

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Etcamah 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg kamizestranta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta bež barve z vtisnjeno oznako 'CM' nad '75' na eni strani in brez oznak na drugi strani. Približen premer: 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Etcamah je v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 (palbociklibom, ribociklibom ali abemaciclibom) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z ER-pozitivnim, HER2-negativnim, lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke po odkritju mutacije *ESR1* ter brez napredovanja bolezni med prvo linijo endokrinega zdravljenja v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 (za izbiro bolnikov na podlagi biološkega označevalca glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Pri ženskah v pre- ali peri-menopavzi in pri moških je treba kombinacijo zdravila Etcamah in zaviralca CDK4/6 uporabljati skupaj z agonistom ali antagonistom hormona, ki sprošča luteinizirajoči hormon (LHRH).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Izbira bolnikov

Bolnike z ER-pozitivnim, HER2-negativnim, lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke, ki prejemajo prvo linijo endokrinega zdravljenja, je treba za zdravljenje izbrati na podlagi prisotnosti mutacij *ESR1* v vzorcih plazme ali tumorja, odvzetih vsake 3 mesece, dokler ni mutacija *ESR1* odkrita, ocenjena pa mora biti z *in vitro* diagnostičnim (IVD) medicinskim pripomočkom z oznako CE in ustreznim namenom uporabe (glejte poglavje 5.1). Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drug validiran test.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Etcamah v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 je 75 mg enkrat na dan. Zaviralec CDK4/6 je treba ob uvedbi zdravila Etcamah nadaljevati v enakem odmerku, kot je bil uporabljen ob odkritju *ESR1m*.

Za informacije o priporočenem odmerjanju glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) zaviralca CDK4/6 ali agonista ali antagonist LHRH. V primeru trajne ukinitve zaviralca CDK4/6 je treba ukiniti tudi zdravilo Etcamah.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Etcamah je treba nadaljevati, dokler je opažena klinična korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Etcamah, ga lahko vzame nemudoma v 6 urah od časa, ko ga vzame po navadi. Če je minilo že več kot 6 ur, mora odmerek za tisti dan izpustiti. Naslednji odmerek zdravila Etcamah mora vzeti ob običajnem času.

Bruhanje

Če bolnik bruha, naj ne vzame dodatnega odmerka. Naslednji odmerek zdravila Etcamah naj vzame ob običajnem času.

Spremljanje v primeru uporabe zdravila Etcamah v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6

V primeru uporabe zdravila Etcamah v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 se mora pred uvedbo zdravljenja opraviti EKG, približno na 8. in 15. dan prvega cikla, potem pa kot je klinično indicirano. Nato je treba spremljanje med kombiniranim zdravljenjem izvajati v skladu s priporočili v SmPC sočasno uporabljenega zaviralca CDK4/6. Če se QTc med zdravljenjem podaljša, so priporočljive pogostejše kontrole EKG.

Poleg tega se sme zdravljenje s kombinacijo zdravila Etcamah in ribocikliba uvesti le bolnikom z vrednostjo QTcF manj kot 450 ms, analizo elektrolitov pa je treba opraviti pred uvedbo kombiniranega zdravljenja, na 15. dan zdravljenja in kot je klinično indicirano. Za smernice glede prilagoditve odmerka in druge pomembne informacije o varnosti glejte SmPC ribocikliba.

Prilagoditve odmerka

Zdravljenje z zdravilom Etcamah je mogoče začasno prekiniti in/ali ga ukiniti, da bi obvladali neželene učinke, in sicer v skladu s smernicami za prilagoditev odmerka, navedenimi v preglednici 1.

Preglednica 1 Priporočene prilagoditve odmerka zdravila Etcamah

Toksičnost po NCI CTCAE (v5.0)	Ukrepanje
Bradikardija^a simptomatska, ≥ 2 . stopnje po CTCAE	Začasno prekinite uporabo zdravila Etcamah, medtem ko poteka ovrednotenje sočasno uporabljenih zdravil, ki lahko povzročajo bradikardijo. Če se izkaže, da k bradikardiji ne prispeva nobeno od sočasnih zdravil, naj prekinitev uporabe zdravila Etcamah traja, dokler simptomi bradikardije ne minejo. Če se izkaže, da k bradikardiji prispeva katero od sočasnih zdravil, je treba to zdravilo ali prenehati uporabljati ali prilagoditi njegov odmerek, dokler simptomi bradikardije ne minejo, potem pa znova uvesti zdravilo Etcamah. Po ponovni uvedbi zdravila Etcamah srčno frekvenco znova ocenite na naslednjem kliničnem obisku ali kot je klinično indicirano. V primeru persistentne simptomatske bradikardije trajno ukinite zdravilo Etcamah.

Toksičnost po NCI CTCAE (v5.0)	Ukrepanje
Učinki na vid ^b ≥ 2. stopnje po CTCAE/omejujejo instrumentalna vsakodnevna opravila	Če simptomi, ki prizadenejo vid, napredujejo, vztrajajo ali motijo instrumentalna vsakodnevna opravila, bolnika napotite k oftalmologu. Odločitev o prekinitvi zdravljenja mora temeljiti na klinični oceni.
Neželeni učinki 3. stopnje ali več, ki so ocenjeni kot vzročno povezani z zdravilom Etcamah	Prekinite zdravilo Etcamah do izboljšanja na 2. stopnjo ali manj po CTCAE, nato ga znova začnite uporabljati. V primeru ponovnih ND 3. stopnje ali več trajno prenehajte zdravljenje z zdravilom Etcamah.

ND = neželen dogodek, CTCAE = terminološka merila (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), NCI = *National Cancer Institute*.

a. Bradikardija vključuje bradikardijo in sinusno bradikardijo.

b. Med učinke na vid so vključeni fotopsija, zamegljen vid, okvara vida, diplopija in fotofobija iz organskega sistema Očesne bolezni po MedDRA ter vizualna perseveracija iz organskega sistema Bolezni živčevja po MedDRA.

Pri sočasni uporabi kamizestranta in abemacicliba ali palbocicliba niso opažali klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Če je bil kamizestrant v odmerku 75 mg uporabljen v kombinaciji z ribociklibom, se je izpostavljenost kamizestrantu povečala na podobno raven, kot je dosežena z odmerkom 150 mg v monoterapiji (glejte poglavje 4.9).

Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka kamizestranta ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka kamizestranta ni treba prilagoditi. Zdravilo Etcamah ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter (po merilih NCI) odmerka kamizestranta ni treba prilagoditi. Iz previdnostnih razlogov se je treba uporabi kamizestranta pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter izogibati. Bolniki z blago okvaro jeter lahko jemljejo kamizestrant (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost kamizestranta pri otrocih, starih od 0 do 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tableto je treba zaužiti celo z vodo. Vzame se jo lahko s hrano ali brez nje, vsak dan ob približno istem času. Zdravila Etcamah se ne sme zaužiti, če je tableta zlomljena, zdrobljena ali kako drugače poškodovana. Tablet se ne sme žvečiti, drobiti, raztapljati ali deliti, kajti ti načini v kliničnih študijah niso bili raziskani.

4.3 Kontraindikacije

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bradikardija v primeru kombinirane uporabe z zdravili, za katera je znano, da povečujejo tveganje za podaljšanje intervala QTc

Pri kombiniranem zdravljenju s kamizestrantom in zaviralcem CDK4/6 so poročali o bradikardiji in podaljšanju intervala QTc (glejte poglavje 4.8). Pri bolniku z bradikardijo in podaljšanjem intervala QTc je bil med zdravljenjem s kamizestrantom v kombinaciji z ribociklibom opažen primer *Torsades de Pointes* brez smrtnega izida. Bradikardija lahko v primeru podaljšanja intervala QTc poveča tveganje za motnje srčnega ritma. Zato je pri uporabi kamizestranta skupaj z zdravili, za katera je znano, da povzročajo podaljšanje intervala QTc, npr. ribociklib, potrebna previdnost. Glejte priporočila za spremljanje (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Kamizestrant se presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je pričakovati večjo izpostavljenost kamizestrantu. Zaradi previdnosti se je treba pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter izogibati uporabi kamizestranta. Bolniki z blago okvaro jeter lahko jemljejo kamizestrant. Bolnikom z blago okvaro jeter (po merilih NCI) odmerka kamizestranta ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kamizestrant je reverzibilni zaviralec CYP3A4/5 in CYP2B6 ter zavira delovanje prenašalcev zdravila P-gp, BCRP in OATP1B1. Kamizestrant je močan, časovno odvisen ireverzibilen zaviralec CYP2C9 in CYP2C19. Kamizestrant je substrat za CYP3A4/5 in P-gp.

Vpliv drugih zdravil na kamizestrant

Induktorji CYP3A4/5

Pričakovano je, da se izpostavljenost kamizestrantu zmanjša, če je uporabljen z zmernimi in močnimi induktorji CYP3A4/5. Klinično je enkratni peroralni odmerek 75 mg kamizestranta, ki je bil sočasno dan z večkratnimi odmerki karbamazepina, močnega induktorja CYP3A4/5, povzročil geometrijsko srednje razmerje C_{max} 0,41 [90 % IZ: 0,37; 0,46] in AUC 0,29 [90 % IZ: 0,28; 0,32] za kamizestrant. Sočasni uporabi kamizestranta in močnih induktorjev CYP3A4/5 (med drugim: karbamazepina, fenitoina, rifampicina in šentjanževke) se je treba izogibati. Razmisliti je treba o drugem zdravilu, ki ne inducira CYP3A4/5 ali ga inducira le malo.

V primeru sočasne uporabe kamizestranta v kombinaciji z ribociklibom in zmernim induktorjem CYP3A4/5 (med drugim z bosentanom, nafcilinom, modafinilom in fenobarbitalom) odmerka kamizestranta ni treba prilagoditi. Pri sočasni uporabi kamizestranta v kombinaciji z abemaciklibom ali palbociklibom se je treba uporabi takšnih zmernih induktorjev CYP3A4/5 izogniti s prehodom na neko drugo sočasno zdravilo (glejte poglavje 5.2).

Zaviralci CYP3A4/5

V klinični študiji je sočasno jemanje itrakonazola, močnega zaviralca CYP3A4/5, povečalo geometrijsko sredino C_{max} za 1,37-krat in AUC_{inf} za 1,90-krat. Pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4/5 se je treba izogibati uporabi kamizestranta v kombinaciji z ribociklibom. Poleg tega je potrebna previdnost v primeru uporabe kamizestranta in ribocikliba v kombinaciji s šibkimi (npr. klorzoksazon in fosaprepitant) in zmernimi (npr. aprepitant in diltiazem) zaviralci CYP3A4/5.

Vpliv kamizestranta na druga zdravila

Substrati CYP2C9 in CYP2C19

Podatki iz študij *in vitro* in statičnega modeliranja na podlagi bioloških mehanizmov kažejo, da je kamizestrant močan, ireverzibilen in časovno odvisen zaviralec CYP2C9 in CYP2C19. To pomeni, da je zavrtje ireverzibilno in je za ponovno vzpostavitev delovanja potrebna nova sinteza encimov. Zato je pričakovano, da kamizestrant poveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati CYP2C9 in/ali CYP2C19. Kliničnih podatkov *in vivo* ni na voljo. Zdravila, ki so občutljivi substrati CYP2C9 in/ali CYP2C19 (med drugim klobazam, omeprazol, pantoprazol in progvanil) ali njuni substrati z ozkim terapevtskim indeksom (med drugim fenitoin in varfarin), je treba prenehati uporabljati vsaj 2 tedna pred prvim odmerkom zdravila Etcamah in se jih ne sme uporabljati vsaj še 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila Etcamah.

Kamizestrant in zmerno občutljive substrate CYP2C9 (med drugim fluriprofen, siponimod in glibenklamid) in/ali CYP2C19 (med drugim esomeprazol, vorikonazol in lansoprazol) se lahko uporablja sočasno, vendar je potrebna previdnost. Kadar je mogoče, je treba razmisliti o uporabi drugih zdravil.

Substrati CYP3A4/5

V klinični študiji je sočasno jemanje kamizestranta povečalo geometrijsko sredino C_{max} in AUC midazolama, občutljivega substrata CYP3A4/5, in sicer C_{max} za 1,50-krat in AUC za 1,99-krat; zato je kamizestrant šibek zaviralec CYP3A4/5. Kamizestrant je treba uporabljati previdno v primeru sočasne uporabe z občutljivimi substrati CYP3A4/5 (med drugim z budezonidom, buspironom, dronedaronom, ivabradinom, lurasidonom, midazolamom, kvetiapiinom, sildenafilom in simvastatinom). Substrati CYP3A4/5 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil in fentanil) lahko zahtevajo prilagoditev odmerka in potrebno je natančno spremljanje.

Za OATP1B1 občutljivi substrati

In vitro podatki kažejo, da kamizestrant zavira OATP1B1. Zato lahko kamizestrant poveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati OATP1B1, med drugim glibenklamidu in lovastatinu. Kliničnih podatkov *in vivo* ni na voljo. Zdravilom z ozkim terapevtskim indeksom, ki so občutljivi substrati OATP1B1, se je treba izogibati. Zdravila, ki so občutljivi substrati OATP1B1, so dovoljena, vendar je potrebna previdnost in bolnike je treba natančno spremljati glede morebitnih interakcij med zdravili.

Za BCRP občutljivi substrati

Podatki *in vitro* kažejo, da kamizestrant zavira beljakovino BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*). Zato lahko poveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati BCRP. Kliničnih podatkov *in vivo* ni na voljo. Uporaba zdravil, ki so občutljivi substrati BCRP, npr. rosuvastatin, sulfasalazin in sofosbuvir, je dovoljena, vendar je potrebna previdnost in bolnike je treba natančno spremljati glede morebitnih interakcij med zdravili. Zdravilom z ozkim terapevtskim indeksom, ki so občutljivi substrati BCRP, se je treba izogibati.

Za P-gp občutljivi substrati

Podatki *in vitro* kažejo, da kamizestrant zavira P-glikoprotein (P-gp). Zato lahko poveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati P-gp, med drugim edoksabanu, digoksinu, feksofenadinu in dabigatran eteksilatu. Kliničnih podatkov *in vivo* ni na voljo. Zdravilom z ozkim terapevtskim indeksom, ki so občutljivi substrati P-gp, se je treba izogibati. Uporaba zdravil, ki so občutljivi substrati P-gp, je dovoljena, vendar je potrebna previdnost in bolnike je treba natančno spremljati glede morebitnih interakcij med zdravili.

Za CYP2B6 občutljivi substrati

Podatki *in vitro* kažejo, da kamizestrant zavira citokrom P450 2B6 (CYP2B6). Zato lahko kamizestrant poveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati CYP2B6. Kliničnih podatkov *in vivo* ni na voljo. Zdravilom, ki so občutljivi substrati CYP2B6, med drugim bupropion, nevirapin, ketamin in ciklofosamid, se je treba izogibati. Uporaba vseh drugih substratov CYP2B6 je dovoljena, vendar je potrebna previdnost, bolnike pa je treba pozorno spremljati zaradi morebitnih interakcij med zdravili.

Zdravila, ki podaljšajo interval QT

Kombinacija kamizestranta z ribociklibom je klinično raziskana. Pri bolniku z bradikardijo in podaljšanjem intervala QTc je bil pri zdravljenju s kamizestrantom v kombinaciji z ribociklibom opažen primer *Torsades de Pointes* brez smrtnega izida. Bolnike je priporočljivo klinično spremljati in prilagajati odmerke, kot je navedeno v odobrenem povzetku glavnih značilnosti ribocikliba. Izogibati se je treba sočasni uporabi drugih zdravil, ki podaljšajo interval QT in/ali so povezana s tveganjem za *Torsades de Pointes* (npr. ciprofloksacin, levofloksacin, ondansetron, escitalopram, venlafaksin, flukonazol, klorokin, halofantrin, klaritromicin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil in pimoziid). Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, spremljajte EKG, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Glede na mehanizem delovanja in predklinične podatke lahko kamizestrant pri uporabi med nosečnostjo škoduje plodu. Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, naj med zdravljenjem z kamizestrantom ne zanosijo. Pred začetkom zdravljenja je treba pri ženskah v rodni dobi opraviti test nosečnosti in potrditi negativen izvid; razmisliti je treba o ponovnih testiranjih med celotnim zdravljenjem.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi ter moški s partnerkami v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem s kamizestrantom in še po koncu zdravljenja z njim: ženske vsaj še 4 tedne in moški vsaj še 1 teden.

Nosečnost

Podatkov o uporabi kamizestranta pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke, med njimi smrt zarodka in distocijo (glejte poglavje 5.3). Na podlagi podatkov pri živalih in mehanizma delovanja se kamizestrant ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje s kamizestrantom.

Dojenje

Ni znano, ali se kamizestrant in njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Na podlagi podatkov pri živalih (glejte poglavje 5.3) tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Z dojenjem se mora prenehati pred začetkom zdravljenja s kamizestrantom in se ga ne sme nadaljevati vsaj 4 tedne po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Podatkov o vplivu kamizestranta na plodnost pri človeku ni. Rezultati študij na živalih so pokazali, da kamizestrant izrazito vpliva na reproduktivne organe samcev in samic pri miših, podganah in psih ter funkcionalno vpliva na plodnost samic in samcev pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Etcamah v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj kombinacija lahko povzroči utrujenost in omotico (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Etcamah lahko povzroči prehodne učinke na periferni vid, ki vključujejo predvsem fotopsijo, a to ne vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje. Vendar je bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, treba priporočiti previdnost pri vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Povzetek varnostnih značilnosti zdravila Etcamah temelji na združenih podatkih 263 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Etcamah v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 v študiji III. faze (SERENA-6) in študiji I. faze (SERENA-1).

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 15\%$) zdravila Etcamah v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 so bili nevtropenija (59,7 %), učinki na vid (40,7 %), okužbe (38,4 %), driska (21,3 %), navzea (21,3 %), anemija (21,3 %), utrujenost (20,5 %), bradikardija (19,8 %) in levkopenija (15,6 %). Med njimi so bili neželeni učinki ugotovljeni za zdravilo Etcamah, učinki na vid (40,7 %) in bradikardija (19,8 %).

Pogosti neželeni učinki 3. ali 4. stopnje ($\geq 2\%$) za zdravilo Etcamah v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 so bili nevtropenija (46,4 %), levkopenija (9,1 %), anemija (3,4 %), okužbe (3,4 %) in zvišana alanin-aminotransferaza (2,3 %).

Med pogostimi resnimi neželenimi učinki ($\geq 1\%$), o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Etcamah v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6, so bile okužbe (3,4 %) in zvišana telesna temperatura (1,1 %).

Neželena učinka, ki sta pri prejemnikih zdravila Etcamah v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 povzročila ukinitve zdravila Etcamah, sta bila nevtropenija (0,4 %) in podaljšan interval QT na elektrokardiogramu (0,4 %).

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 2\%$), ki so pri prejemnikih zdravila Etcamah v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 povzročili prilagoditev odmerka zdravila Etcamah, so bili okužbe (6,8 %), nevtropenija (6,5 %), bradikardija (4,2 %), podaljšan interval QT na elektrokardiogramu (3,4 %), driska (2,3 %), bruhanje (2,3 %) in učinki na vid (2,3 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ugotovljeni za zdravilo Etcamah med uporabo kombinacije zdravila Etcamah in zaviralcev CDK4/6, so učinki na vid in bradikardija. V preglednici 2 so navedeni tudi neželeni učinki in njihova pojavnost, ugotovljeni za kombinacijo zdravila Etcamah in zaviralcev CDK4/6 na podlagi združenih podatkov za zdravilo Etcamah v kombinaciji z zaviralci CDK4/6 ($n = 263$).

V študiji SERENA-6 je bila mediana trajanja izpostavljenosti zdravilu Etcamah v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 15,54 meseca, pri zaviralcu aromataze v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 pa 7,36 meseca.

Pogostnosti neželenih učinkov iz kliničnih študij temeljijo na pogostnosti neželenih učinkov zaradi vseh vzrokov, pri čemer ima lahko del učinkov neželene reakcije, ki so nepovezane z zdravilom, na primer bolezen, druga zdravila ali nepovezane vzroke.

Neželeni učinki so naštet po organskih sistemih (SOC) po MedDRA in po padajoči pogostnosti skupinskega izraza MedDRA. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) ter ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali med uporabo kombinacije zdravila Etcamah in zaviralca CDK4/6 (n = 263)^a

Organski sistem po MedDRA	Izraz po MedDRA	Vse stopnje resnosti	3. ali 4. stopnja resnosti
Okužbe in infestacije	okužbe ^{d,e,f,g}	zelo pogosti	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija ^{e,f,g,h}	zelo pogosti	zelo pogosti
	anemija ^{e,f,g,i}	zelo pogosti	pogosti
	levkopenija ^{e,f,g,j}	zelo pogosti	pogosti
	trombocitopenija ^{e,f,g,k}	zelo pogosti	pogosti
	limfopenija ^{f,g}	pogosti	občasni
	febrilna nevtropenija ^{e,f,g}	občasni	občasni
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit ^{e,f,g}	pogosti	občasni
	hipokaliemija ^g	pogosti	pogosti
	hipofosfatemija ^g	pogosti	občasni
	hipokalcemija ^g	pogosti	občasni
Bolezni živčevja	omotica ^{f,g}	zelo pogosti	občasni
	glavobol ^{f,g}	zelo pogosti	občasni
	dizgevizija ^{e,f}	pogosti	občasni
	sinkopa ^g	pogosti	občasni
Očesne bolezni	učinki na vid ^b	zelo pogosti	občasni
	suho oko ^{e,g}	zelo pogosti	-
Srčne bolezni	bradikardija ^c	zelo pogosti	-
	<i>Torsades de Pointes</i> ^g	občasni	občasni
Žilne bolezni	globoka venska tromboza ^{e,f}	pogosti	občasni
	embolija ^e	občasni	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj ^g	zelo pogosti	-
	dispneja ^g	pogosti	občasni
	pljučna embolija ^{e,f}	občasni	občasni

Bolezni prebavil	driska ^{e,f,g}	zelo pogosti	pogosti
	navzea ^{e,f,g}	zelo pogosti	občasni
	bruhanje ^{e,f,g}	zelo pogosti	občasni
	zaprtje ^g	pogosti	-
	bolečine v trebuhu ^g	pogosti	pogosti
	stomatitis ^{e,f,g}	pogosti	-
Bolezni kože in podkožja	srbenje ^{f,g}	pogosti	-
	alopecija ^{e,f,g}	pogosti	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu ^g	zelo pogosti	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^{e,f,g}	zelo pogosti	pogosti
	astenija ^{e,g}	zelo pogosti	občasni
	zvišana telesna temperatura ^{e,f,g}	pogosti	občasni
Preiskave	zvišana aspartat-aminotransferaza ^{e,f,g}	pogosti	občasni
	zvišana alanin-aminotransferaza ^{e,f,g}	pogosti	pogosti
	zvišan kreatinin v krvi ^{e,g}	pogosti	-
	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu	pogosti	pogosti

- a. Stopnja je določena po merilih NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), verzija 5.0.
- b. Učinki na vid vključujejo fotopsijo, zamegljen vid, okvaro vida, diplopijo in fotofobijo iz organskega sistema Očesne bolezni po MedDRA ter optično perseveracijo iz organskega sistema Bolezni živčevja po MedDRA. Poleg kamizestranta je zamegljen vid tudi neželen učinek palbocikliba, fotopsija pa neželen učinek abemacikliba.
- c. Bradikardija vključuje bradikardijo in sinusno bradikardijo.
- d. Vsi prednostni izrazi v organskem sistemu Infekcijske in parazitske bolezni.
- e. Neželeni učinek za kombinacijo kamizestranta in palbocikliba.
- f. Neželeni učinek za kombinacijo kamizestranta in abemacikliba.
- g. Neželeni učinek za kombinacijo kamizestranta in ribocikliba.
- h. Nevtropenija vključuje nevtropenijo in zmanjšano število nevtrofilcev.
- i. Anemija vključuje anemijo, makrocitno anemijo in anemijo zaradi pomanjkanja železa.
- j. Levkopenija vključuje levkopenijo in zmanjšano število belih krvnih celic.
- k. Trombocitopenija vključuje trombocitopenijo in zmanjšano število trombocitov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Bradikardija

Od 19,8 % bolnikov, pri katerih so poročali o bradikardiji, je imelo 85 % bolnikov asimptomatsko bradikardijo 1. stopnje po CTCAE, preostalih 15 % pa 2. stopnje. Pojav bradikardije je bil odvisen od časa; postopno zmanjšanje srčne frekvence je doseglo stabilno najnižjo vrednost po približno 14 dneh, po koncu zdravljenja pa se je na splošno izboljšalo v podobnem časovnem obdobju.

Bradikardija v prisotnosti z zdravili povzročenega podaljšanja intervala QTc lahko poveča tveganje za motnje srčnega ritma. O podaljšanju intervala QTc so kot o neželenem dogodku poročali pri 18 bolnikih (6,8 %), ki so prejeli zdravljenje Etcamah v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 (glejte preglednico 2). Od teh jih je bilo 14 primerov 1. ali 2. stopnje, 3 primeri so bili 3. stopnje, pri bolniku z bradikardijo in podaljšanjem intervala QTc pa je bil v študiji I. faze med uporabo kamizestranta v kombinaciji z ribociklibom opažen pojav Torsades de Pointes (4. stopnje). Dogodki 3. in 4. stopnje so se pojavili v kombinaciji z ribociklibom. Priporočljivo je dodatno spremljanje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Učinki na vid

Od 40,7 % bolnikov, ki so navajali učinke na vid, je imela večina (92,5 %) neželene učinke 1. stopnje po CTCAE, 6,5 % bolnikov neželene učinke 2. stopnje po CTCAE in 0,9 % 3. stopnje po CTCAE (fotopsijo). Najpogostejši učinek na vid je bila fotopsija (24,0 %). Mediani čas do pojava prvega učinka na vid je bil 9 dni. Neželeni učinki z učinki na vid so bili praviloma intermitentni ali kratkotrajni in niso trajali ves dan. Poročali so, da se učinki na vid pri bolnikih sčasoma niso slabšali. Oftalmološki pregled bolnikov, ki so navajali učinke na vid, ni pokazal strukturnih sprememb na očesu ali klinično pomembnih sprememb ostrine vida, ki bi jih bilo mogoče pripisati zdravlilu Etcamah (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Etcamah ni specifičnega zdravljenja. V študijah I. faze, v katerih so bolniki v monoterapiji prejeli dnevni odmerek do 450 mg, največji tolerirani odmerek (MTD – *maximum tolerated dose*) ni bil dosežen. Varnostne značilnosti pri bolnikih, ki so prejeli 150 mg zdravila Etcamah enkrat na dan, so se skladale z ugotovljenimi varnostnimi značilnostmi zdravila Etcamah v priporočenem odmerku 75 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.8). Pri sumu na preveliko odmerjanje je treba bolnike natančno spremljati in jih po potrebi simptomatsko zdraviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: endokrino zdravljenje, antiestrogeni, oznaka ATC: L02BA05

Mehanizem delovanja

Kamizestrant je peroralen selektiven razgrajevalec estrogenskega receptorja (SERD) in antagonist estrogenskega receptorja (ER).

Kamizestrant se veže na domeno za vezavo liganda receptorja ER α , antagonizira aktivnost ER α , ki jo kodirata tako divji tip *ESR1* kot mutirani *ESR1*, ter inducira proteasomsko odvisno razgradnjo ER α , pri čemer ne deluje agonistično na ER α .

Srčna elektrofiziologija

Pri 30 bolnikih je bila opravljena analiza odziva na izpostavljenost glede potenciala za podaljšanje intervala QTc pri dnevni odmerki od 75 mg do 300 mg kamizestranta v monoterapiji. Predvideno z zdravilom povezano povprečno podaljšanje intervala QTc je bilo 2,99 ms (95 % IZ: (-0,75; 6,73)) pri povprečni C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja ter z zgornjo mejo 6,09 ms (90 % IZ) po dnevni uporabi 75 mg kamizestranta. Ob priporočenem odmerku 75 mg kamizestranta niso opazili povprečnega podaljšanja intervala QTc > 10 ms.

Klinična učinkovitost

ER-pozitiven, HER2-negativen lokalno napredovali ali metastatski rak dojke

Študija SERENA-6

Študija SERENA-6 je bila randomizirana, dvojno slepa študija, vodena na podlagi cirkulirajoče tumorske DNA (ctDNA). Namenjena je bila oceni učinkovitosti in varnosti prehoda na kombinacijo zdravila Etcamah in zaviralca CDK4/6 (palbociklib, ribociklib ali abemaciclib) v primerjavi z nadaljevanjem zdravljenja z zaviralcem aromataze (letrozol ali anastrozol) v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6. Vključila je odrasle pre/peri/pomenopavzalne ženske in moške z ER-pozitivnim/HER2-negativnim, lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke z zaznavno mutacijo *ESR1*, ocenjeno z določanjem ctDNA, ki jim bolezen ni napredovala med 1. linijo zdravljenja z zaviralcem aromataze v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6. Vsi vključeni bolniki so morali ob vključitvi v študijo prejemati zdravljenje in so morali ≥ 6 mesecev prejemati zaviralec aromataze v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 kot uvodno endokrino zdravljenje ter niso smeli imeti znakov napredovanja bolezni po raziskovalčevi oceni. Pred začetkom zdravljenja z zaviralcem aromataze v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 so lahko bolniki prejemali eno predhodno linijo kemoterapije. Iz študije so bili izključeni bolniki z ECOG > 1, razširjeno, simptomatsko metastatsko visceralno boleznijo, zgodnjim napredovanjem bolezni med uporabo zaviralca CDK4/6, hudo in nenadzorovano sočasno srčno boleznijo, hudo okvaro jeter in/ali podaljšanjem intervala QTc (opredeljenim kot > 480 ms pri kombinaciji s palbociklibom ali abemaciclibom ali ≥ 450 ms pri kombinaciji z ribociklibom). Stanje mutacije *ESR1* so prospektivno določali s testiranjem cirkulirajoče tumorske DNA (ctDNA) iz plazme s preizkusom Guardant 360 CDx. Za vključitev v študijo so bile primerne mutacije v *ESR1*, ki povzročajo spremembe pri naslednjih aminokislinah: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S in D538G. Na podlagi rezultatov preizkusa Guardant 360 so bile najpogostejše spremembe *ESR1* različice pri aminokislinah D538G, Y537S in Y537N; ugotovili so jih pri 44,6 %, 38,9 % oziroma 18,5 % bolnikov z ustrežno mutacijo *ESR1*.

Skupno 315 bolnikov so v razmerju 1:1 randomizirali ali na prejetje zdravila Etcamah ($n = 157$, 75 mg enkrat na dan) skupaj z zaviralcem CDK4/6 in placebom zaviralca aromataze ali na skupino, ki je nadaljevala s prejetjem zaviralca aromataze skupaj z zaviralcem CDK4/6 in placebom zdravila Etcamah ($n = 158$). Skupno je palbociklib prejelo 75,6 % randomiziranih bolnikov, ribociklib 14,9 % in abemaciclib 9,5 %. Bolniki v obeh skupinah so med študijo prejemali isti zaviralec CDK4/6 in v enakem odmerku kot ob randomizaciji. Randomizacija je bila stratificirana glede na mesto bolezni (visceralna ali nevisceralna), odkritje *ESR1*m (pri prvem testiranju ali pri nadaljnjih testiranjih ctDNA), čas od uvedbe zaviralca aromataze in zaviralca CDK4/6 do randomizacije (< 18 mesecev ali ≥ 18 mesecev) ter vrsto zaviralca CDK4/6 (palbociklib ali ribociklib ali abemaciclib). Bolnice v pre-/perimenopavzi in bolniki, ki so sočasno prejemali agonist LHRH, so ga dobivali še naprej tudi po randomizaciji. Zdravljenje z zdravilom Etcamah se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po raziskovalčevi oceni na podlagi meril RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1. Ključna sekundarna opazovana dogodka sta bila čas od randomizacije do drugega napredovanja bolezni ali smrti (PFS2) ter celotno preživetje (OS).

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med skupinama dobro uravnotežene. Med 315 bolniki je bila mediana starost 61,0 let (razpon: od 29,0 do 89,0 let, 36,8 % starejših od 65 let); 99,0 % je bilo žensk in 1,0 % moških; 63,2 % belcev, 23,2 % Azijcev, 1,9 % črncev in 1,0 % drugih ras. Stanje zmogljivosti 0 po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) je imelo 65,1 % vključenih in stanje zmogljivosti 1 33,0 %; 79,4 % je bilo žensk po menopavzi, 20,6 % pa žensk v pre-/perimenopavzi ali moških.

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 3 in na sliki 1.

Preglednica 3 Rezultati učinkovitosti v študiji SERENA-6 (DZP3: 02. jan. 2026)

	Zdravilo Etcamah in zaviralec CDK4/6 (n = 157)	Zaviralec aromataze in zaviralec CDK4/6 (n = 158)
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po raziskovalčevi oceni		
Število dogodkov ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Mediana, meseci ^b (95 % IZ)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Razmerje ogroženosti ^c (95 % IZ)	0,45 (0,34; 0,59)	
Vrednost p ^d	< 0,00001	
Celokupno preživetje (OS) (30 % dozorelost)		
Število dogodkov (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Mediana, meseci ^b (95 % IZ)	41,20 (35,48; NI)	40,21 (36,50; 43,27)
Razmerje ogroženosti ^c	0,87(0,57; 1,30)	

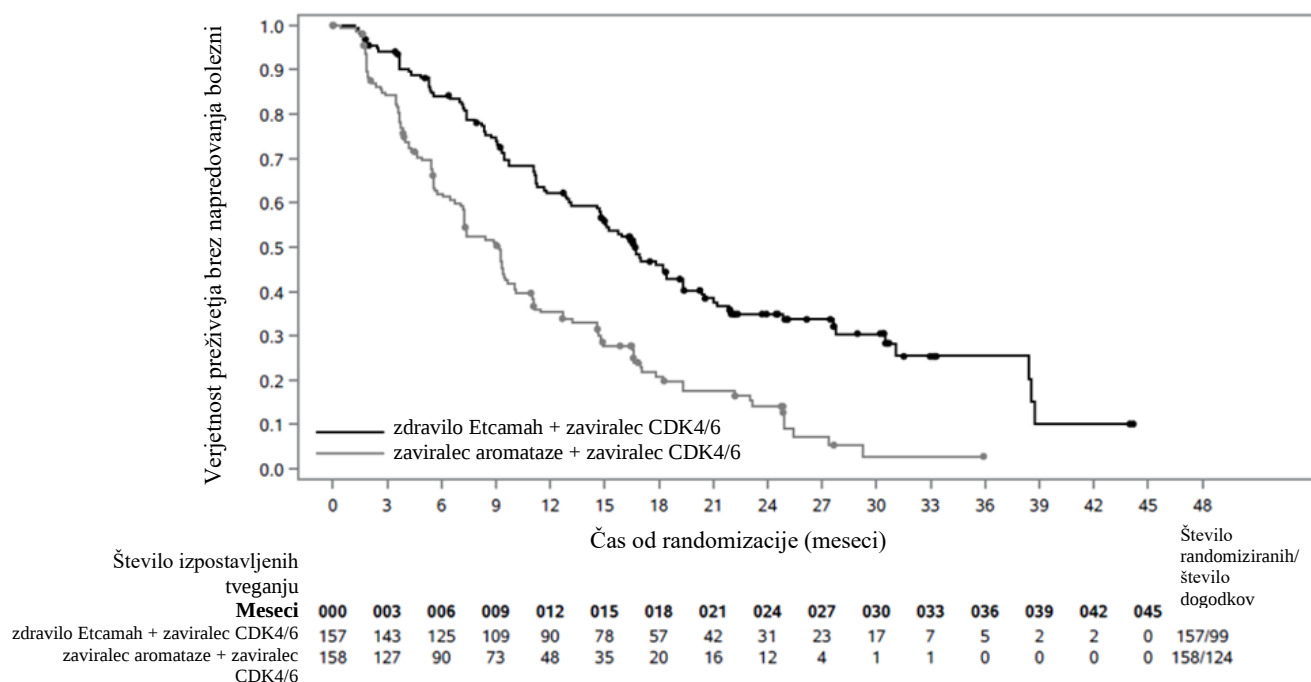
a. Vključuje dogodke napredovanja bolezni v obdobju 2 obiskov od zadnje ocenljive ocene.

b. Izračun po Kaplan-Meierjevi metodi.

c. Razmerje ogroženosti < 1 je v korist terapevtske skupine s kombinacijo zdravila Etcamah in zaviralca CDK4/6.

d. Vrednost p < 0,00001 dosežena na DZP1 (28. nov. 2024).

Slika 1 Kaplan-Meierjev prikaz preživetja brez napredovanja bolezni po raziskovalčevi oceni v študiji SERENA-6



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Etcamah za vse podskupine pediatrične populacije pri raku dojk (za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre kamizestranta so raziskali pri zdravih osebah in bolnikih z rakom dojk. Na podlagi populacijske farmakokinetične (popFK) analize ima kamizestrant v odmerku 75 mg navidezni plazemski očistek 69,1 l/h, navidezni volumen porazdelitve (V_{ss}/F) v stanju dinamičnega ravnovesja 26,97 l/kg in terminalni razpolovni čas približno 23 ur. Biološka uporabnost peroralnega odmerka 75 mg kamizestranta je 43 %, stanje ravnovesja pa je ob uporabi enkrat na dan doseženo do 5. dne.

Absorpcija

Po peroralni uporabi se kamizestrant absorbira, mediana največje plazemske koncentracije pa je dosežena od 2 do 4 ure po odmerku.

Vpliv hrane

Po zaužitju z zelo mastnim obrokom in po nočnem postu je bila izpostavljenost podobna, kar potrjuje, da se lahko kamizestrant jemlje s hrano ali brez nje. Po zelo mastnem obroku je bilo razmerje geometričnih sredin (90 % IZ) med stanjem po jedi in stanjem na tešče za C_{max} 106,2 % (90 % IZ: 94,3 %, 119,7 %) in za AUC 109,8 % (90 % IZ: 104,4 %, 115,5 %).

Porazdelitev

Na podlagi popFK analize se kamizestrant porazdeli v tkiva z navideznim perifernim volumnom porazdelitve 8,69 l/kg. Navidezni volumen porazdelitve kamizestranta v stanju dinamičnega ravnovesja je 26,97 l/kg.

Vezava kamizestranta na beljakovine v plazmi je 75,3 % (24,7 % prostega). Ni dokazov, da bi bila vezava zdravila na plazemske beljakovine odvisna od koncentracije. Razmerje med krvjo in plazmo je bilo 0,99.

Biotransformacija

Študije presnove v hepatocitih *in vitro* kažejo, da se kamizestrant presnavlja z več oksidacijskimi reakcijami ter z neposredno N-glukuronidacijo; presnovi se predvsem s CYP3A4/5 in UGT1A4. Pri človeku so presnovke kamizestranta odkrili in kvantificirali v farmakokinetičnih vzorcih zdravih prostovoljk, ki so prejele en peroralen odmerek 75 mg [14C]-kamizestranta (0,67 MBq). Glavne z zdravilom povezane snovi v obtoku so bile N-glukuronidni konjugat kamizestranta, N-glukuronid kislega presnovka in kamizestrant, ki so prispevali 20,1 %, 11,2 % in 13,6 % radioaktivnosti v plazmi. Preostalih osem manjših presnovkov v plazmi, od katerih je vsak imel relativno koncentracijo manj kot 10 % vseh z zdravilom povezanih snovi v plazmi, so bili bodisi oksidativni presnovki bodisi glukuronidi oksidativnih presnovkov. Ugotovili niso nobenih aktivnih presnovkov.

In vitro: Kamizestrant ne zavira encimov CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2E1 in je šibek ($IC_{50} > 100 \mu M$) zaviralec UGT1A1 in UGT2B7. Kamizestrant ne povzroča časovno odvisnega zaviranja CYP1A2, CYP2D6 in CYP3A4/5. Kamizestrant ima majhen potencial za povzročitev indukcije CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4/5. Kar zadeva prenašalce zdravil pa kamizestrant ne zavira OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 in MATE2K ter ni substrat za BCRP, OATP1B1 ali OATP1B3.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 75 mg [14C]-kamizestranta se je v urinu in blatu pojavilo povprečno 82 % aplicirane radioaktivnosti. V blatu se je pojavilo povprečno 65,1 % celotne radioaktivnosti in to kaže, da je izločanje v blatu glavna pot izločanja po peroralni uporabi; 16,8 % celotne radioaktivnosti se je pojavilo v urinu.

Linearnost/nelinearnost

AUC in C_{max} kamizestranta sta v razponu odmerkov od 25 do 450 mg pokazala več kot odmerku sorazmerno povečanje.

Posebne populacije bolnikov

Vpliv starosti, spola, rase in telesne mase

Na podlagi popFK analiz ($n = 756$) niso ugotovili klinično pomembnih povezav med modelno napovedano izpostavljenostjo v stanju dinamičnega ravnovesja, površino pod krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{ss}) in sospremenljivkama starostjo (mediana 61 let; razpon: od 29 do 89 let) ter raso. PopFK analiza je pokazala vpliv izhodiščne telesne mase (mediana 69,9 kg; razpon: od 34,2 do 150 kg) na volumen porazdelitve (V_2/F), vendar ta vpliv ni bil klinično pomemben in ni pomembno vplival na navidezni celotni telesni očistek (CL/F) ali AUC_{ss} . Odmerka zdravila kamizestrant ni treba prilagoditi glede na starost, spol, raso ali telesno maso.

Okvara ledvic

V popFK analizi je bil uporabljen kontinuirani očistek kreatinina. Izhodiščni očistek kreatinina je bil izračunan po Cockcroft-Gaultovi enačbi za oceno vpliva ledvične funkcije na farmakokinetiko kamizestranta; mediani očistek kreatinina je bil 86,2 ml/min (razpon: od 22,8 do 303 ml/min). Analiza je pokazala da blaga in zmerna okvara ledvic v izhodišču nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko kamizestranta, kar pomeni, da bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

V klinične študije kamizestranta je bilo vključenih malo bolnikov s hudo okvaro ledvic in noben bolnik na dializi ali z očistkom kreatinina < 15 ml/min. Zato ustrezen odmerek kamizestranta za bolnike s hudo okvaro ledvic in bolnike na dializi ni določen (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Farmakokinetična študija pri bolnikih je po enkratnem odmerku 75 mg pokazala, da sta bili geometrični sredini $C_{\max}$ in AUC_{0-12h} izpostavljenosti kamizestrantu pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) 2,4-krat oziroma 2,7-krat večji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Geometrični sredini $C_{\max}$ in AUC_{0-12h} izpostavljenosti kamizestrantu pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) sta bili 3,1-krat oziroma 3,8-krat večji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Izpostavljenost kamizestrantu je več kot sorazmerna odmerku in se sčasoma povečuje do stanja dinamičnega ravnovesja. Povečanje izpostavljenosti kamizestrantu od enkratnega odmerka do stanja dinamičnega ravnovesja pri osebah z okvaro jeter (Child-Pugh) ni znano. PopFK modeliranje ni pokazalo, da bi bila blaga okvara jeter (NCI) pomembna sopspremenljivka za izpostavljenost kamizestrantu. Zaradi previdnosti se je treba pri osebah z zmerno ali hudo okvaro jeter izogibati uporabi kamizestranta. Bolniki z blago okvaro jeter lahko jemljejo kamizestrant.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinična toksičnost/toksičnost ponavljajočih se odmerkov

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših, podganah in psih so kot ciljni organ identificirali reproduktivni trakt; histopatološki izsledki so se na njem pojavili pri izpostavljenosti, ki je bila bistveno manjša (samice) ali 2-kratna (samci) od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD – *Maximum Recommended Human Dose*). Podobni so bili izsledki v nadledvičnih žlezah (podgane in miši) in žlezi hipofizi (miši). Izsledki so bili hormonsko pogojeni, temeljili so na farmakološkem delovanju kamizestranta in zato niso relevantni za ženske po menopavzi, prav tako niso relevantni za ženske v pre- ali perimenopavzi in moške, ki prejemajo agonist LHRH. Klinično pomembni izsledki v moškem reproduktivnem traktu so opisani v poglavju o plodnosti.

Pri podganah in ali miših so ugotovili agregacijo makrofagov (pljuča, vranica, timus in mezenterične bezgavke) in vakuolizacijo (žolčni epitel jeter). To je bilo potrjeno kot fosfolipidoza v pljučih podgan, ki je bila po enomesečnem odmerjanju reverzibilna, vendar je bila v 6-mesečni študiji pri podganjih samicah ocenjena kot neželeni učinek pri celotni plazemski izpostavljenosti (AUC), približno 60-krat večji od izpostavljenosti pri človeku pri MRHD.

V študijah mehanizma je kamizestrant pri klinično pomembni izpostavljenosti (približno 5-kratna izpostavljenost pri človeku pri MRHD) povzročil disfunkcijo paličničnih bipolarnih celic v mrežnici podgan. Učinki na mrežnico pri podganah so bili reverzibilni in se skladajo s prehodnimi učinki na vid, opaženimi pri človeku.

Kardiovaskularni učinki so bili opazovani pri različnih vrstah (tj. pri psih in podganah) in potrjeni z mehanističnimi študijami. V študijah na živalih so opažali in klinično potrdili znižanje srčne frekvence, ki je povezana z zmanjšano aktivnostjo spodbujevalnega toka sinoatrijskega vozla preko ionskih kanalčkov HCN4 (glejte poglavje 4.4). Pri psih in podganah so med pozno nastalimi dodatnimi funkcionalnimi srčno-žilnimi učinki opažali od odmerka in časa odvisno znižanje diastoličnega krvnega tlaka in skrajšanje intervalov QA in PR, skupaj s povečanjem pulznega tlaka, podaljšanjem intervalov QT/QTc in povečanjem parametrov levega prekata ($dP/dt+$ in $dP/dt-$). Pri psih je podaljšanje intervala QTc trajalo najmanj 3 dni do 4 tedne. Mehanizem podaljšanja intervala QTc ni bil znan; podaljšanje ni bilo odvisno od srčne frekvence in ni bilo povezano z zavrtjem hERG; opazili pa so ga pri največjih koncentracijah nevezane učinkovine v plazmi, ki so bile ≥ 4 -krat večje od doseženih med uporabo MRHD pri človeku. Dodatne prezgodnje atrijske komplekse (APCs - *atrial premature complexes*) so opažali pri enem psu v telemetriji in enem v toksikološki študiji pri največji koncentraciji proste učinkovine v plazmi, ki je bila 12-krat oziroma 33-krat večja od dosežene med uporabo MRHD pri človeku. Kardiomiopatijo so opažali pri podganjih samicah po 6-mesečni uporabi ob celotni plazemski izpostavljenosti, ki je bila ≥ 11 -krat tolikšna kot je človeška AUC med uporabo človeške MRHD.

Pri psih je kombinirana uporaba kamizestranta z atropinom pomembno povečala izpostavljenost atropinu v plazmi in možganih, kar je najverjetneje posledica zaviranja presnove atropina in je zato verjetno specifično za pse.

Mutagenost in karcinogenost

Kamizestrant je bil negativen v Amesovem in mikrojedrnem preizkusu *in vitro* ter v mikrojedrni študiji *in vivo*. V kroničnih študijah ponavljajočih se odmerkov so izsledki v jajčnikih obsegali hiperplazijo pri celotni plazemski izpostavljenosti (AUC), ki je bila ≥ 2 -kratnik (celice granulose pri podganah) oziroma 52-kratnik (stromalne celice spolnih vrvic pri psih) v primerjavi z izpostavljenostjo pri človeku pri MRHD, ter benigne tumorje celic granulose pri celotni plazemski izpostavljenosti (AUC), ki je bila približno 60-kratnik (podgane) oziroma 3,5-kratnik (psi) v primerjavi z izpostavljenostjo pri človeku pri MRHD. V testisih enega samega psa so pri izpostavljenosti, ki je ustrezala 13-kratni izpostavljenosti človeka pri MRHD, ugotovili adenom intersticijskih (Leydigovih) celic. Izsledki so ocenjeni kot hormonsko pogojeni, temeljijo na farmakološkem delovanju kamizestranta in zato niso relevantni za ženske po menopavzi, prav tako niso relevantni za ženske v pre- ali perimenopavzi in moške, ki prejemajo agonist LHRH.

Reprodukcijska toksičnost

Embriofetalna/razvojna toksičnost

Uporaba kamizestranta v prilagojeni študiji embriofetalnega razvoja pri podganah je povzročila popolno odsotnost implantacije pri samicah, če se je uporaba v odmerku 0,1 mg/kg/dan začela pred implantacijo. Če je bila uporaba omejena na obdobje organogeneze, kamizestrant ni vplival na embriofetalno preživetje ali razvoj, njegova uporaba od implantacije prek skotitve do laktacije pa je povzročila podaljšanje gestacije, distocijo in slabše preživetje in rast mladičev. Izpostavljenost samic-mater je bila v tej študiji veliko manjša od izpostavljenosti pri človeku pri MRHD.

Plodnost

V študiji plodnosti na podganih samicah je kamizestrant negativno vplival na estrusne cikle, paritveno vedenje, plodnost in zgodnje preživetje zarodkov; ti učinki so bili povsem reverzibilni po 1 mesecu brez uporabe. Učinke so pri samicah-materah opazili pri izpostavljenostih, nižjih od izpostavljenosti pri človeku pri MRHD.

Pri samcih podgan in psov so opazili atrofijo prostate, seminalnih vezikul in semenskih tubulov, dilatacijo tubulov testisov in spremembe v epididimisih (zmanjšano število semenčic pri podganah in celični debris pri psih), in sicer od najmanjšega odmerka v kroničnih študijah pri izpostavljenostih, ki so bile ≥ 2 -kratnik (podgane) oziroma $\geq 3,5$ -kratnik (psi) izpostavljenosti pri človeku pri MRHD; te spremembe so bile ocenjene kot klinično pomembne. Pri podganih samcih so po 9 tednih uporabe ugotovili manjše število spermatid/semenčic, večji odstotek anomalij semenčic, slabšo gibljivost semenčic ter nižje deleže parjenja in brejosti, kar kaže na vpliv na moško plodnost. Učinke so opazili pri celotni plazemski izpostavljenosti (AUC), ki je bila ≥ 2 -krat večja od tiste pri kliničnem odmerku 75 mg, a raven brez učinka ni bila določena. V tej študiji so pri samicah, ki niso prejemale zdravila in so bile parjene s samci, ki so ga prejemali, opazili implantacijsko izgubo in zmanjšanje števila živih plodov; to kaže na reproduktivno toksičnost, posredovano prek samcev, pri celotni plazemski izpostavljenosti (AUC), 27-krat večji od človeške izpostavljenosti pri MRHD. Reverzibilnosti izsledkov o plodnosti pri moških niso ocenili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

celuloza, mikrokristalna (tip 102)
kalcijev hidrogenfosfat

natrijev karboksimetilškrob (tip A)
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

28 x 1 filmsko obložena tableta v aluminij/aluminijskem perforiranem pretisnem omotu za enkratno odmerko. 2 pretisna omota, od katerih vsak vsebuje 14 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2046/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti po izdaji dovoljenja za promet (PAES - <i>Post-authorisation efficacy study</i>): Za nadaljnjo opredelitev dolgoročne učinkovitosti kamizestranta v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 (palbociklib, ribociklib ali abemaciclib) pri zdravljenju odraslih bolnikov z ER-pozitivnim, HER2-negativnim, lokalno napredovalim ali	31. december 2028

matastatskim rakom dojk ob odkritju mutacije <i>ESR1</i> in brez napredovanja bolezni med endokrino terapijo prve linije v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6, mora imetnik dovoljenja za promet predložiti rezultate končne analize celokupnega preživetja iz randomizirane, dvojno slepe študije III. faze SERENA-6.	
--	--

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

ETCAMAH 75 mg filmsko obložene tablete
kamizestrant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg kamizestranta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta
28 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2046/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

etcamah 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

ETCAMAH 75 mg tablete
kamizestrant

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Etcamah 75 mg filmsko obložene tablete kamizestrant

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Etcamah in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Etcamah
3. Kako jemati zdravilo Etcamah
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Etcamah
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Etcamah in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Etcamah

Zdravilo Etcamah vsebuje učinkovino kamizestrant. Kamizestrant spada v skupino zdravil, imenovanih peroralni selektivni razgrajevalci estrogenskega receptorja (SERD) in antagonisti estrogenskega receptorja (ER).

Za kaj uporabljamo zdravilo Etcamah

Zdravilo Etcamah je zdravilo proti raku, ki se pri odraslih uporablja v kombinaciji z drugim zdravilom proti raku, imenovanim zaviralec CDK4/6 (palbociklib, ribociklib ali abemaciclib), za zdravljenje raka dojke, ki se je razširil v bližnjo okolico (lokalno napredovali) ali v druge dele telesa (metastatski). Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo teh drugih zdravil. Če imate o teh zdravilih kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Etcamah se lahko uporablja le, če imajo rakave celice na površini receptorje (tarče), ki se imenujejo celice pozitivne za estrogenski receptor (so ER-pozitivne) in nimajo veliko receptorja za humani epidermalni rastni faktor imenovan HER2 (so HER2-negativne). Rakave celice morajo imeti tudi dokazano spremembo (mutacijo) gena "ESR1", ki je bila odkrita, medtem ko je oseba prejela protihormonsko zdravljenje skupaj z zaviralcem CDK4/6 kot prvo zdravljenje raka, pri čemer se rak ne slabša. Zdravnik bo opravil tudi test, s katerim bo preveril, da je zdravilo Etcamah primerno za vas.

Če je zdravilo Etcamah uporabljeno pri ženskah, ki še niso dosegle menopavze (predmenopavzalne ali perimenopavzalne ženske), ali pri moških, ga je treba dajati skupaj z agonistom ali antagonistom hormona, ki sprošča luteinizirajoči hormon (LHRH) (zdravila, ki znižujejo krvno raven hormonov, kakršni so estrogen, progesteron in testosteron).

Kako zdravilo Etcamah deluje

Učinkovina v zdravilu Etcamah, kamizestrant, deluje tako, da neposredno zavira in uniči estrogenske receptorje v celicah raka dojke. Estrogenski receptorji so beljakovine, ki pripomorejo k rasti in razmnoževanju celic raka dojke. Z zaviranjem in uničenjem estrogenskih receptorjev v celicah raka dojke lahko zdravilo Etcamah zmanjša rast in širjenje raka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Etcamah

Ne jemljite zdravila Etcamah

- če dojite.
- če ste alergični na kamizestrant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Etcamah se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro

- če imate upočasnen srčni utrip.
- če imate kakšne težave z jetri.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let. Ni namreč znano, kako dobro zdravilo Etcamah deluje in kako varno je v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Etcamah

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Etcamah namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Etcamah.

- Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Etcamah, ker zmanjšajo njegovo količino v krvi:
 - karbamazepin (za zdravljenje epileptičnih napadov)
 - šentjanževka (zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije)
 - rifampicin (za zdravljenje določenih okužb)
- Fenobarbital (za zdravljenje epileptičnih napadov) in drugi zmerni induktorji CYP3A4/5 lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Etcamah in jih je treba uporabljati previdno. Če je mogoče, bo zdravnik razmislil o drugih zdravilih.
- Zdravilo Etcamah lahko poveča tveganje za neželene učinke nekaterih drugih zdravil, ker poveča njihovo količino v krvi. Med takšnimi so:
 - omeprazol, pantoprazol (za zdravljenje stanj, ki jih povzroča prekomerna količina želodčne kisline)
 - varfarin (za zdravljenje krvnih strdkov)
 - fenitoin (za zdravljenje epileptičnih napadov)Če jemljete katero od teh zdravil, bo zdravnik zdravljenje s tem zdravilom prekinil vsaj 2 tedna pred prvim odmerkom zdravila Etcamah in ga ne bo znova uvedel prej kot 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila Etcamah.
- Lansoprazol (za zdravljenje stanj, ki jih povzroča prekomerna količina želodčne kisline) in drugi zmerno občutljivi substrati CYP2C9 in/ali CYP2C19 se lahko uporabljajo previdno. Če je mogoče, bo zdravnik razmislil o drugih zdravilih.
- Zdravila, za katera je znano, da so občutljivi substrati CYP3A4/5, na primer:
 - midazolam (ki se uporablja pri nespečnosti in/ali za ublažitev tesnobe) in simvastatin (za zniževanje holesterola) - je treba uporabljati previdno.
 - alfentanil in fentanil (zdravila za lajšanje bolečin) - morda bo potrebna prilagoditev odmerka, zdravnik pa vas bo med njunim jemanjem natančno spremljal glede morebitnih neželenih učinkov.

- Jemanje zdravila Etcamah skupaj z nekaterimi zdravili lahko poveča tveganje za spremembe srčnega ritma ter povzroči nenormalno električno aktivnost srca (podaljšanje intervala QT) in pojava *Torsades de Pointes* (nenormalna električna aktivnost srca s smrtno nevarnimi motnjami ritma). Med takšnimi so:
 - ciprofloksacin, levofloksacin (za zdravljenje bakterijskih okužb)
 - ondansetron (za zdravljenje slabosti in bruhanja)
 - escitalopram, venlafaksin (za zdravljenje depresije)
 - flukonazol (za zdravljenje glivičnih okužb)
 - **ribociklib** (za zdravljenje raka dojke v kombinaciji z zdravilom Etcamah)

Ribociklib - Jemanje zdravila Etcamah skupaj z ribociklibom je raziskano. Zdravnik vas bo med zdravljenjem s temi zdravili spremljal in če bo potrebno prilagodil odmerke. Za več informacij glejte navodilo za uporabo ribocikliba.

Kaj morate vedeti o spremljanju med zdravljenjem z zdravilom Etcamah in zaviralci CDK4/6

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Etcamah in zaviralcem CDK4/6 ter po njem boste opravili preiskavo srca z EKG-jem in kontrolo krvi, vključno s preverjanjem elektrolitov v krvi, če bo to potrebno. Med zdravljenjem vas bo zdravnik še naprej spremljal in upošteval navodila, ki veljajo za zaviralec CDK4/6, ki ga jemljete. Če pride do sprememb v srčnem ritmu, boste morda potrebovali pogostejše EKG preglede.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Preprečevanje zanositve (kontracepcija) – informacije za ženske in moške

Bolnice

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med jemanjem zdravila Etcamah in vsaj še 4 tedne po zadnjem odmerku tega zdravila. Ne uporabljajte kontracepcijskih tablet, temveč izberite nehormonsko metodo, na primer bakreni vložek. Z zdravnikom se posvetujte o primernem načinu kontracepcije.

Bolniki

- Med jemanjem zdravila Etcamah in vsaj še 1 teden po njegovem zadnjem odmerku morate pri spolnih odnosih s partnerko uporabljati kondom, in sicer tudi če je partnerka noseča.
- Tudi vaša partnerka mora uporabljati kontracepcijo, na primer kontracepcijske tablete.
- Če vaša partnerka zanosí, morate obvestiti zdravnika.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Etcamah namreč lahko škoduje nerojenemu otroku.

- Če med zdravljenjem zanosite, morate takoj obvestiti zdravnika. Zdravnik se bo skupaj z vami odločil, ali naj nadaljujete z jemanjem zdravila Etcamah.
- Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi. Če bi lahko zanosili, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Glejte "Preprečevanje zanositve (kontracepcija) – informacije za ženske in moške", zgoraj.
- Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, vam bo zdravnik naročil, da pred začetkom zdravljenja opravite test nosečnosti, da preveri, ali ste morda noseči. Morda boste morali redne teste nosečnosti opravljati tudi med zdravljenjem z zdravilom Etcamah.

Dojenje

Pred jemanjem zdravila Etcamah morate zdravniku povedati, če dojite. Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Zaradi otrokove varnosti ne smete dojiti med zdravljenjem z zdravilom Etcamah in še 4 tedne po njegovem zadnjem odmerku.

Plodnost

Zdravilo Etcamah lahko zmanjša plodnost moških in žensk. Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Sočasno jemanje zdravila Etcamah in zaviralca CDK4/6 lahko povzroči utrujenost ali omotico, to pa lahko nekoliko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Zdravilo Etcamah samo lahko včasih povzroči kratkotrajne spremembe na obrobju vidnega polja, na primer svetlobne bliske. Te spremembe so po navadi blage in po navadi ne vplivajo na sposobnost vožnje. Če se to zgodi, morate biti pri upravljanju vozil, orodij ali strojev previdni.

Zdravilo Etcamah vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Etcamah

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Zdravilo Etcamah je na voljo v obliki filmsko obloženih tablet, namenjenih zaužitju.
- Priporočeni odmerek zdravila Etcamah je ena 75 mg filmsko obložena tableta enkrat na dan, vsak dan ob istem času.
- Tableto pogoltnite celo skupaj z vodo. Tablete ne žvečite, ne drobite, ne raztapljajte in ne delite.
- Zdravilo Etcamah se lahko jemlje s hrano ali brez nje.
- Če bruha, ne vzemite dodatnega odmerka. Naslednji odmerek zdravila Etcamah vzemite ob običajnem času.
- Zdravljenje se mora nadaljevati, dokler vam koristi ali dokler neželeni učinki ne postanejo neobvladljivi.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Etcamah, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Etcamah, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom. S seboj vzemite tablete in to navodilo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Etcamah

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga lahko vzamete takoj, če je minilo manj kot 6 ur od časa, ko ga po navadi vzamete. Če pa je od časa, ko po navadi vzamete odmerek, minilo že več kot 6 ur, izpuščeni odmerek preskočite in vzemite naslednji odmerek zdravila Etcamah ob običajnem času. Ne uporabite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega.

Če ste prenehali jemati zdravilo Etcamah

Ne prenehajte jemati zdravila Etcamah, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravniku morate povedati, če se vam pojavi kateri koli neželeni učinek. To velja tudi za neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Zdravnika takoj obvestite, če se vam med zdravljenjem pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

Zvišana telesna temperatura, znojenje ali mrzlica, kašelj, gripi podobni simptomi, hujšanje, kratka sapa, bolečine v trebuhu in driska, topli ali boleči predeli na telesu ali huda utrujenost (znaki ali simptomi okužb) (zelo pogosti, lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov).

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- majhno število nevtrofilcev, ki so vrsta belih krvnih celic (nevtropenija)
- majhno število belih krvnih celic (levkopenija)
- majhno število trombocitov, ki sodelujejo pri strjevanju krvi (trombocitopenija)
- majhno število rdečih krvnih celic (anemija)
- omotica
- glavobol
- učinki na vid
- suho oko
- počasen srčni utrip (bradikardija)
- kašelj
- driska
- občutek slabosti v želodcu (navzea)
- bruhanje
- bolečina v hrbtu
- utrujenost
- šibkost (astenija)

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- majhno število limfocitov, ki so vrsta belih krvnih celic (limfopenija)
- izguba apetita
- zmanjšana koncentracija kalija v krvi; to lahko povzroči motnje srčnega ritma (hipokaliemija)
- zmanjšana koncentracija fosfata v krvi (hipofosfatemija)
- zmanjšana koncentracija kalcija v krvi, ki včasih lahko povzroči krče (hipokalcemija)
- čuden okus v ustih (dizgeuzija)
- omedlevica (sinkopa)
- krvni strdek v globoki veni, po navadi v nogi (globoka venska tromboza)
- kratka sapa ali težko dihanje (dispneja)
- zaprtje
- bolečine v trebuhu
- ranice ali razjede v ustih in vnetje dlesni (stomatitis)
- srbenje (pruritus)
- izpadanje las (alopecija)
- zvišana raven jetrnih encimov, ki je lahko znak težav z jetri
- visoka koncentracija kreatinina, ki je razgradni produkt mišic; to je lahko znak težav z ledvicami
- nenormalna električna aktivnost srca, ki vpliva na srčni ritem (podaljšanje intervala QTc)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- majhno število belih krvnih celic in zvišana telesna temperatura zaradi okužbe (febrilna nevtropenija)
- hudo nepravilno bitje srca (*Torsades de Pointes*), ki lahko povzroči omotico, omedlevico ali kolaps
- zapora žile s strdkom (embolija)
- krvni strdek v pljučni žili, ki lahko povzroči bolečine v prsih, zasoplost in omedlevico (pljučna embolija)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Etcamah

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila Etcamah ne uporabite, če sta pakiranje ali vsebnik poškodovana ali je vidno, da je vanju kdo posegal, ali če so tablete zdrobljene, razpokane ali kako drugače poškodovane.

O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Etcamah

- Učinkovina je kamizestrant. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg kamizestranta.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (tip 102), kalcijev hidrogenfosfat, natrijev karboksimetilškrob (tip A) in magnezijev stearat (glejte poglavje 2, "Zdravilo Etcamah vsebuje natrij").
 - Obloga tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec, rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Etcamah in vsebina pakiranja

Zdravilo Etcamah 75 mg filmsko obložene tablete (tablete) so okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete bež barve z vtisnjeno oznako 'CM' nad '75' na eni strani in brez oznak na drugi strani. Približen premer: 9 mm.

Zdravilo Etcamah je na voljo v pakiranju z 28 x 1 filmsko obložena tableta v aluminij/aluminijskem perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek (vsako pakiranje vsebuje 2 pretisna omota s 14 filmsko obloženimi tabletami).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)

DAC

Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>