úplnej absencii implantácie u samíc, ak sa podávanie v dávke 0,1 mg/kg/deň začalo pred implantáciou. Keď bolo podávanie obmedzené na fázu organogenézy, kamizestrant nemal žiadny vplyv na prežívanie alebo vývoj embryí a plodov, ale pri podávaní od implantácie cez pôrod až po laktáciu viedol kamizestrant k predĺženiu tehotenstva, dystokii, zhoršenému prežívaniu a rastu potomstva. Maternálne expozície v tejto štúdii boli oveľa nižšie ako expozície ľudí pri MRHD.

Plodnosť

V štúdii plodnosti u samíc potkanov mal kamizestrant negatívny vplyv na estrálne cykly, párenie, plodnosť a prežívanie raných embryí, čo sa po 1 mesiaci bez podávania dávky úplne zvrátilo. Účinky boli pozorované pri maternálnych expozíciách nižších ako expozícia u ľudí pri MRHD.

U samcov potkanov a psov bola zreteľná atrofia prostaty, semenných vačkov a semenotvorných kanálikov, dilatácia tubulov semenníkov a zmeny v nadsemenníkoch (znížený počet spermií u potkanov a bunkového detritu u psov) už pri najnižšej dávke v chronických štúdiách pri expozíciách ≥ 2 -násobok (potkan) alebo $\geq 3,5$ -násobok (pes) expozície u ľudí pri MRHD a boli považované za klinicky relevantné. U samcov potkanov po 9 týždňoch podávania sa zaznamenal nižší počet spermatíd/spermií, vyšší percentuálny podiel abnormalít spermií, nižšia pohyblivosť spermií a nižšia miera párenia a gravidity, čo naznačuje vplyv na mužskú plodnosť. Účinky sa pozorovali pri celkovej plazmatickej expozícii (AUC) ≥ 2 -násobnej v porovnaní s klinickou dávkou 75 mg, ale úroveň bez účinku nebola stanovená. V tejto štúdii sa pozorovala chýbajúca implantácia a zníženie počtu živých plodov u samíc, ktorým nebola podaná dávka, spárovaných so samcami, ktorým bola podaná dávka, čo naznačuje reprodukčnú toxicitu sprostredkovanú samcami pri celkovej plazmatickej expozícii (AUC) 27-násobne vyššej ako expozícia u ľudí pri MRHD. Reverzibilita zistení týkajúcich sa mužskej plodnosti sa nehodnotila.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická (typ 102)
hydrogenfosforečnan vápenatý
karboxymetylškrob A, sodná soľ
stearát horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastenec
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Perforované blistre (hliník/hliník) s jednotlivými dávkami obsahujúce 28x1 filmom obalenú tabletu. 2 blistre, pričom každý obsahuje 14 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2046/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti po registrácii (PAES): Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky finálnej analýzy OS zo štúdie SERENA-6, randomizovanej dvojito zaslepenej štúdie fázy III s cieľom podrobnejšie charakterizovať dlhodobú účinnosť kamizestrantu v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 (palbociklib, ribociklib alebo abemaciclib) pri liečbe dospelých pacientov s ER-pozitívnym, HER2-negatívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zistení mutácie génu <i>ESR1</i> a bez progresie ochorenia počas endokrinnnej liečby prvej línie v kombinácii s inhibítorom CDK4/6.	31. december 2028

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

ETCAMAH 75 mg filmom obalené tablety
kamizestrant

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg kamizestrantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
28 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2046/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

etcamah 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

ETCAMA 75 mg tablety
kamizestrant

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

AstraZeneca

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Etcamah 75 mg filmom obalené tablety kamizestrant

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Etcamah a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Etcamah
3. Ako užívať Etcamah
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Etcamah
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Etcamah a na čo sa používa

Čo je Etcamah

Etcamah obsahuje liečivo kamizestrant. Kamizestrant patrí do skupiny liekov nazývaných perorálne selektívne degradátory estrogénových receptorov (*selective oestrogen receptor degrader*, SERD) a antagonisty estrogénových receptorov (ER).

Na čo sa Etcamah používa

Etcamah je liek na liečbu rakoviny určený pre dospelých. Používa sa v kombinácii s iným liekom na liečbu rakoviny známym ako inhibítor CDK4/6 (palbociklib, ribociklib alebo abemaciclib) na liečbu rakoviny prsníka, ktorá sa rozšírila do okolia (lokálne pokročilá) alebo do iných častí tela (metastatická). Je dôležité, aby ste si prečítali aj písomnú informáciu pre používateľa týchto ďalších liekov. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, poraďte sa so svojim lekárom.

Etcamah sa môže používať len vtedy, ak majú rakovinové bunky na svojom povrchu receptory (cieľové miesta), ktoré sa nazývajú pozitívne estrogénové receptory (ER-pozitívne) a nemajú veľké množstvo receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor nazývaný HER2 (HER2-negatívne). Rakovinové bunky musia mať tiež preukázanú zmenu (mutáciu) v géne nazývanom „ESR1“, ktorá bola zistená počas antihormonálnej liečby spolu s inhibítorom CDK4/6 ako prvej liečby rakoviny, bez zhoršenia ochorenia počas tejto liečby. Váš lekár tiež vykoná test, aby sa uistil, že Etcamah je pre vás vhodný.

Ak sa Etcamah používa u žien, ktoré ešte nedosiahli menopauzu (predmenopauzálna alebo perimenopauzálna), a u mužov, má sa podávať spolu s agonistom alebo antagonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) (lieky, ktoré znižujú hladiny hormónov v krvi, ako sú estrogén, progesterón a testosterón).

Ako Etcamah účinkuje

Liečivo Etcamahu, kamizestrant, pôsobí tak, že priamo blokuje a ničí estrogénové receptory nachádzajúce sa v rakovine prsníka. Estrogénové receptory sú bielkoviny, ktoré môžu pomáhať pri raste a množení buniek rakoviny prsníka. Blokováním a ničením estrogénových receptorov nachádzajúcich sa v rakovine prsníka môže Etcamah spomaliť rast a šírenie rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Etcamah

Neužívajte Etcamah

- ak dojčíte.
- ak ste alergický na kamizestrant alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Etcamah, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte zníženú srdcovú frekvenciu.
- ak máte akékoľvek problémy s pečťou.

Deti a dospelávajúci

Tento liek nepodávajú deťom ani dospelávajúcim mladším ako 18 rokov. Je to preto, že v tejto vekovej skupine nie je známa účinnosť Etcamahu ani jeho bezpečnosť.

Iné lieky a Etcamah

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Etcamah môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých iných liekov. Taktiež niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob účinku Etcamahu.

- Nasledujúce lieky môžu znížiť účinnosť Etcamahu tým, že znižujú jeho koncentráciu v krvi:
 - karbamazepín (používa sa na liečbu záchvatov)
 - ľubovník bodkovaný (rastlinný liek používaný na liečbu depresie)
 - rifampicín (používa sa na liečbu niektorých infekcií)
- Fenobarbital (používa sa na liečbu záchvatov) a iné známe stredne silné induktory CYP3A4/5 môžu znížiť účinnosť Etcamahu a majú sa používať s opatrnosťou. Ak je to možné, váš lekár môže zvážiť alternatívne lieky.
- Etcamah môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov niektorých iných liekov tým, že zvyšuje ich hladinu v krvi. Patria medzi ne:
 - omeprazol, pantoprazol (používané na liečbu ochorení spôsobených nadbytkom žalúdočnej kyseliny)
 - warfarín (používa sa na liečbu krvných zrazenín)
 - fenytoín (používa sa na liečbu záchvatov)

Ak užívate niektorý z týchto liekov, váš lekár preruší liečbu najmenej 2 týždne pred podaním prvej dávky Etcamahu a obnoví ju najsôr 2 týždne po podaní poslednej dávky Etcamahu.

- Lanzoprazol (používa sa na liečbu ochorení spôsobených nadbytkom žalúdočnej kyseliny) a iné známe stredne citlivé substráty CYP2C9 a/alebo CYP2C19 – môžu sa používať s opatrnosťou. Ak je to možné, váš lekár môže zvážiť alternatívne lieky.
- Lieky známe ako citlivé substráty CYP3A4/5, napríklad:
 - midazolam (používa sa na spanie a/alebo zmiernenie úzkosti) a simvastatín (používa sa na zníženie cholesterolu) – majú sa používať s opatrnosťou.
 - alfentanil a fentanyl (lieky používané na zmiernenie bolesti) – môžu vyžadovať úpravu dávky a váš lekár môže dôsledne sledovať ich používanie kvôli možným nežiaducim reakciám.
- Užívanie Etcamahu spolu s niektorými liekmi môže zvýšiť riziko zmeny srdcového rytmu, čo môže viesť k nezvyčajnej elektrickej aktivite srdca (predĺženie QT intervalu) a *torsades de pointes* (nezvyčajná elektrická aktivita srdca so život ohrozujúcou poruchou rytmu). Patria sem:
 - ciprofloxacín, levofloxacín (používajú sa na liečbu bakteriálnej infekcie)

- ondansetrón (používa sa na liečbu nevoľnosti a vracania)
- escitalopram, venlafaxín (používajú sa na liečbu depresie)
- flukonazol (používa sa na liečbu plesňovej infekcie)
- **ribociklib** (používa sa pri rakovine prsníka v kombinácii s Etcamahom)

Ribociklib – užívanie Etcamahu spolu s ribociklibom sa skúmalo. Váš lekár vás bude počas liečby týmito liekmi sledovať a v prípade potreby vám môže upraviť dávky. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii ribociklibu.

Čo potrebujete vedieť o sledovaní pri liečbe Etcamahom a inhibítormi CDK4/6

Pred začatím liečby Etcamahom a inhibítorom CDK4/6, ako aj po jej začatí, vám lekár skontroluje srdce pomocou EKG a vykoná krvné vyšetrenia, vrátane kontroly hladín elektrolytov v krvi, ak to bude potrebné. Počas liečby vás bude lekár podľa potreby naďalej sledovať a bude postupovať podľa pokynov pre inhibítor CDK4/6, ktorý užívate. Ak dôjde k zmenám srdcového rytmu, môžu byť potrebné častejšie kontroly EKG.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov

Pacientky

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas užívania Etcamahu a minimálne 4 týždne po užití poslednej dávky používať účinnú antikoncepčnú metódu. Nepoužívajte antikoncepčné tabletky. Zvoľte si nehormonálnu metódu, napríklad medené vnútromaternicové teliesko. O vhodných metódach antikoncepcie sa porozprávajte so svojím lekárom.

Pacienti – muži:

- Počas užívania Etcamahu a minimálne 1 týždeň po užití poslednej dávky musíte pri pohlavnom styku s partnerkou používať kondóm, aj keď je tehotná.
- Vaša partnerka musí tiež používať antikoncepciu, napríklad antikoncepčné tabletky.
- Ak vaša partnerka otehotnie, musíte to oznámiť svojmu lekárovi.

Tehotenstvo

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Je to preto, že Etcamah môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Ak počas liečby otehotníte, ihneď to oznámte svojmu lekárovi. Váš lekár s vami rozhodne, či máte pokračovať v užívaní Etcamahu.
- Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. Ak ste schopná otehotnieť, musíte používať účinnú antikoncepciu. Pozrite si časť „Antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov“ vyššie.
- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, váš lekár vás požiada, aby ste pred začatím liečby podstúpili tehotenský test na kontrolu, či už nie ste tehotná. Možno budete musieť podstúpiť pravidelné tehotenské testy aj počas užívania Etcamahu.

Dojčenie

Pred užívaním Etcamahu informujte svojho lekára, ak dojčíte. Nie je známe, či sa liek vylučuje do materského mlieka. Pre bezpečnosť vášho dieťaťa a nesmiete dojčiť počas liečby Etcamahom a 4 týždne po užití poslednej dávky.

Plodnosť

Etcamah môže znížiť plodnosť u mužov a žien. Ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Etcamah užívaný spolu s inhibítorom CDK4/6 môže spôsobiť únavu alebo závrat, čo môže mierne ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Samotný Etcamah môže niekedy spôsobiť krátkodobé zmeny v periférnom videní (na okraji zorného poľa), napríklad videnie zábleskov

svetla. Tieto zmeny sú zvyčajne mierne a obvykle neovplyvňujú vedenie vozidiel. Ak sa vyskytnú, buďte opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu nástrojov alebo strojov.

Etcamah obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Etcamah

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár – ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Etcamah je dostupný vo forme filmom obalených tabliet, ktoré sa užívajú ústami.
- Odporúčaná dávka Etcamahu je jedna 75 mg filmom obalená tableta užívaná raz denne, vždy v rovnakom čase.
- Tabletú prehltnite celú a zapite vodou. Tabletú nežujte, nedrhte, nerozpúšťajte ani nedeľte.
- Etcamah sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Ak vraciate, neužívajte dávku navyše. Užite ďalšiu dávku Etcamahu v obvyklom čase.
- Liečba má pokračovať tak dlho, kým je pre vás prospešná alebo kým sú vedľajšie účinky zvládnuteľné.

Ak užijete viac Etcamahu, ako máte

Ak ste užili viac Etcamahu, ako ste mali, kontaktujte svojho lekára. Vezmite si so sebou tablety a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť Etcamah

Ak ste zabudli užiť dávku, môžete ju užiť do 6 hodín od času, keď ju zvyčajne užívate. Ak uplynulo viac ako 6 hodín od času, keď zvyčajne užívate dávku, zabudnutú dávku vynechajte a užite nasledujúcu dávku Etcamahu v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Etcamah

Neprestaňte užívať Etcamah, pokiaľ vám to neodporučí lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, vrátane tých, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Ak sa u vás počas liečby vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi:

horúčka, potenie alebo zimnica, kašeľ, príznaky podobné chrípke, pokles hmotnosti, dýchavičnosť, bolesť brucha a hnačka, teplé alebo bolestivé miesta na tele alebo pocit veľkej únavy (prejavy infekcie) (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb).

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- nízka hladina neutrofilov, typu bielych krviniek (neutropénia)
- nízka hladina bielych krviniek (leukopénia)
- nízka hladina krvných doštičiek, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi (trombocytopénia)

- nízka hladina červených krviniek (anémia)
- závrat
- bolesť hlavy
- poruchy videnia
- suché oči
- pomalý srdcový tep (bradykardia)
- kašeľ
- hnačka
- nevoľnosť (nauzea)
- vracanie
- bolesť chrbta
- únava (vyčerpanosť)
- slabosť (asténia)

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- nízke hladiny lymfocytov, typu bielych krviniek (lymfopénia)
- strata chuti do jedla
- znížená hladina draslíka v krvi, čo môže viesť k poruchám srdcového rytmu (hypokaliémia)
- znížená hladina fosfátov v krvi (hypofosfatémia)
- znížená hladina vápnika v krvi, čo môže niekedy viesť ku kŕčom (hypokalciémia)
- nezvyčajná chuť v ústach (dysgeúzia)
- mdloba (synkopa)
- krvná zrazenina v hlbokoj žile, zvyčajne v nohe (hlboká žilová trombóza)
- dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním (dyspnoe)
- zápcha
- bolesť brucha
- vredy v ústach alebo vredy so zápalom ďasien (stomatitída)
- svrbenie (pruritus)
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- zvýšené hladiny pečeneových enzýmov, čo môže byť príznakom problémov s pečeňou
- zvýšené hladiny kreatinínu v krvi (látky, ktorá vzniká pri rozpade svalov), čo môže byť príznakom problémov s obličkami
- nezvyčajná elektrická aktivita srdca, ktorá ovplyvňuje srdcový rytmus (predĺženie QTc)

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- nízke hladiny bielych krviniek s horúčkou spôsobené infekciou (febrilná neutropénia)
- závažné poruchy srdcového rytmu (*torsades de pointes*), ktoré môžu spôsobiť závraty, mdloby alebo kolaps
- upchatie krvnej cievy zrazeninou (embólia)
- zrazenina v krvnej cieve pľúc, ktorá môže spôsobiť bolesť na hrudníku, dýchavičnosť a mdlobu (pľúcna embólia)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Etcamah

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nepoužívajte Etcamah, ak spozorujete, že balenie alebo obal vykazuje známky poškodenia alebo manipulácie, alebo ak sú tablety polámané, prasknuté alebo inak poškodené.

Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Etcamah obsahuje

- Liečivo je kamizestrant. Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg kamizestrantu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (typ 102); hydrogenfosforečnan vápenatý; sodná soľ karboxymetylškrobu A a stearát horečnatý (pozri časť 2 „Etcamah obsahuje sodík“).
Obal tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350, mastenec, červený oxid železitý (E 172), žltý oxid železitý (E 172) a čierny oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Etcamah a obsah balenia

Etcamah 75 mg filmom obalené tablety (tablety) sú béžové, okrúhle, obojstranne vypuklé, filmom obalené tablety s vyrazeným nápisom „CM“ nad číslom „75“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Približný priemer: 9 mm.

Etcamah sa dodáva v perforovaných blistroch (hliník/hliník) s jednotlivými dávkami obsahujúcich 28x1 filmom obalenú tabletu (každé balenie obsahuje 2 blistre po 14 filmom obalených tabliet).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Malta

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>