

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etcamah 75 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg kamizestrantu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Beżowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana, z wytłoczonym napisem „CM” nad liczbą „75” po jednej stronie tabletki i gładka na odwrocie. Przybliżona średnica: 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (palbocyklibem, rybocyklibem lub abemacyklibem) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ER-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi po wykryciu mutacji w genie *ESR1* i bez progresji choroby podczas pierwszej linii terapii hormonalnej w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (dobór pacjentów na podstawie oznaczenia biomarkera, patrz punkty 4.2 i 5.1).

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym oraz u mężczyzn Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 należy stosować łącznie z agonistą lub antagonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dobór pacjentów

Pacjenci z ER-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi będącym w trakcie pierwszej linii terapii hormonalnej powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie obecności mutacji w genie *ESR1* stwierdzonych w osoczu lub próbce guza pobieranych co 3 miesiące aż do czasu wykrycia mutacji w genie *ESR1*, co należy ocenić przy użyciu wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (ang. *in vitro diagnostic*, IVD) posiadającego znak CE, właściwego dla zamierzonego celu (patrz punkt 5.1). Jeśli IVD posiadający znak CE nie jest dostępny, alternatywnie należy użyć zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 to 75 mg raz na dobę. Stosowanie inhibitora CDK4/6 należy kontynuować w takiej samej dawce w chwili rozpoczynania leczenia produktem Etcamah, jak w momencie wykrycia *ESR/m*.

Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) inhibitora CDK4/6 lub agonisty bądź antagonisty LHRH w celu uzyskania informacji o zalecanym dawkowaniu. Jeśli leczenie inhibitorem CDK4/6 zostanie definitywnie zakończone, należy także zakończyć stosowanie produktu leczniczego Etcamah.

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Etcamah należy kontynuować tak długo, jak obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Etcamah, można przyjąć ją natychmiast, jeśli od zwykłej pory przyjęcia leku nie upłynęło więcej niż 6 godzin. Po upływie ponad 6 godzin należy pominąć dawkę przewidzianą na ten dzień. Kolejną dawkę produktu leczniczego Etcamah należy przyjąć o zwykłej porze.

Wymioty

Jeśli pacjent zwymiotuje, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną dawkę produktu leczniczego Etcamah należy przyjąć o zwykłej porze.

Monitorowanie leczenia produktem leczniczym Etcamah w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6

W przypadku leczenia skojarzonego produktem Etcamah z inhibitorem CDK4/6 należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia, w przybliżeniu w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Dalej monitorowanie podczas leczenia skojarzonego należy prowadzić według zaleceń podanych w ChPL jednocześnie stosowanego inhibitora CDK4/6. W przypadku wydłużenia QTc podczas leczenia zaleca się częstsze monitorowanie zapisu EKG.

Ponadto, w przypadku leczenia skojarzonego produktem Etcamah i rybocyklibem leczenie należy rozpoczynać wyłącznie u pacjentów z wartościami QTcF wynoszącymi mniej niż 450 ms i należy przeprowadzić analizę stężenia elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego, w dniu 15. oraz w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. Należy zapoznać się z ChPL rybocyklibu w celu uzyskania wskazówek dotyczących modyfikacji dawki i innych istotnych informacji o bezpieczeństwie.

Dostosowanie dawki

Leczenie produktem leczniczym Etcamah może być czasowo przerwane i (lub) zakończone w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki podanymi w Tabeli 1.

Tabela 1 Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego Etcamah

Toksyczność według NCI CTCAE (w.5.0)	Działanie
Bradykardia ^a Objawowa, stopnia ≥ 2 . według CTCAE	Rozważyć wstrzymanie podawania produktu Etcamah na czas sprawdzenia, czy bradykardia nie jest wynikiem jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych mogących ją wywoływać. Jeśli wywoływanie bradykardii przez inny jednocześnie stosowany produkt leczniczy nie zostanie potwierdzone, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Etcamah do ustąpienia objawów bradykardii. Jeśli zostanie ustalone, że bradykardia została spowodowana przez inny jednocześnie stosowany produkt leczniczy, należy rozważyć zakończenie podawania lub modyfikację dawki tego produktu do czasu ustąpienia objawów bradykardii, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Etcamah. Rozważyć dokonanie ponownej oceny częstości rytmu serca po wznowieniu leczenia produktem Etcamah na kolejnej wizycie klinicznej lub w zależności od wskazań klinicznych. Definitywnie zakończyć stosowanie produktu leczniczego Etcamah w przypadku utrzymującej się objawowej bradykardii.
Efekty wizualne ^b Stopnia ≥ 2 . według CTCAE/ograniczające wykonywanie złożonych ADL	Rozważyć skierowanie pacjenta do okulisty, jeśli objawy dotyczące wzroku postępują, utrzymują się lub przeszkadzają w wykonywaniu złożonych ADL. Decyzja o przerwaniu leczenia powinna opierać się na ocenie klinicznej.
Zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub wyższego, ocenione jako związane przyczynowo z produktem leczniczym Etcamah	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Etcamah do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia 2. lub niższego według CTCAE, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Etcamah. Rozważyć definitywne zakończenie leczenia produktem leczniczym Etcamah w przypadku nawrotu AE w stopniu 3. lub wyższym.

ADL = czynności dnia codziennego; AE = zdarzenie niepożądane; CTCAE = Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych; NCI = amerykański Narodowy Instytut ds. Badań nad Rakiem.

a. Bradykardia obejmuje bradykardię i bradykardię zatokową.

b. Efekty wizualne obejmują foposję, nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie i światłowstręt w ramach „Zaburzeń oka” w klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz persewerację wzrokową w ramach „Zaburzeń układu nerwowego” w klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy kamizestrant był jednocześnie podawany z abemacyklibem lub palbocyklibem. Gdy kamizestrant w dawce 75 mg był podawany w skojarzeniu z rybocyklibem, ekspozycja na kamizestrant zwiększyła się do poziomu porównywalnego z wartościami obserwowanymi po zastosowaniu dawki 150 mg w monoterapii (patrz punkt 4.9).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki kamizestrantu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki kamizestrantu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Produkt leczniczy Etcamah nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki kamizestrantu u pacjentów z łagodnymi (według kryteriów NCI) zaburzeniami czynności wątroby. W ramach środków ostrożności należy unikać stosowania kamizestrantu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą przyjmować kamizestrant (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kamizestrantu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą i można ją przyjmować z posiłkiem lub bez, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Nie należy zażywać tabletek Etcamah, jeśli są one połamane, rozkruszone lub naruszone w inny sposób. Tabletek nie należy ssać, rozgryzać, rozpuszczać ani dzielić, ponieważ te metody nie były uwzględnione w badaniach klinicznych.

4.3 Przeciwwskazania

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bradykardia w leczeniu skojarzonym z produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko wydłużenia odstępu QTc

Po zastosowaniu leczenia skojarzonego kamizestrantem i inhibitorem CDK4/6 zgłaszano występowanie bradykardii i wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.8). Obserwowano występowanie niezakończonego zgonem częstoskurczu typu torsade de pointes u pacjenta z bradykardią i wydłużeniem odstępu QTc po zastosowaniu kamizestrantu w skojarzeniu z rybocyklibem. Zważywszy, że bradykardia w kontekście potencjalnego wydłużenia odstępu QTc może zwiększać ryzyko arytmii, należy zachować ostrożność podając kamizestrant w skojarzeniu z produktami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, np. z rybocyklibem. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi monitorowania (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Kamizestrant jest metabolizowany przez wątrobę. Należy spodziewać się, że u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na kamizestrant zwiększy się. W ramach środków ostrożności należy unikać stosowania kamizestrantu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą przyjmować kamizestrant. Nie ma konieczności dostosowania dawki kamizestrantu u pacjentów z łagodnymi (według kryteriów NCI) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kamizestrant jest odwracalnym inhibitorem CYP3A4/5 i CYP2B6 oraz powoduje zahamowanie transporterów lekowych P-gp, BCRP i OATP1B1. Kamizestrant jest silnym, zależnym od czasu, nieodwracalnym inhibitorem CYP2C9 i CYP2C19. Kamizestrant jest substratem CYP3A4/5 i P-gp.

Wpływ innych produktów leczniczych na kamizestrant

Induktory CYP3A4/5

Należy oczekiwać zmniejszenia ekspozycji na kamizestrant w przypadku jednoczesnego podawania umiarkowanych i silnych induktorów CYP3A4/5. W warunkach klinicznych doustne podanie pojedynczej dawki 75 mg kamizestrantu jednocześnie z wielokrotnymi dawkami karbamazepiny będącej silnym induktorem CYP3A4/5 spowodowało, że stosunek średnich geometrycznych C_{max} i AUC kamizestrantu wyniósł odpowiednio 0,41 [90% CI: 0,37; 0,46] i 0,29 [90% CI: 0,28; 0,32]. Należy unikać jednoczesnego podawania kamizestrantu i silnego induktora CYP3A4/5 (w tym między innymi: karbamazepiny, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca). Należy rozważyć podanie alternatywnego produktu leczniczego ze słabym potencjałem indukowania CYP3A4/5 lub bez takiego potencjału.

Podając jednocześnie kamizestrant w skojarzeniu z rybocyklibem oraz umiarkowanym induktorem CYP3A4/5 (w tym między innymi np.: bozentanem, nafcyliną, modafinilem i fenobarbitem) nie ma konieczności dostosowania dawki kamizestrantu. Podając jednocześnie kamizestrant w skojarzeniu z abemacyklibem lub palbocyklibem, należy unikać stosowania tych umiarkowanych induktorów CYP3A4/5 zmieniając leczenie na alternatywne produkty lecznicze podawane jednocześnie z kamizestrantem (patrz punkt 5.2).

Inhibitory CYP3A4/5

W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie itrakonazolu będącego silnym inhibitorem CYP3A4/5 spowodowało zwiększenie średniej geometrycznej C_{max} i AUC_{inf} kamizestrantu odpowiednio 1,37-krotnie i 1,90-krotnie. Należy unikać podawania kamizestrantu w skojarzeniu z rybocyklibem u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A4/5. Ponadto, należy zachować ostrożność podczas leczenia skojarzonego kamizestrantem i rybocyklibem w połączeniu ze słabymi (np. chlorzoksazon i fosaprepitant) lub umiarkowanymi (np. aprepitant i diltiazem) inhibitorami CYP3A4/5.

Wpływ kamizestrantu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP2C9 i CYP2C19

Dane z badań *in vitro* w połączeniu z mechanistycznym modelowaniem statycznym wykazują, że kamizestrant jest silnym nieodwracalnym, zależnym od czasu inhibitorem zarówno CYP2C9, jak i CYP2C19. Oznacza to, że zahamowanie jest nieodwracalne i aby przywrócić funkcjonalność, musi dojść do ponownej syntezy enzymów. Z tego względu należy oczekiwać, że kamizestrant będzie zwiększał ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami CYP2C9 i (lub) CYP2C19. Dane z badań klinicznych *in vivo* nie są dostępne. Podawanie produktów leczniczych będących wrażliwymi substratami (w tym między innymi: klobazamu, omeprazolu, pantoprazolu i proguanilu) lub substratami o wąskim indeksie terapeutycznym CYP2C9 i (lub) CYP2C19 (w tym między innymi fenytoiny i warfaryny) należy przerwać na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Etcamah i nie należy ich stosować przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Etcamah.

Jednoczesne podawanie kamizestrantu i umiarkowanie wrażliwych substratów CYP2C9 (w tym między innymi: flurbiprofenu, siponimodu i gliburydu) i (lub) CYP2C19 (w tym między innymi: esomeprazolu, worykonazolu i lanzoprazolu) może być dozwolone z zachowaniem ostrożności; jednak w miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych.

Substraty CYP3A4/5

W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie kamizestrantu zwiększało średnią geometryczną C_{max} midazolamu, wrażliwego substratu CYP3A4/5 1,50-krotnie, a AUC – 1,99-krotnie, z tego względu

kamizestrant jest słabym inhibitorem CYP3A4/5. Należy zachować ostrożność stosując kamizestrant jednocześnie z wrażliwymi substratami CYP3A4/5 (w tym między innymi: budezonidem, buspironem, dronedaronem, iwabradyną, lurazydonem, midazolamem, kwetiapiną, sildenafilem i simwastatyną). Substraty CYP3A4/5 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanyl i fentanyl) mogą wymagać dostosowania dawki, a ich podawanie powinno być ściśle monitorowane.

Wrażliwe substraty OATP1B1

Dane z badań *in vitro* pokazują, że kamizestrant jest inhibitorem OATP1B1. Z tego względu kamizestrant może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami OATP1B1, w tym między innymi na gliburyd i lowastatynę. Dane z badań klinicznych *in vivo* nie są dostępne. Należy unikać podawania produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym będących wrażliwymi substratami OATP1B1. Podawanie produktów leczniczych będących wrażliwymi substratami OATP1B1 jest dozwolone, ale wymaga zachowania ostrożności i ścisłego monitorowania pacjentów pod kątem możliwych interakcji lekowych.

Wrażliwe substraty BCRP

Dane z badań *in vitro* pokazują, że kamizestrant jest inhibitorem białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Z tego względu kamizestrant może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami BCRP. Dane z badań klinicznych *in vivo* nie są dostępne. Podawanie produktów leczniczych będących wrażliwymi substratami BCRP np. rozuwastatyny, sulfasalazyny i sofosbuviru jest dozwolone, ale z zachowaniem ostrożności i ze ścisłym monitorowaniem pacjentów pod kątem ewentualnych interakcji międzylekowych. Należy unikać stosowania produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym będących wrażliwymi substratami BCRP.

Wrażliwe substraty P-gp

Dane z badań *in vitro* pokazują, że kamizestrant jest inhibitorem glikoproteiny P (ang. *P-glycoprotein*, P-gp). Z tego względu kamizestrant może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami P-gp, w tym między innymi: edoksaban, digoksynę, feksofenadynę i eteksylan dabigatranu. Dane z badań klinicznych *in vivo* nie są dostępne. Należy unikać stosowania produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym będących wrażliwymi substratami P-gp. Stosowanie produktów leczniczych będących wrażliwymi substratami P-gp jest dozwolone, ale należy zachować ostrożność i ściśle monitorować pacjentów pod kątem możliwych interakcji międzylekowych.

Wrażliwe substraty CYP2B6

Dane z badań *in vitro* pokazują, że kamizestrant jest inhibitorem enzymu 2B6 cytochromu P450 (CYP2B6). Z tego względu kamizestrant może zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami CYP2B6. Dane z badań klinicznych *in vivo* nie są dostępne. Należy unikać stosowania tych produktów leczniczych, które są wrażliwymi substratami CYP2B6, w tym między innymi: bupropionu, newirapiny, ketaminy i cyklofosfamidu. Stosowanie wszystkich innych substratów CYP2B6 jest dozwolone, ale wymaga zachowania ostrożności i ścisłego monitorowania pacjentów pod kątem możliwych interakcji lekowych.

Produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT

Kamizestrant w skojarzeniu z rybocyklibem był przedmiotem badań klinicznych, u pacjenta z bradykardią i wydłużeniem QTc podczas stosowania kamizestrantu w skojarzeniu z rybocyklibem obserwowano występowanie częstoskurczu typu torsade de pointes, który nie spowodował zgonu. Zaleca się kliniczne monitorowanie pacjentów i dostosowanie dawek zgodnie ze wskazówkami podanymi w zatwierdzonej ChPL rybocyklibu. Należy unikać jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QT i (lub) ryzyko wystąpienia torsade de pointes (np. ciprofloksacyny, lewofloksacyny, ondansetronu, escitalopramu, wenlafaksyny, flukonazolu, chlorochiny, halofantrynu, klarytromycyny, azytromycyny, haloperidolu, metadonu, moksyflokscyny, beprydylu i pimozydu). Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy monitorować zapis EKG zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Z mechanizmu działania i danych przedklinicznych wynika, że kamizestrant może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy produkt jest podawany kobietom w ciąży. Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym, by unikały zajścia w ciążę podczas otrzymywania kamizestrantu. U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy i potwierdzić jego negatywny wynik oraz rozważyć powtarzanie testu przez cały czas trwania leczenia.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni, których partnerki są zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia kamizestrantem i w następującym okresie po zakończeniu leczenia kamizestrantem: co najmniej 4 tygodnie w przypadku kobiet i 1 tydzień w przypadku mężczyzn.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania kamizestrantu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym śmiertelność zarodków i dystocję (patrz punkt 5.3). Dane z badań na zwierzętach i mechanizm działania leku wskazują, że kamizestrant nie powinien być stosowany podczas ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiet wymaga leczenia kamizestrantem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kamizestrant i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie danych z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Przed leczeniem kamizestrantem należy koniecznie przerwać karmienie piersią i nie wolno go wznowiać do upływu 4 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu kamizestrantu na płodność ludzi. Wyniki badań na zwierzętach wykazały, że kamizestrant ma znaczny wpływ na męskie i żeńskie narządy rozrodcze u myszy, szczurów i psów oraz że ma on funkcjonalny wpływ na płodność samic i samców szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ to leczenie skojarzone może powodować zmęczenie i zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Etcamah może powodować przejściowe efekty wizualne dotyczące widzenia peryferyjnego polegające głównie na występowaniu fotopsji, co nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów. Należy jednak doradzić pacjentom, u których wystąpią te objawy, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Etcamah opiera się na zbiorczych danych od 263 pacjentów, którzy otrzymywali Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 w badaniach III fazy (SERENA-6) i I fazy (SERENA-1).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 15\%$) po zastosowaniu produktu Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 były: neutropenia (59,7%), efekty wizualne (40,7%), zakażenia (38,4%),

biegunka (21,3%), nudności (21,3%), niedokrwistość (21,3%), zmęczenie (20,5%), bradykardia (19,8%) i leukopenia (15,6%). Spośród wyżej wymienionych, działania niepożądane przypisywane produktowi leczniczemu Etcamah to efekty wizualne (40,7%) i bradykardia (19,8%).

Częstymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. ($\geq 2\%$) po zastosowaniu produktu Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 były: neutropenia (46,4%), leukopenia (9,1%), niedokrwistość (3,4%), zakażenia (3,4%) i zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,3%).

Częste ciężkie działania niepożądane ($\geq 1\%$) zgłaszane u pacjentów otrzymujących Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 obejmowały zakażenia (3,4%) i gorączkę (1,1%).

Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia produktem Etcamah u pacjentów otrzymujących Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 to neutropenia (0,4%) i wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym (0,4%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do modyfikacji dawki produktu leczniczego Etcamah u pacjentów otrzymujących Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 były zakażenia (6,8%), neutropenia (6,5%), bradykardia (4,2%), wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym (3,4%), biegunka (2,3%), wymioty (2,3%) i efekty wizualne (2,3%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zidentyfikowane jako działania niepożądane produktu leczniczego Etcamah w leczeniu skojarzonym produktem Etcamah i inhibitorami CDK4/6 to efekty wizualne i bradykardia. W Tabeli 2 uwzględniono także działania niepożądane – wraz z częstością ich występowania – zidentyfikowane jako działania niepożądane leczenia skojarzonego produktem Etcamah i inhibitorami CDK4/6 w puli danych dotyczących leczenia produktem Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 ($n = 263$).

W badaniu SERENA-6 mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 wyniosła 15,54 miesiąca, a na IA w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 – 7,36 miesiąca.

Częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych ustalono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych z każdej przyczyny, w której pewna część zdarzeń dla danego działania niepożądanego może mieć przyczyny inne niż zastosowanie leku, na przykład choroba, inny lek lub przyczyny niezwiązane.

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i według zmniejszającej się częstości z uwzględnieniem terminów zbiorczych MedDRA. Częstości zostały zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono począwszy od najcięższych.

Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leczenia skojarzonego produktem Etcamah i inhibitorem CDK4/6 ($n = 263$)^a

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Kategoria wszystkich stopni nasilenia	Kategoria stopnia 3. lub 4.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ^{d,e,f,g}	Bardzo często	Często
	Neutropenia ^{e,f,g,h}	Bardzo często	Bardzo często

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość ^{e,f,g,i}	Bardzo często	Często
	Leukopenia ^{e,f,g,j}	Bardzo często	Często
	Małopłytkowość ^{e,f,g,k}	Bardzo często	Często
	Limfopenia ^{f,g}	Często	Niezbyt często
	Gorączka neutropeniczna ^{e,f,g}	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie ^{e,f,g}	Często	Niezbyt często
	Hipokaliemia ^g	Często	Często
	Hipofosfatemia ^g	Często	Niezbyt często
	Hipokalcemia ^g	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ^{f,g}	Bardzo często	Niezbyt często
	Ból głowy ^{f,g}	Bardzo często	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku ^{e,f}	Często	Niezbyt często
	Omdlenia ^g	Często	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Efekty wizualne ^b	Bardzo często	Niezbyt często
	Suchość oczu ^{e,g}	Bardzo często	-
Zaburzenia serca	Bradykardia ^c	Bardzo często	-
	Torsade de pointes ^g	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żył głębokich ^{e,f}	Często	Niezbyt często
	Zatorowość ^e	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel ^g	Bardzo często	-
	Duszność ^g	Często	Niezbyt często
	Zatorowość płucna ^{e,f}	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^{e,f,g}	Bardzo często	Często
	Nudności ^{e,f,g}	Bardzo często	Niezbyt często
	Wymioty ^{e,f,g}	Bardzo często	Niezbyt często
	Zaparcie ^g	Często	-
	Ból brzucha ^g	Często	Często

	Zapalenie jamy ustnej ^{e,f,g}	Często	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd ^{f,g}	Często	-
	Łysienie ^{e,f,g}	Często	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców ^g	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ^{e,f,g}	Bardzo często	Często
	Astenia ^{e,g}	Bardzo często	Niezbyt często
	Gorączka ^{e,f,g}	Często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^{e,f,g}	Często	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^{e,f,g}	Często	Często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^{e,g}	Często	-
	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym ^l	Często	Często

- a. Ocena stopnia nasilenia według Powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych opracowanych przez amerykański Narodowy Instytut ds. Badań nad Rakiem (CTCAE), wersja 5.0.
- b. Efekty wizualne obejmują fotopsję, nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, podwójne widzenie i światłowstręt w ramach „Zaburzeń oka” w klasyfikacji układów i narządów MedDRA SOC oraz persewerację wzrokową w ramach „Zaburzeń układu nerwowego” w klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Oprócz kamizestrantu, nieostre widzenie jest działaniem niepożądanym palbocyklibu, a fotopsja jest działaniem niepożądanym abemacyklibu.
- c. Bradykardia obejmuje bradykardię i bradykardię zatokową.
- d. Wszystkie preferowane terminy w ramach klasyfikacji układów i narządów „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze”.
- e. ADR dla leczenia skojarzonego kamizestrantem i palbocyklibem.
- f. ADR dla leczenia skojarzonego kamizestrantem i abemacyklibem.
- g. ADR dla leczenia skojarzonego kamizestrantem i rybocyklibem.
- h. Neutropenia obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilów.
- i. Niedokrwistość obejmuje niedokrwistość, niedokrwistość makrocytarną i niedokrwistość z niedoboru żelaza.
- j. Leukopenia obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby krwinek białych.
- k. Małopłytkowość obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych

Bradykardia

Spośród 19,8% pacjentów ze zgłoszoną bradykardią, u 85% bradykardię zgłoszono jako zdarzenie bezobjawowe stopnia 1. według CTCAE, natomiast u pozostałych 15% zgłaszano działania niepożądane stopnia 2. Bradykardia miała początek zależny od czasu, w którym stopniowe

zmniejszenie częstości rytmu serca może osiągnąć stabilną najniższą wartość po około 14 dniach i na ogół ustępowała ona po zakończeniu leczenia z podobnym przebiegiem czasowym.

Bradykardia z obecnością polekowego wydłużenia odstępu QTc może zwiększać ryzyko arytmii. Wydłużenie odstępu QTc zostało zgłoszone jako działanie niepożądane u 18 pacjentów (6,8%) otrzymujących leczenie skojarzone produktem Etcamah i inhibitorem CDK4/6 (patrz Tabela 2). Wśród tych przypadków 14 zgłoszono jako działania stopnia 1. lub stopnia 2.; 3 – jako działania stopnia 3., a częstoskurcz typu torsade de pointes (stopnia 4.) obserwowano u pacjenta z bradykardią i wydłużeniem odstępu QTc po zastosowaniu kamizestrantu w skojarzeniu z rybocyklibem w badaniu I fazy. Zdarzenia stopnia 3. i 4. dotyczyły leczenia skojarzonego z rybocyklibem. Zaleca się dodatkowe monitorowanie (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Efekty wizualne

Spośród 40,7% pacjentów zgłaszających efekty wizualne u większości (92,5%) wystąpiły działania niepożądane stopnia 1. według CTCAE, natomiast u 6,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 2. według CTCAE, a u 0,9% - działania niepożądane stopnia 3. według CTCAE (fotopsja). Najczęstszym efektem wizualnym była fotopsja (24,0%). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego efektu wizualnego wyniosła 9 dni. Działania niepożądane będące efektami wizualnymi typowo występowały z przerwami, były krótkotrwałe i nie występowały w sposób ciągły przez cały dzień. Nie zgłaszano pogorszenia efektów wizualnych u pacjentów w miarę upływu czasu. Badanie okulistyczne pacjentów zgłaszających efekty wizualne nie wykazało dowodów na występowanie efektów w postaci zmian strukturalnych w oku lub klinicznie znaczących zmian w ostrości wzroku przypisywanych produktowi leczniczemu Etcamah (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Etcamah. W badaniach I fazy, w których pacjenci otrzymywali dobową dawkę do 450 mg w ramach monoterapii maksymalna tolerowana dawka (ang. *Maximum Tolerated Dose*, MTD) nie została osiągnięta. Profil bezpieczeństwa u pacjentów leczonych dawką 150 mg produktu leczniczego Etcamah raz na dobę był spójny z ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Etcamah po podaniu zalecanej dawki 75 mg raz na dobę (patrz punkt 4.8). W przypadku podejrzenia przedawkowania pacjentów należy ściśle monitorować, a w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Terapia hormonalna, Antyestrogeny, Kod ATC: L02BA05

Mechanizm działania

Kamizestrant jest doustnym, selektywnym degradatorem receptora estrogenowego (ang. *selective oestrogen receptor degrader*, SERD) oraz antagonistą receptora estrogenowego (ang. *oestrogen receptor*, ER).

Kamizestrant wiąże się z domeną wiążącą ligand ER α , antagonizując działanie ER α kodowane zarówno przez *ESR1* typu dzikiego, jak i zmutowany *ESR1* oraz powodując rozkład ER α zależny od proteasomu, bez działania agonistycznego na ER α .

Elektrofizjologia serca

U 30 pacjentów przeprowadzono analizę odpowiedzi na ekspozycję dotyczącą potencjalnego wydłużenia QTcI po podaniu kamizestrantu w dawce od 75 mg do 300 mg na dobę w monoterapii. Przewidywane średnie wydłużenie QTcI związane z przyjmowaniem leku wyniosło 2,99 ms (95% CI: (-0,75; 6,73)) przy średnim C_{max} w stanie stacjonarnym z górną granicą wynoszącą 6,09 ms (90% CI) po podaniu kamizestrantu w dawce 75 mg na dobę. Po podaniu zalecanej dawki 75 mg kamizestrantu, nie obserwowano średniego zwiększenia QTcI > 10 ms.

Skuteczność kliniczna

ER-dodatni, HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi

Badanie SERENA-6

SERENA-6 było randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w oparciu o ocenę stężenia krążącego DNA nowotworowego (ang. *circulating tumour DNA*, ctDNA) w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa zmiany leczenia na Etcamah w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (palbocyklibem, rybocyklibem lub abemacyklibem) w porównaniu z kontynuacją leczenia IA (letrozolem lub anastrozolem) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 u dorosłych kobiet w wieku przed-, około- lub pomenopauzalnym oraz u dorosłych mężczyzn z ER-dodatnim/HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z wykrywalną mutacją w genie *ESR1* ocenianą na podstawie badania ctDNA, bez progresji choroby podczas pierwszej linii leczenia IA w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6. Wszyscy pacjenci musieli być w trakcie leczenia i otrzymywać od ≥ 6 miesięcy IA w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 jako początkowe leczenie hormonalne, bez cech progresji choroby w ocenie badacza. Pacjenci mogli otrzymywać wcześniej jedną linię chemioterapii przed rozpoczęciem leczenia IA w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6. Z badania wykluczono pacjentów z ECOG > 1, obecnością rozległych objawowych przerzutów do narządów trzewnych, pacjentów z wczesną progresją podczas leczenia inhibitorem CDK4/6; ciężką, niekontrolowaną współistniejącą chorobą serca, ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) wydłużeniem odstępu QTc (definiowanym jako > 480 ms dla leczenia skojarzonego z palbocyklibem lub abemacyklibem; lub ≥ 450 ms dla leczenia skojarzonego z rybocyklibem). Obecność mutacji w genie *ESR1* ustalano prospektywnie na podstawie badania krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) w osoczu, przy użyciu testu Guardant 360 CDx. Mutacje w genie *ESR1* powodujące wskazane zmiany w aminokwasach spełniały kryteria włączenia do badania: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Na podstawie wyników testu Guardant 360 stwierdzono, że najczęstszymi zmianami w genie *ESR1* były warianty w aminokwasach D538G, Y537S i Y537N wykryte odpowiednio u 44,6%, 38,9% i 18,5% pacjentów z mutacją w genie *ESR1* kwalifikującą się do badania.

Łącznie 315 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do leczenia produktem Etcamah (n = 157, 75 mg raz na dobę) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 i placebo IA lub do kontynuacji leczenia IA w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 i placebo produktu Etcamah (n = 158). Całkowity odsetek zrandomizowanych pacjentów leczonych palbocyklibem wyniósł 75,6%, rybocyklibem - 14,9%, a abemacyklibem - 9,5%. Wybór inhibitora CDK4/6 i jego dawka pozostały takie same w chwili randomizacji dla obu ramion badania. Randomizację poddano stratyfikacji z uwzględnieniem lokalizacji choroby (zajęcie narządów trzewnych w porównaniu z brakiem zajęcia narządów trzewnych), wykrycia *ESR1*m (pierwsze badanie w porównaniu z kolejnymi badaniami ctDNA), czasu

od rozpoczęcia leczenia IA w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 do randomizacji (< 18 miesięcy w porównaniu z ≥ 18 miesięcy) oraz rodzaju inhibitora CDK4/6 (palbocyklib w porównaniu z rybocyklibem w porównaniu z abemacyklibem). Kobiety w wieku przed- lub okołomenopauzalnym i mężczyźni przyjmujący jednocześnie agonistę LHRH kontynuowali to leczenie po randomizacji. Leczenie produktem Etcamah kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) oceniany przez badacza według kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) w. 1.1. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas od randomizacji do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2) i czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS).

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy ramionami badania. W grupie 315 pacjentów mediana wieku wyniosła 61,0 lat (zakres: 29,0 do 89,0 lat, a 36,8% uczestników było w wieku ponad 65 lat); kobiety (99,0%); mężczyźni (1,0%); osoby rasy białej (63,2%), żółtej (23,2%), czarnej (1,9%) i innych ras (1,0%). Stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (65,1%) lub 1 (33,0%); 79,4% stanowiły kobiety w wieku pomenopauzalnym, a 20,6% - kobiety w wieku przed-/okołomenopauzalnym lub mężczyźni.

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 3 i na Rycinie 1.

Tabela 3 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu SERENA-6 (DCO3: 02 stycznia 2026)

	Etcamah + inhibitor CDK4/6 (n = 157)	IA + inhibitor CDK4/6 (n = 158)
Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w ocenie badacza		
Liczba zdarzeń ^a (%)	99 (63,1)	124 (78,5)
Mediana miesięcy ^b (95% CI)	16,76 (14,72; 19,35)	9,23 (7,23; 9,66)
Współczynnik ryzyka ^c (95% CI)	0,45 (0,34; 0,59)	
Wartość p ^d	< 0,00001	
Czas przeżycia całkowitego (OS) (gotowość 30%)		
Liczba zdarzeń (%)	46 (29,3)	49 (31,0)
Mediana miesięcy ^b (95% CI)	41,20 (35,48, NC)	40,21 (36,50; 43,27)
Współczynnik ryzyka ^c	0,87 (0,57; 1,30)	

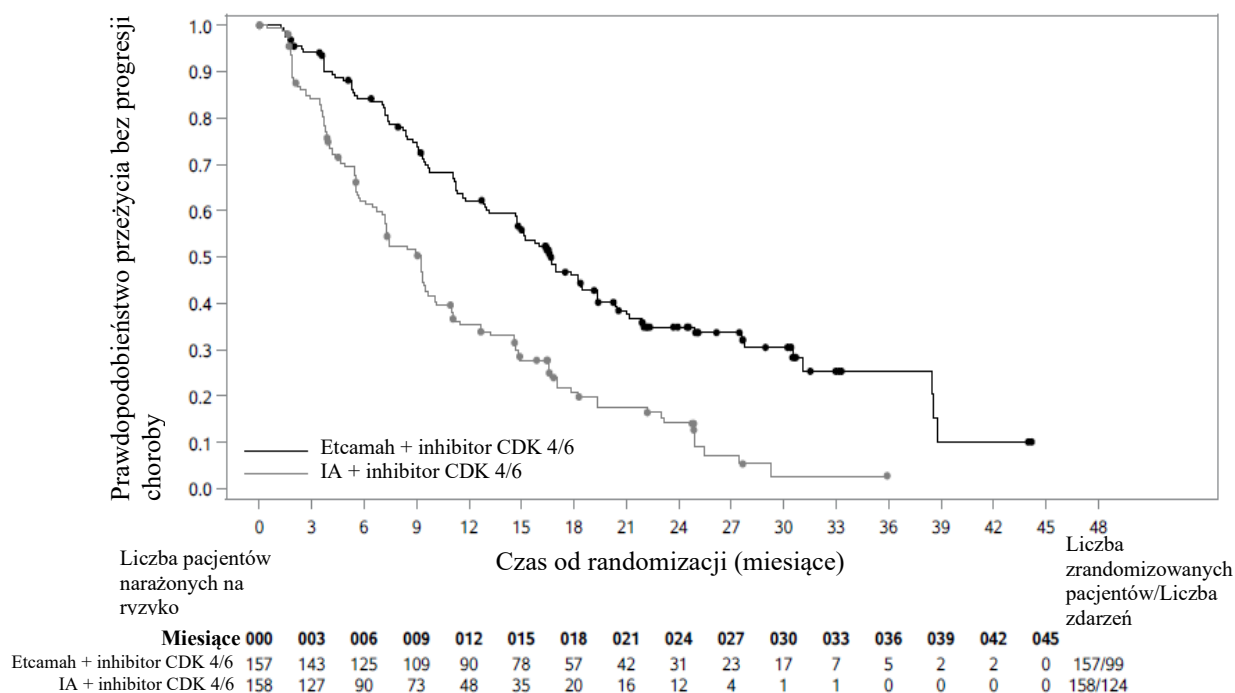
a. Obejmuje zdarzenia progresji, które wystąpią w ciągu 2 wizyt od ostatniego badania możliwego do oceny.

b. Obliczenie metodą Kaplana-Meiera.

c. Współczynnik ryzyka < 1 przemawia na korzyść grupy terapeutycznej otrzymującej Etcamah + inhibitor CDK4/6.

d. Wartość p < 0,00001 uzyskana w dniu DCO1 (28 listopada 2024).

Rycina 1 Wykres Kaplana-Meiera ilustrujący czas przeżycia bez progresji choroby w ocenie badacza w badaniu SERENA-6



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Etcamah we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne kamizestrantu zostały opisane u osób zdrowych i u pacjentów z rakiem piersi. Analiza farmakokinetyki populacyjnej (popPK) wykazała, że farmakokinetyka kamizestrantu po podaniu dawki 75 mg charakteryzuje się pozornym klirensiem osoczym 69,1 l/h, pozorną objętością dystrybucji (V_{ss}/F) w stanie stacjonarnym 26,97 l/kg oraz okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym około 23 godzin. Dostępność biologiczna doustnej dawki 75 mg kamizestrantu wynosi 43%, a stan stacjonarny jest osiągnięty do 5. dnia od rozpoczęcia podawania doustnego raz na dobę.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kamizestrant podlega wchłanianiu, a mediana największego stężenia w osoczu osiągnięta jest po około 2 do 4 godzinach od podania.

Wpływ pokarmu

Podobną ekspozycję obserwowano po podaniu leku z wysokotłuszczowym posiłkiem lub rano na czczo, co potwierdza, że kamizestrant może być przyjmowany z pokarmem lub bez. Po spożyciu wysokotłuszczowego posiłku stosunek średnich geometrycznych (90% CI) dla C_{max} i AUC po posiłku do C_{max} i AUC na czczo wyniósł odpowiednio 106,2% (90% CI: 94,3%, 119,7%) i 109,8% (90% CI: 104,4%, 115,5%).

Dystrybucja

Na podstawie analizy popPK stwierdzono, że kamizestrant jest dystrybuowany do tkanek z pozorną objętością dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wynoszącą 8,69 l/kg. Pozorna objętość dystrybucji kamizestrantu w stanie stacjonarnym wynosi 26,97 l/kg.

Wiązanie kamizestrantu z białkami osocza wynosi 75,3% (24,7% w postaci wolnej). Brak dowodów na to, by wiązanie z białkami osocza było zależne od stężenia. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosił 0,99.

Metabolizm

Wyniki dotyczące metabolizmu w badaniach *in vitro* przeprowadzonych na hepatocytach sugerują, że oprócz bezpośredniej N-glukuronidacji, kamizestrant podlega wielu reakcjom utleniania i jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5 i UGT1A4. Metabolity kamizestrantu występujące u ludzi były wykrywane i oznaczane ilościowo w próbkach do badań farmakokinetycznych pobranych od zdrowych ochotniczek, które otrzymały pojedynczą doustną dawkę 75 mg kamizestrantu znakowanego ^{14}C (0,67 MBq). Głównymi materiałami krążącymi związanymi z lekiem były: koniugat N-glukuronowy kamizestrantu, N-glukuronid metabolitu kwasowego i kamizestrant, które odpowiadały za 20,1%, 11,2% i 13,6% krążącej radioaktywności w osoczu. Pozostałe osiem mniej istotnych metabolitów obecnych w osoczu, z których każdy odpowiadał względnej ilości mniejszej niż 10% całkowitej ilości materiałów związanych z lekiem w osoczu, były metabolitami powstającymi w wyniku oksydacji lub glukuronidami metabolitów oksydacyjnych. Nie stwierdzono występowania aktywnych metabolitów.

In vitro: Kamizestrant nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2E1 i jest słabym ($\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$) inhibitorem UGT1A1 i UGT2B7. Kamizestrant nie powoduje zależnego od czasu hamowania aktywności CYP1A2, CYP2D6 i CYP3A4/5. Kamizestrant ma niewielki potencjał indukowania CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4/5. W odniesieniu do transporterów lekowych kamizestrant nie hamuje aktywności OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 i MATE2K i nie jest substratem BCRP, OATP1B1 ani OATP1B3.

Eliminacja

Po jednorazowym doustnym podaniu dawki 75 mg kamizestrantu znakowanego ^{14}C średnio 82% podanej radioaktywności było odzyskiwane w moczu i kale. Średnia całkowita radioaktywność (65,1%) była odzyskiwana w kale, co wskazuje, że główną drogą eliminacji po podaniu doustnym jest wydalanie z kałem; 16,8% całkowitej radioaktywności było odzyskiwane w moczu.

Liniowość lub nieliniowość

AUC i C_{max} kamizestrantu zwiększały się w stopniu większym niż proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 25 do 450 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ wieku, płci, rasy i masy ciała

Analizy popPK ($n = 756$) wskazują na brak klinicznie istotnego związku pomiędzy ekspozycją w stanie stacjonarnym przewidywaną na podstawie modelowania, polem powierzchni pod krzywą w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) a następującymi zmiennymi towarzyszącymi: wyjściową medianą wieku 61 lat (29 do 89 lat) i grupą rasową. Analiza popPK wykazała, że wyjściowa mediana masy ciała wyniosła 69,9 kg (34,2 do 150 kg) i wpływała na pozorną objętość dystrybucji (V_2/F), jednak wpływ ten nie był klinicznie istotny; nie odnotowano istotnego wpływu na pozorny klirens całkowity (CL/F) lub AUC_{ss} . Nie ma konieczności dostosowania dawki kamizestrantu na podstawie wieku, płci, rasy lub masy ciała pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

W analizie popPK wykorzystano ciągły klirens kreatyniny. Wyjściowy klirens kreatyniny (CrCL) obliczano wzorem Cockcrofta-Gaulta, aby ocenić wpływ czynności nerek na farmakokinetykę

kamizestrantu; mediana CrCL wyniosła 86,2 ml/min (zakres 22,8-303 ml/min). Analiza nie wykazała występowania klinicznie znaczącego wpływu łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia na farmakokinetykę kamizestrantu, wskazując na brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego.

W badaniach klinicznych nad kamizestrantem uczestniczyła ograniczona liczba pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i nie uczestniczyli w nich pacjenci dializowani lub z CrCL < 15 ml/min. Z tego względu nie ustalono odpowiedniej dawki kamizestrantu dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Badanie farmakokinetyki u pacjentów po podaniu pojedynczej dawki 75 mg wykazało, że średnia geometryczna C_{max} i AUC_{0-INF} ekspozycji na kamizestrant u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby była odpowiednio 2,4-krotnie i 2,7-krotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Średnia geometryczna C_{max} i AUC_{0-INF} ekspozycji na kamizestrant u pacjentów z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby była odpowiednio 3,1-krotnie i 3,8-krotnie większa w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Ekspozycja na kamizestrant jest większa niż proporcjonalna do dawki i zwiększa się z czasem do momentu wystąpienia stanu równowagi dynamicznej. Zwiększenie ekspozycji na kamizestrant od momentu podania pojedynczej dawki do osiągnięcia stanu stacjonarnego nie jest znane u osób z zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh). Modelowanie PopPK nie wskazywało, by łagodne zaburzenia czynności wątroby (NCI) były istotną zmienną towarzyszącą w odniesieniu do ekspozycji na kamizestrant. W ramach środków ostrożności należy unikać podawania kamizestrantu pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą przyjmować kamizestrant.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność niekliniczna/po podaniu dawek wielokrotnych

Badania toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych myszom, szczurom i psom pozwoliły zidentyfikować układ rozrodczy jako narząd docelowy, przy czym zmiany w badaniach histopatologicznych występowały po ekspozycji istotnie mniejszej (samice) lub 2-krotnie większej (samce) niż ekspozycja po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (ang. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD). Powiązane wyniki odnotowano w nadnerczach (szczury i myszy) i przysadce (myszy). Zmiany te miały podłoże hormonalne, w oparciu o farmakologiczne działanie kamizestrantu i dlatego nie miały znaczenia dla kobiet w wieku pomenopauzalnym lub dla kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym lub mężczyzn otrzymujących agonistę LHRH. Wyniki dotyczące męskiego układu rozrodczego mające znaczenie kliniczne opisano w punkcie dotyczącym płodności.

U szczurów i (lub) myszy odnotowano agregację makrofagów (płuco, śledziona, grasica i krezkowe węzły chłonne) oraz wakuolizację (nabłonek dróg żółciowych wątroby). Wyniki te potwierdziły się w postaci fosfolipidozy w płucu szczura, która była odwracalna po 1 miesiącu podawania dawki, ale została uznana za działanie niepożądane u samic szczura w 6-miesięcznym badaniu przy wielkości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) stanowiącym około 60-krotność ekspozycji u ludzi po podaniu MRHD.

W badaniach mechanistycznych kamizestrant powodował dysfunkcję komórek dwubiegunowych pręcików w siatkówce szczurów przy narażeniu o znaczeniu klinicznym (stanowiącym około 5-krotność ekspozycji u ludzi po podaniu MRHD). Działania na siatkówkę szczurów były odwracalne i są spójne z przejściowymi efektami wizualnymi obserwowanymi u ludzi.

Działania na układ sercowo-naczyniowy były obserwowane u różnych gatunków (tj. u psów i szczurów) i potwierdzone badaniami mechanistycznymi. U zwierząt obserwowano spowolnienie częstości rytmu serca, związane z osłabieniem aktywności węzła zatokowo-przedsionkowego w zakresie wytwarzania prądu stymulacyjnego przez kanały jonowe HCN4, co zostało potwierdzone w warunkach klinicznych (patrz punkt 4.4). U psów i szczurów dodatkowe działania na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego o opóźnionym początku obejmowały zależne od dawki i czasu zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia krwi, odstępu QA i odstępu PR wraz ze zwiększeniem ciśnienia tętna, odstępu QT/QTc i parametrów czynności lewej komory (dP/dt+ i dP/dt-). Badania na psach wykazały utrzymywanie się wydłużenia odstępu QTc trwające przez co najmniej 3 dni, a maksymalnie do 4 tygodni. Wydłużenie odstępu QTc o nieznanym mechanizmie, niezależnym od częstości rytmu serca i niezwiązanym z zahamowaniem hERG było obserwowane przy maksymalnym stężeniu leku niezwiązanego z białkami osocza wynoszącym ≥ 4 -krotność stężenia po podaniu MRHD u ludzi. Dodatkowe przedwczesne pobudzenia przedsionkowe (ang. *atrial premature complexes*, APCs) obserwowano w jednym badaniu telemetrycznym i jednym oznaczeniu toksykologicznym u psa przy maksymalnych stężeniach leku w osoczu w postaci niezwiązanej stanowiących odpowiednio 12-krotność i 33-krotność MRHD u ludzi. U samicy szczura, którym dawkę leku podawano przez 6 miesięcy obserwowano kardiomiopatię przy wartościach AUC stanowiących ≥ 11 -krotność ekspozycji w oparciu o AUC u ludzi po podaniu MRHD.

U psów połączenie podawania kamizestrantu z atropiną spowodowało istotne zwiększenie ekspozycji na atropinę w osoczu i mózgu, co uznano za wynik zahamowania metabolizmu atropiny i z tego względu za działanie prawdopodobnie swoiste dla psów.

Działania mutagenne i rakotwórcze

Kamizestrant dawał ujemny wynik w teście Amesa i w teście mikrojądrowym *in vitro*, oraz w badaniu mikrojądrowym *in vivo*. Wyniki dotyczące jajników w badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu dawek wielokrotnych obejmowały hiperplazję przy wielkości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) ≥ 2 -krotnie (komórka warstwy ziarnistej u szczurów) i 52-krotnie (podścielisko sznurów płciowych u psów) większym niż ekspozycja u ludzi po podaniu MRHD oraz łagodne ziarniszczaki przy wielkości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) stanowiącego około 60-krotność (szczury) i 3,5-krotność (psy) w porównaniu z ekspozycją u ludzi po podaniu MRHD. U jednego psa w jądrze odnotowano gruczolaka z komórek śródmiąższowych (Leydiga) przy ekspozycji 13-krotnie większej od ekspozycji u ludzi po podaniu MRHD. Wyniki te uznaje się za zmiany o podłożu hormonalnym na podstawie farmakologicznego działania kamizestrantu i dlatego za odkrycia bez znaczenia dla kobiet w wieku pomenopauzalnym lub dla kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym lub mężczyzn otrzymujących agonistę LHRH.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na zarodek i płód/toksyczność rozwojowa

Podawanie kamizestrantu w badaniu zmodyfikowanego rozwoju zarodka i płodu szczurów spowodowało całkowity brak implantacji u samic otrzymujących dawkę 0,1 mg/kg mc. na dobę, której podawanie rozpoczęto przed implantacją. Gdy podawanie ograniczono do fazy organogenezy, kamizestrant nie miał wpływu na przeżycie lub rozwój zarodka i płodu, ale gdy był podawany od implantacji aż do porodu włącznie i w okresie laktacji, kamizestrant powodował wydłużenie czasu trwania ciąży, dystocię oraz gorsze przeżycie i wzrost potomstwa. W tym badaniu ekspozycja matek na kamizestrant była znacznie mniejsza od ekspozycji u ludzi po podaniu MRHD.

Płodność

W badaniu płodności prowadzonym na samicach szczura kamizestrant miał negatywny wpływ na cykl rujowy, zachowania rozrodcze, płodność oraz wczesne przeżycie zarodków, co było działaniem w pełni odwracalnym po 1 miesiącu bez podawania dawek. Działania te obserwowano przy ekspozycji matek mniejszej niż ekspozycja u ludzi po podaniu MRHD.

U samców szczura i psa zanik gruczołu krokowego, pęcherzyków nasiennych i kanalików nasiennych, rozszerzenie kanalików jądra oraz zmiany w najądrzu (mniejsza ilość nasienia u szczurów i szczątki

komórkowe u psów) były widoczne od najmniejszej dawki w badaniach przewlekłych przy ekspozycji ≥ 2 -krotnie (szczur) lub $\geq 3,5$ -krotnie (pies) większej od ekspozycji u ludzi po podaniu MRHD i uznano je za działania o znaczeniu klinicznym. U samców szczura po 9 tygodniach podawania dawki odnotowano mniejszą liczbę spermatyd/plemników, większy odsetek anomalii plemników, mniejszą ruchliwość plemników oraz mniejszy odsetek kojarzenia się i ciąży wskazując na występowanie wpływu na płodność samców. Działania te obserwowano przy wielkości pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) stanowiącym ≥ 2 -krotność AUC obserwowanego po podaniu dawki klinicznej 75 mg, ale nie ustalono dawki, po której nie obserwowano szkodliwego działania. W tym badaniu odnotowano nieudaną implantację oraz zmniejszenie liczby żywych płodów u samic, które nie otrzymywały leku, ale które kojarzyły się z samcami otrzymującymi dawki leku, co sugeruje występowanie toksycznych działań na reprodukcję zależnych od samców przy wielkości pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) stanowiącym 27-krotność ekspozycji u ludzi po podaniu MRHD. Odwracalność wpływu na płodność samców nie była oceniana.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Wapnia wodorofosforan
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28x1 tabletek powlekanych w aluminiowo-aluminiowych perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze. 2 blistry po 14 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2046/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

20 lipca 2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.