

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etcamah™ 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 mg Camizestrant.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Beige, runde, bikonvexe Filmtablette, auf der einen Seite mit der Prägung „CM“ oberhalb von „75“ versehen und auf der anderen Seite glatt. Ungefährer Durchmesser: 9 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Nachweis einer *ESR1*-Mutation und ohne Krankheitsprogression während einer endokrinen Erstlinientherapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor (zur Biomarker-basierten Patientenauswahl, siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sowie bei Männern ist Etcamah plus ein CDK4/6-Inhibitor mit einem Luteinisierungshormon-Releasingshormon (LHRH)-Agonisten oder -Antagonisten zu kombinieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung darf nur von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Patientenauswahl

Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom unter endokriner Erstlinientherapie sind für die Behandlung basierend auf dem Vorliegen von *ESR1*-Mutationen in einer Plasma- oder Tumorphase auszuwählen, die alle 3 Monate entnommen wird, bis eine *ESR1*-Mutation nachgewiesen wurde. Die Bestimmung hat mithilfe eines CE-gekennzeichneten *In-vitro*-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck zu erfolgen (siehe Abschnitt 5.1). Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor beträgt

75 mg einmal täglich. Der CDK4/6-Inhibitor soll zu Beginn der Behandlung mit Etcamah in der gleichen Dosierung fortgesetzt werden wie zum Zeitpunkt des Nachweises der *ESR1*m.

Für weitere Informationen zur empfohlenen Dosierung wird auf die Fachinformation des CDK4/6-Inhibitors sowie des LHRH-Agonisten oder -Antagonisten verwiesen. Wenn der CDK4/6-Inhibitor dauerhaft abgesetzt wird, muss auch Etcamah abgesetzt werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Etcamah soll fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Versäumte Dosis

Wenn die Einnahme einer Dosis von Etcamah versäumt wurde, kann sie innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt sofort nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, ist die Dosis an diesem Tag auszulassen. Die nächste Dosis von Etcamah ist dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Erbrechen

Wenn ein Patient erbricht, darf keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste Dosis von Etcamah soll zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Überwachung bei Etcamah in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren

Bei der Kombination von Etcamah mit einem CDK4/6-Inhibitor ist ein EKG vor Beginn der Behandlung, etwa an Tag 8 und Tag 15 des ersten Zyklus sowie anschließend bei entsprechender klinischer Indikation durchzuführen. Danach hat die weitere Überwachung während der Kombinationsbehandlung gemäß den Empfehlungen in der Fachinformation des gleichzeitig angewendeten CDK4/6-Inhibitors zu erfolgen. Im Falle einer QTc-Verlängerung während der Behandlung werden häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.

Darüber hinaus darf bei der Kombination von Etcamah mit Ribociclib die Behandlung nur bei Patienten mit QTcF-Werten unter 450 ms begonnen werden. Eine Elektrolytbestimmung ist vor Beginn der Kombinationsbehandlung, an Tag 15 sowie bei entsprechender klinischer Indikation durchzuführen. Für Empfehlungen zur Dosismodifikation und zu anderen relevanten Sicherheitsinformationen wird auf die Fachinformation von Ribociclib verwiesen.

Dosisanpassungen

Die Behandlung mit Etcamah kann vorübergehend unterbrochen und/oder abgesetzt werden, um Nebenwirkungen gemäß den Empfehlungen zur Dosismodifikation in Tabelle 1 zu behandeln.

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1 Empfohlene Dosismodifikation für Etcamah

NCI CTCAE (v5.0) Toxizität	Maßnahme
Bradykardie ^a Symptomatisch, CTCAE-Grad ≥ 2	Aussetzen der Behandlung mit Etcamah in Erwägung ziehen, während die gleichzeitig angewendeten Arzneimittel überprüft werden, die bekanntermaßen Bradykardie verursachen. Wird keine zur Bradykardie beitragende Begleitmedikation identifiziert, Aussetzen von Etcamah bis zum Abklingen der Bradykardie-Symptome. Wird eine zur Bradykardie beitragende Begleitmedikation identifiziert, Absetzen oder Dosismodifikation dieser Begleitmedikation in Erwägung ziehen, bis die Bradykardie-Symptome abklingen, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit Etcamah. Neubewertung der Herzfrequenz nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Etcamah bei der nächsten klinischen Untersuchung oder bei entsprechender klinischer Indikation in Erwägung ziehen. Bei anhaltender symptomatischer Bradykardie ist Etcamah dauerhaft abzusetzen.
Visuelle Effekte ^b CTCAE-Grad ≥ 2/ Einschränkung der instrumentellen ADLs	Überweisung an einen Augenarzt in Erwägung ziehen, wenn die visuellen Symptome fortschreiten, anhalten oder instrumentelle ADLs beeinträchtigen. Die Entscheidung über eine Unterbrechung der Behandlung muss auf der Grundlage einer klinischen Beurteilung getroffen werden.
Unerwünschtes Ereignis des Grades 3 oder höher, bewertet als kausal im Zusammenhang stehend mit Etcamah	Aussetzen der Behandlung mit Etcamah bis zur Besserung auf CTCAE-Grad 2 oder niedriger, danach Wiederaufnahme der Behandlung mit Etcamah. Dauerhaftes Absetzen von Etcamah bei wiederkehrenden UEs des Grades 3 oder höher in Erwägung ziehen.

ADL = Alltagsaktivitäten (*Activities of daily living*); UE = Unerwünschtes Ereignis; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI = *National Cancer Institute*.

a. Bradykardie umfasst Bradykardie und Sinusbradykardie.

b. Visuelle Effekte umfassen Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung, Doppeltsehen und Photophobie gemäß der MedDRA-SOC Augenerkrankungen sowie visuelle Perseveration gemäß der MedDRA-SOC Erkrankungen des Nervensystems.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Camizestran und Abemaciclib oder Palbociclib wurde keine klinisch relevante pharmakokinetische Interaktion beobachtet. Bei Anwendung von Camizestran 75 mg in Kombination mit Ribociclib erhöhte sich die Camizestran-Exposition auf Werte, die vergleichbar sind mit denen, die bei einer Monotherapie mit 150 mg beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.9).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Camizestran erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Camizestran erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Etcamah nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (NCI-Kriterien) ist keine Dosisanpassung von Camizestran erforderlich. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Camizestran bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung zu vermeiden. Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung dürfen Camizestran einnehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Camizestran bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette muss im Ganzen mit Wasser geschluckt werden und jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme kann mit oder ohne Nahrung erfolgen. Etcamah darf nicht eingenommen werden, wenn die Tablette zerbrochen ist, Risse oder sonstige Beschädigungen aufweist. Die Tablette darf nicht gekaut, zerkleinert, aufgelöst oder zerteilt werden, da dies nicht in klinischen Studien untersucht wurde.

4.3 Gegenanzeigen

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bradykardie in Kombination mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko einer QTc-Verlängerung erhöhen

Bei der Kombinationsbehandlung mit Camizestran und einem CDK4/6-Inhibitor wurde über Bradykardie und QTc-Verlängerung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Ein nicht-tödlicher Fall von Torsades de Pointes wurde bei einem Patienten mit Bradykardie und QTc-Verlängerung unter Camizestran in Kombination mit Ribociclib beobachtet. Da eine Bradykardie im Zusammenhang mit

einer potenziellen QTc-Verlängerung das Risiko für Arrhythmien erhöhen kann, ist bei der Anwendung von Camizestran in Kombination mit Wirkstoffen, die bekanntermaßen eine QTc-Verlängerung verursachen (z. B. Ribociclib), Vorsicht geboten. Es wird auf die Empfehlungen zur Überwachung verwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Camizestran wird über die Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine erhöhte Exposition gegenüber Camizestran erwartet. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Camizestran bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung zu vermeiden. Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung dürfen Camizestran einnehmen. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (NCI-Kriterien) ist keine Dosisanpassung von Camizestran erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Camizestran ist ein reversibler Inhibitor von CYP3A4/5 und CYP2B6 und hemmt die Arzneimitteltransporter P-gp, BCRP und OATP1B1. Camizestran ist ein potenter, zeitabhängiger, irreversibler Inhibitor von CYP2C9 und CYP2C19. Camizestran ist ein Substrat für CYP3A4/5 und P-gp.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Camizestran

CYP3A4/5-Induktoren

Es wird erwartet, dass die Exposition gegenüber Camizestran bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten und starken CYP3A4/5-Induktoren abnimmt. Klinisch führte eine Einzeldosis von 75 mg Camizestran, die oral zusammen mit wiederholten Dosen von Carbamazepin, einem starken CYP3A4/5-Induktor, angewendet wurde, zu Verhältnissen der geometrischen Mittelwerte von Camizestran für C_{max} und AUC von 0,41 [90 %-KI: 0,37; 0,46] bzw. 0,29 [90 %-KI: 0,28; 0,32]. Die gleichzeitige Anwendung von Camizestran und einem starken CYP3A4/5-Induktor (unter anderem Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) ist zu vermeiden. Ein alternatives Arzneimittel, das kein oder nur ein geringes Potenzial zur Induktion von CYP3A4/5 hat, ist in Betracht zu ziehen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Camizestran in Kombination mit Ribociclib plus einem moderaten CYP3A4/5-Induktor (wie z. B. Bosentan, Nafacillin, Modafinil und Phenobarbital) ist keine Dosisanpassung von Camizestran erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Camizestran in Kombination mit Abemaciclib oder Palbociclib ist die Anwendung solcher moderaten CYP3A4/5-Induktoren zu vermeiden, indem auf ein alternatives Begleitarzneimittel umgestellt wird (siehe Abschnitt 5.2).

CYP3A4/5-Inhibitoren

In einer klinischen Studie erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, einem starken CYP3A4/5-Inhibitor, die geometrischen Mittelwerte der C_{max} und AUC_{inf} von Camizestran um das 1,37-Fache bzw. 1,90-Fache. Camizestran in Kombination mit Ribociclib ist bei Patienten, die starke CYP3A4/5-Inhibitoren einnehmen, zu vermeiden. Darüber hinaus ist Vorsicht geboten bei der Kombination von Camizestran und Ribociclib mit schwachen (z. B. Chlorzoxazon und Fosaprepitant) und moderaten (z. B. Aprepitant und Diltiazem) CYP3A4/5-Inhibitoren.

Wirkungen von Camizestran auf andere Arzneimittel

CYP2C9- und CYP2C19-Substrate

In-vitro-Daten in Verbindung mit mechanistischer statischer Modellierung zeigen, dass Camizestran ein potenter irreversibler, zeitabhängiger Inhibitor sowohl von CYP2C9 als auch von CYP2C19 ist. Das bedeutet, dass die Inhibierung irreversibel ist und die Enzyme zur Wiederherstellung der Funktionalität neu synthetisiert werden müssen. Daher ist zu erwarten, dass Camizestran die Expositionswerte von Arzneimitteln erhöht, die Substrate von CYP2C9 und/oder CYP2C19 sind. Es liegen keine klinischen *In-vivo*-Daten vor. Arzneimittel, die sensitive Substrate sind (unter anderem Clobazam, Omeprazol, Pantoprazol und Proguanil) oder Substrate mit engem therapeutischem Index von CYP2C9 und/oder CYP2C19 (unter anderem Phenytoin und Warfarin), müssen mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis von Etcamah abgesetzt werden und dürfen für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis von Etcamah nicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Camizestran und mäßig sensitiven Substraten von CYP2C9 (unter anderem Flurbiprofen, Siponimod und Glibenclamid) und/oder CYP2C19 (unter anderem Esomeprazol, Voriconazol und Lansoprazol) kann mit Vorsicht erfolgen; nach Möglichkeit sind jedoch alternative Arzneimittel in Erwägung zu ziehen.

CYP3A4/5-Substrate

In einer klinischen Studie erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Camizestran den geometrischen Mittelwert der C_{max} von Midazolam, einem sensitiven CYP3A4/5-Substrat, um das 1,50-Fache bzw. der AUC um das 1,99-Fache, daher ist Camizestran ein schwacher Inhibitor von CYP3A4/5. Camizestran ist bei gleichzeitiger Anwendung mit sensitiven CYP3A4/5-Substraten (unter anderem Budesonid, Buspiron, Dronedaron, Ivabradin, Lurasidon, Midazolam, Quetiapin, Sildenafil und Simvastatin) mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung von CYP3A4/5-Substraten mit engem therapeutischem Index (z. B. Alfentanil und Fentanyl) kann eine Dosisanpassung erfordern und ist engmaschig zu überwachen.

OATP1B1-sensitive Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass Camizestran ein Inhibitor von OATP1B1 ist. Daher kann Camizestran die Expositionswerte von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von OATP1B1 sind, unter anderem Glibenclamid und Lovastatin. Es liegen keine klinischen *In-vivo*-Daten vor. Arzneimittel mit einem engen

therapeutischen Index, die sensitive Substrate von OATP1B1 sind, sind zu vermeiden. Arzneimittel, die sensitive Substrate von OATP1B1 sind, dürfen angewendet werden, jedoch ist Vorsicht geboten und die Patienten sind engmaschig auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zu überwachen.

BCRP-sensitive Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass Camizestrant ein Inhibitor des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) ist. Daher kann Camizestrant die Expositionswerte von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von BCRP sind. Es liegen keine klinischen *In-vivo*-Daten vor. Arzneimittel, die sensitive Substrate von BCRP sind, z. B. Rosuvastatin, Sulfasalazin und Sofosbuvir, dürfen angewendet werden, jedoch ist Vorsicht geboten und die Patienten sind engmaschig auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zu überwachen. Arzneimittel mit einem engen therapeutischen Index, die sensitive Substrate von BCRP sind, sind zu vermeiden.

P-gp-sensitive Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass Camizestrant ein Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp) ist. Daher kann Camizestrant die Expositionswerte von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von P-gp sind, unter anderem Edoxaban, Digoxin, Fexofenadin und Dabigatranetexilat. Es liegen keine klinischen *In-vivo*-Daten vor. Arzneimittel mit einem engen therapeutischen Index, die sensitive Substrate von P-gp sind, sind zu vermeiden. Arzneimittel, die sensitive Substrate von P-gp sind, dürfen angewendet werden, jedoch ist Vorsicht geboten und die Patienten sind engmaschig auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zu überwachen.

CYP2B6-sensitive Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass Camizestrant ein Inhibitor von Cytochrom P450 2B6 (CYP2B6) ist. Daher kann Camizestrant die Expositionswerte von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von CYP2B6 sind. Es liegen keine klinischen *In-vivo*-Daten vor. Arzneimittel, die sensitive Substrate von CYP2B6 sind, unter anderem Bupropion, Nevirapin, Ketamin und Cyclophosphamid sind zu vermeiden. Alle anderen CYP2B6-Substrate dürfen angewendet werden, jedoch ist Vorsicht geboten und die Patienten sind engmaschig auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zu überwachen.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Camizestrant in Kombination mit Ribociclib wurde klinisch untersucht; ein nicht-tödlicher Fall von Torsades de Pointes wurde bei einem Patienten mit Bradykardie und QTc-Verlängerung unter Camizestrant in Kombination mit Ribociclib beobachtet. Es wird empfohlen, die Patienten klinisch zu überwachen und die Dosierung gemäß der zugelassenen Fachinformation für Ribociclib anzupassen. Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und/oder ein bekanntes Risiko für Torsades de Pointes aufweisen (z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ondansetron, Escitalopram, Venlafaxin, Fluconazol, Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Azithromycin, Haloperidol, Me-

thadon, Moxifloxacin, Bepridil und Pimozid), ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, hat eine EKG-Kontrolle entsprechend der klinischen Indikation zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund seines Wirkmechanismus und präklinischer Daten kann Camizestrant bei Anwendung während der Schwangerschaft den Fetus schädigen. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit Camizestrant eine Schwangerschaft zu vermeiden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt und als negativ bestätigt werden. Während der gesamten Behandlung sind erneute Tests in Erwägung zu ziehen.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Camizestrant und für die folgenden Zeiträume nach Beendigung der Behandlung mit Camizestrant eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden: mindestens 4 Wochen bei Frauen und 1 Woche bei Männern.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Camizestrant bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich Embryoletalität und Dystokie (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Daten aus tierexperimentellen Studien und des Wirkmechanismus soll Camizestrant während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Camizestrant.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Camizestrant und seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Aufgrund von Daten aus tierexperimentellen Studien (siehe Abschnitt 5.3) kann ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen muss vor Beginn der Behandlung mit Camizestrant beendet werden und darf erst 4 Wochen nach der letzten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Camizestrant auf die Fertilität beim Menschen vor. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien haben gezeigt, dass Camizestrant bei Mäusen, Ratten und Hunden deutliche Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane sowie bei Ratten funktionelle Auswirkungen auf die weibliche und männliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum

Bedienen von Maschinen, da die Kombination Fatigue und Schwindel auslösen kann (siehe Abschnitt 4.8). Etcamah kann vorübergehende visuelle Effekte im peripheren Sichtfeld verursachen, die hauptsächlich in Form von Photopsien auftreten und keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit haben. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, müssen jedoch darauf hingewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Zusammenfassung des Sicherheitsprofils von Etcamah beruht auf gepoolten Daten von 263 Patienten, die Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor in den Studien der Phase III (SERENA-6) und der Phase I (SERENA-1) erhielten.

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 15\%$) bei Anwendung von Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor waren Neutropenie (59,7 %), visuelle Effekte (40,7 %), Infektionen (38,4 %), Diarrhö (21,3 %), Übelkeit (21,3 %), Anämie (21,3 %), Fatigue (20,5 %), Bradykardie (19,8 %) und Leukopenie (15,6 %). Unter diesen waren die für Etcamah identifizierten UAWs visuelle Effekte (40,7 %) und Bradykardie (19,8 %).

Häufige Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 ($\geq 2\%$) bei Anwendung von Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor waren Neutropenie (46,4 %), Leukopenie (9,1 %), Anämie (3,4 %), Infektionen (3,4 %) und Erhöhung der Alaninaminotransferase (2,3 %).

Häufige schwerwiegende Nebenwirkungen ($\geq 1\%$), die bei Patienten berichtet wurden, die Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor erhielten, umfassten Infektionen (3,4 %) und Fieber (1,1 %).

Nebenwirkungen, die zum Behandlungsabbruch mit Etcamah bei Patienten führten, die Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor erhielten, waren Neutropenie (0,4 %) und eine QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (0,4 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 2\%$), die zu einer Dosismodifikation von Etcamah bei Patienten führten, die Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor erhielten, waren Infektionen (6,8 %), Neutropenie (6,5 %), Bradykardie (4,2 %), QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (3,4 %), Diarrhö (2,3 %), Erbrechen (2,3 %) und visuelle Effekte (2,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen von Etcamah in der Kombination von Etcamah mit CDK4/6-Inhibitoren wurden visuelle Effekte und Bradykardie identifiziert. In Tabelle 2 sind darüber hinaus die für die Kombination aus Etcamah und CDK4/6-Inhibitoren identifizierten Nebenwirkungen sowie deren jeweilige Inzidenz aus den gepoolten Daten zu Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor (n = 263) aufgeführt.

In der SERENA-6-Studie betrug die mediane Dauer der Exposition gegenüber Etcamah in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor

15,54 Monate und die mediane Dauer der Exposition gegenüber AI in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor 7,36 Monate.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen aus den klinischen Studien basieren auf den Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse jeglicher Ursache. Dabei kann ein Teil der Ereignisse einer Nebenwirkung andere Ursachen als das Arzneimittel haben, wie z. B. die Grunderkrankung, andere Arzneimittel oder nicht damit zusammenhängende Ursachen.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und nach abnehmender Häufigkeit des MedDRA-Gruppenbegriffs aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bradykardie

Von den 19,8 % der Patienten, bei denen Bradykardie berichtet wurde, wiesen 85 % der Patienten eine asymptomatische Bradykardie vom CTCAE-Grad 1 auf, während bei den verbliebenen 15 % Nebenwirkungen vom Grad 2 berichtet wurden. Die Bradykardie zeigte einen zeitabhängigen Verlauf, bei dem eine allmähliche Abnahme der Herzfrequenz einen stabilen Nadir (tiefster Punkt) nach etwa 14 Tagen erreichte. Die Herzfrequenz normalisierte sich im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung innerhalb eines ähnlichen Zeitraums.

Bradykardie bei Vorliegen einer arzneimittel-induzierten QTc-Verlängerung hat das Potenzial, das Risiko für Arrhythmien zu erhöhen. Eine QTc-Verlängerung wurde bei der Kombination von Etcamah und einem CDK4/6-Inhibitor bei 18 Patienten (6,8 %) als Nebenwirkung berichtet (siehe Tabelle 2). Davon wurden 14 Fälle als Grad 1 oder Grad 2 berichtet; 3 wurden als Grad 3 berichtet und ein Fall von Torsades de Pointes (Grad 4) wurde bei einem Patienten mit Bradykardie und QTc-Verlängerung unter Camizestran in Kombination mit Ribociclib in einer Phase-1-Studie beobachtet. Die Ereignisse vom Grad 3 und Grad 4 traten in Kombination mit Ribociclib auf. Eine zusätzliche Überwachung wird empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Visuelle Effekte

Von den 40,7 % der Patienten, die visuelle Effekte berichteten, traten bei der Mehrheit (92,5 %) Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad 1 auf, während bei 6,5 % der Patienten Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad 2 auftraten und bei 0,9 % eine Nebenwirkung vom CTCAE-Grad 3 (Photopsie) auftrat. Der häufigste visuelle Effekt war Photopsie (24,0 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten visuellen Effekts betrug 9 Tage. UAWs in Form von visuellen Effekten traten in der Regel intermittierend auf, waren von

Tabelle 2 Berichtete Nebenwirkungen bei der Kombination von Etcamah und CDK4/6-Inhibitor (n = 263) ^a

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	Häufigkeits-kategorie aller Grade	Häufigkeits-kategorie Grad 3 oder 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen ^{d,e,f,g}	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie ^{e,f,g,h}	Sehr häufig	Sehr häufig
	Anämie ^{e,f,g,i}	Sehr häufig	Häufig
	Leukopenie ^{e,f,g,j}	Sehr häufig	Häufig
	Thrombozytopenie ^{e,f,g,k}	Sehr häufig	Häufig
	Lymphopenie ^{f,g}	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Febrile Neutropenie ^{e,f,g}	Gelegentlich	Gelegentlich
	Appetit vermindert ^{e,f,g}	Häufig	Gelegentlich
	Hypokaliämie ^g	Häufig	Häufig
	Hypophosphatämie ^g	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Hypokalzämie ^g	Häufig	Gelegentlich
	Schwindel ^{f,g}	Sehr häufig	Gelegentlich
	Kopfschmerzen ^{f,g}	Sehr häufig	Gelegentlich
	Dysgeusie ^{e,f}	Häufig	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Synkope ^g	Häufig	Gelegentlich
	Visuelle Effekte ^b	Sehr häufig	Gelegentlich
	Trockenes Auge ^{e,g}	Sehr häufig	-
Herzkrankungen	Bradykardie ^c	Sehr häufig	-
	Torsades de Pointes ^g	Gelegentlich	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Tiefe Venenthrombose ^{e,f}	Häufig	Gelegentlich
	Embolie ^e	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten ^g	Sehr häufig	-
	Dyspnoe ^g	Häufig	Gelegentlich
	Lungenembolie ^{e,f}	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ^{e,f,g}	Sehr häufig	Häufig
	Übelkeit ^{e,f,g}	Sehr häufig	Gelegentlich
	Erbrechen ^{e,f,g}	Sehr häufig	Gelegentlich
	Obstipation ^g	Häufig	-
	Abdominalschmerz ^g	Häufig	Häufig
	Stomatitis ^{e,f,g}	Häufig	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus ^{f,g}	Häufig	-
	Alopezie ^{e,f,g}	Häufig	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen ^g	Sehr häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue ^{e,f,g}	Sehr häufig	Häufig
	Asthenie ^{e,g}	Sehr häufig	Gelegentlich
	Fieber ^{e,f,g}	Häufig	Gelegentlich
Untersuchungen	Aspartatamino-transferase erhöht ^{e,f,g}	Häufig	Gelegentlich
	Alaninaminotransferase erhöht ^{e,f,g}	Häufig	Häufig
	Kreatinin im Blut erhöht ^{e,g}	Häufig	-
	Elektrokardiogramm QT verlängert	Häufig	Häufig

^a. Einstufung gemäß den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Institute*, Version 5.0.

^b. Visuelle Effekte umfassen Photopsie, verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung, Doppeltsehen und Photophobie gemäß der MedDRA-SOC Augenerkrankungen sowie visuelle Perseveration gemäß der MedDRA-SOC Erkrankungen des Nervensystems. Zusätzlich zu Camizestran ist verschwommenes Sehen eine UAW unter Palbociclib und Photopsie eine UAW unter Abemaciclib.

^c. Bradykardie umfasst Bradykardie und Sinusbradykardie.

^d. Alle PTs unter der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Fortsetzung der Tabelle

- e. UAW für die Kombination von Camizestrant und Palbociclib.
- f. UAW für die Kombination von Camizestrant und Abemaciclib.
- g. UAW für die Kombination von Camizestrant und Ribociclib.
- h. Neutropenie umfasst Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt.
- i. Anämie umfasst Anämie, makrozytäre Anämie und Eisenmangelanämie.
- j. Leukopenie umfasst Leukopenie und Leukozytenzahl erniedrigt.
- k. Thrombozytopenie umfasst Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl vermindert.

kurzer Dauer und hielten nicht den ganzen Tag über an. Es wurde berichtet, dass sich die visuellen Effekte bei den Patienten im Laufe der Zeit nicht verschlechterten. Die augenärztliche Untersuchung von Patienten, die über visuelle Effekte berichteten, ergab keine Hinweise auf strukturelle Auswirkungen auf das Auge oder klinisch bedeutsame Veränderungen der Sehschärfe, die auf Etcamah zurückzuführen waren (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Etcamah-Überdosierung. In den Phase-I-Studien, in denen Patienten eine tägliche Monotherapie-Dosis von bis zu 450 mg erhielten, wurde keine maximale tolerierte Dosis (MTD) erreicht. Das Sicherheitsprofil der Patienten, die mit einer einmal täglichen Dosis von 150 mg Etcamah behandelt wurden, entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Etcamah bei der empfohlenen Dosis von einmal täglich 75 mg (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf eine Überdosierung sind die Patienten engmaschig zu überwachen und müssen, falls erforderlich, symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Antiöstrogene, ATC-Code: L02BA05

Wirkmechanismus

Camizestrant ist ein oraler, selektiver Östrogenrezeptor-Degrader (SERD) und ein Östrogenrezeptor(ER)-Antagonist.

Camizestrant bindet an die Ligandenbindungsdomäne von ER α , antagonisiert die Aktivität von ER α , der sowohl von Wildtyp-*ESR1* als auch von mutiertem *ESR1* kodiert wird, und induziert den Proteasom-abhängigen Abbau von ER α , ohne ER α zu agonisieren.

Kardiale Elektrophysiologie

Eine Expositions-Wirkungs-Analyse der potenziellen QTcI-Verlängerung bei einer Monotherapie mit täglich 75 mg bis 300 mg Camizestrant wurde bei 30 Patienten untersucht. Die prognostizierte arzneimittelbedingte mittlere QTcI-Verlängerung betrug 2,99 ms (95 %-KI: [-0,75; 6,73]) bei der mittleren *steady state* C_{max} mit einer Obergrenze von 6,09 ms (90 %-KI) nach einer täglichen Einnahme von 75 mg Camizestrant. Bei der empfohlenen Dosis von 75 mg Camizestrant wurde kein mittlerer Anstieg des QTcI > 10 ms beobachtet.

Klinische Wirksamkeit***ER-positives, HER2-negatives lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom******SERENA-6-Studie***

Die SERENA-6-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, zirkulierende Tumor-DNA(ctDNA)-gesteuerte Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung auf Etcamah plus einen CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib) im Vergleich zur Fortsetzung der AI-Behandlung (Letrozol oder Anastrozol) plus einen CDK4/6-Inhibitor bei erwachsenen prä-/peri-/postmenopausalen Frauen und Männern mit ER-positivem/HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit nachweisbarer *ESR1*-Mutation, bestimmt durch ctDNA-Testung, ohne Progression der Erkrankung während einer Erstlinien-Behandlung mit einem AI plus einem CDK4/6-Inhibitor. Alle Patienten mussten sich aktuell in Behandlung befinden und ≥ 6 Monate eine AI-plus-CDK4/6-Inhibitor-Behandlung als initiale endokrine Behandlung erhalten haben, ohne dass es nach Einschätzung des Prüfarztes Anzeichen für eine Krankheitsprogression gab. Die Patienten durften vor Beginn der Behandlung mit einem AI plus einem CDK4/6-Inhibitor eine vorherige Chemotherapie erhalten haben. Patienten mit ECOG > 1, Vorliegen einer ausgedehnten symptomatischen metastasierten viszeralen Erkrankung, frühzeitiger Progression unter einem CDK4/6-Inhibitor, schwerer und unkontrollierter kardialer Komorbidität, schwerer Leberfunktionsstörung und/oder QTc-Verlängerung (definiert als > 480 ms bei Kombination mit Palbociclib oder Abemaciclib bzw. ≥ 450 ms bei Kombination mit Ribociclib) wurden ausgeschlossen. Der *ESR1*-Mutationsstatus wurde prospektiv anhand von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus dem Plasma unter Verwendung des Guardant360-CDx-Assays bestimmt. *ESR1*-Mutationen, die zu den angegebenen Aminosäureveränderungen führen, waren für den Einschluss geeignet: E380Q, V422del, S463P, L536H, L536P, L563R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538G. Basierend

auf den Ergebnissen des Guardant360-Assays waren die häufigsten *ESR1*-Alterationen die Varianten an den Aminosäuren D538G, Y537S und Y537N, die bei 44,6 %, 38,9 % bzw. 18,5 % der Patienten mit einer geeigneten *ESR1*-Mutation nachgewiesen wurden.

Insgesamt wurden 315 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Etcamah (n = 157, 75 mg einmal täglich) plus einen CDK4/6-Inhibitor und ein AI-Placebo oder weiterhin einen AI plus einen CDK4/6-Inhibitor und ein Etcamah-Placebo (n = 158). Der Gesamtanteil der randomisierten Patienten, die Palbociclib erhielten, betrug 75,6 %, Ribociclib erhielten 14,9 % und Abemaciclib erhielten 9,5 %. Die Wahl des CDK4/6-Inhibitors und dessen Dosierung blieb zum Zeitpunkt der Randomisierung in beiden Armen unverändert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach der Lokalisation der Erkrankung (viszerale Erkrankung versus nicht-viszerale Erkrankung), dem Nachweis von *ESR1*m (erster Test versus nachfolgende ctDNA-Tests), der Zeit von dem Beginn der AI-plus-CDK4/6-Inhibitor-Behandlung bis zur Randomisierung (< 18 Monate versus ≥ 18 Monate) und der Art des CDK4/6-Inhibitors (Palbociclib versus Ribociclib versus Abemaciclib). Prä-/perimenopausale Patientinnen und männliche Patienten, die gleichzeitig mit einem LHRH-Agonisten behandelt wurden, erhielten diesen auch nach der Randomisierung weiterhin. Die Behandlung mit Etcamah wurde bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Der primäre Endpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (*progression free survival*, PFS), bewertet gemäß den Ansprechkriterien für solide Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) v1.1. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder Tod (*time from randomisation to second progression or death*, PFS2) und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS).

Demografie- und Baseline-Charakteristika waren zwischen den Armen gut ausgewogen. Bei den 315 Patienten betrug das mediane Alter 61,0 Jahre (Bereich 29,0 bis 89,0 Jahre und 36,8 % waren über 65 Jahre); weiblich (99,0 %); männlich (1,0 %); weiß (63,2 %); asiatisch (23,2 %); schwarz (1,9 %) und anderer ethnischer Herkunft (1,0 %). Der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Performance-Status war 0 (65,1 %) oder 1 (33,0 %); 79,4 % waren postmenopausale Frauen und 20,6 % waren prä-/perimenopausale Frauen oder Männer.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3 und Abbildung 1 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 1 auf Seite 6

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Etcamah eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Brustkrebs gewährt (siehe

fluss auf die apparente Gesamtkörper-Clearance (CL/F) oder die AUC_{ss}. Es sind keine Dosisanpassungen für Camizestrant in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft oder Körpergewicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei der popPK-Analyse wurde eine kontinuierliche Kreatinin-Clearance verwendet. Die Kreatinin-Clearance (CrCL) zu Studienbeginn wurde anhand der Cockcroft-Gault-Gleichung berechnet, um die Auswirkung der Nierenfunktion auf die PK von Camizestrant zu bewerten; die mediane CrCL betrug 86,2 ml/min (Bereich 22,8–303 ml/min). Die Analyse zeigte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung zu Studienbeginn auf die PK von Camizestrant, was darauf hindeutet, dass bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

In die klinischen Studien zu Camizestrant wurden nur wenige Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und keine Dialysepatienten oder Patienten mit einer CrCL < 15 ml/min eingeschlossen. Daher ist eine geeignete Dosis von Camizestrant für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und für Dialysepatienten nicht festgelegt worden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Basierend auf einer pharmakokinetischen Studie an Patienten nach einer Einzeldosis von 75 mg betrugen die geometrischen Mittelwerte von C_{max} und AUC_{0-∞} der Camizestrant-Exposition bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) das 2,4-Fache bzw. 2,7-Fache im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion. Die geometrischen Mittelwerte von C_{max} und AUC_{0-∞} der Camizestrant-Exposition bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) betrugen das 3,1-Fache bzw. 3,8-Fache im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion.

Die Exposition gegenüber Camizestrant ist überproportional zur Dosis und nimmt bis zum Erreichen des *steady state* im Zeitverlauf zu. Der Anstieg der Exposition gegenüber Camizestrant von der Einzeldosis bis zum *steady state* ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (Child-Pugh) nicht bekannt. Eine popPK-Modellierung identifizierte eine leichte Leberfunktionsstörung (NCl) nicht als signifikante Kovariate für die Camizestrant-Exposition. Als Vorsichtsmaßnahme ist Camizestrant bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung zu vermeiden. Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung dürfen Camizestrant einnehmen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Prälinik/Toxizität nach wiederholter Gabe

In Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe an Mäusen, Ratten und Hunden wurde der Fortpflanzungstrakt als Zielorgan identifiziert, wobei histopathologische Befunde bei Expositionen auftraten, die deutlich unter der (weiblich) oder bei der 2-fachen (männlich) humanen Exposition bei der für den Menschen maximal empfohlenen Dosis (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) lagen. Auch in den Nebennieren (Ratten und Mäuse) und in den Hypophysen (Mäuse)

fanden sich analoge Befunde. Die Befunde waren hormonell bedingt, basierten auf der pharmakologischen Wirkung von Camizestrant und sind daher für postmenopausale Frauen bzw. für prä- oder perimenopausale Frauen oder Männer, die einen LHRH-Agonisten erhalten, nicht relevant. Befunde im männlichen Fortpflanzungstrakt, die von klinischer Relevanz sind, werden im Abschnitt Fertilität beschrieben.

Bei der Ratte und/oder der Maus wurden Makrophagenaggregation (Lunge, Milz, Thymus und Mesenteriallymphknoten) und Vakuolisierung (Gallengangsepithel der Leber) festgestellt. Dies wurde als Phospholipidose in der Lunge der Ratte bestätigt, war nach einmonatiger Verabreichung reversibel, wurde jedoch bei weiblichen Ratten in der 6-monatigen Studie als unerwünscht eingestuft bei einer Gesamtplasmaexposition (AUC) von etwa dem 60-Fachen der humanen Exposition bei der MRHD.

In mechanistischen Studien verursachte Camizestrant bei Ratten eine Dysfunktion der bipolaren Stäbchenzellen in der Retina bei klinisch relevanten Expositionen (ungefähr das 5-Fache der humanen Exposition bei der MRHD). Die Auswirkungen auf die Retina bei Ratten waren reversibel und stimmen mit den beim Menschen beobachteten vorübergehenden visuellen Effekten überein.

Kardiovaskuläre Effekte wurden speziesübergreifend (d. h. bei Hunden und Ratten) beobachtet und durch mechanistische Studien gestützt. Eine Herzfrequenzreduktion, bedingt durch eine verminderte Schrittmacheraktivität des Sinusknotens über HCN4-Ionenkanäle, wurde bei Tieren beobachtet und klinisch bestätigt (siehe Abschnitt 4.4). Bei Hunden und Ratten umfassten zusätzliche verzögert einsetzende kardiovaskuläre Funktionseffekte dosis- und zeitabhängige Abnahmen des diastolischen Blutdrucks, des QA-Intervalls und des PR-Intervalls, mit Zunahmen des Pulsdrucks, der QT/QTc-Intervalle und linksventrikulärer Parameter (dP/dt+ und dP/dt-). Bei der Beurteilung an Hunden persistierte die QTc-Verlängerung über mindestens 3 Tage bis zu 4 Wochen. Der Mechanismus der QTc-Verlängerung war unbekannt, unabhängig von der Herzfrequenz und ohne Zusammenhang mit einer hERG-Inhibition und wurde bei maximalen ungebundenen Plasmakonzentrationen beobachtet, die dem ≥ 4-Fachen derjenigen bei der MRHD beim Menschen entsprachen. Darüber hinaus wurden atriale Extrasystolen (*atrial premature complexes*, APCs) bei einem Telemetrierhund und bei einem Hund der allgemeinen Toxikologiestudie bei maximalen freien Plasmaspiegeln beobachtet, die dem 12-Fachen bzw. 33-Fachen der MRHD beim Menschen entsprachen. Eine Kardiomyopathie wurde bei weiblichen Ratten nach 6-monatiger Verabreichung bei Gesamtplasmaexpositionen beobachtet, die dem ≥ 11-Fachen der humanen AUC-Exposition bei der MRHD beim Menschen entsprachen.

Bei Hunden führte die kombinierte Verabreichung von Camizestrant und Atropin zu einem signifikanten Anstieg der Atropin-Exposition im Plasma und im Gehirn. Dieser

Anstieg ist vermutlich auf eine Inhibition des Atropin-Metabolismus zurückzuführen und ist daher wahrscheinlich spezifisch für Hunde.

Mutagenität und Karzinogenität

Camizestrant war in den *In-vitro*-Ames- und Mikronukleus-Tests sowie in der *In-vivo*-Mikronukleus-Studie negativ. Die Befunde in den Ovarien in chronischen Studien mit wiederholter Verabreichung umfassten Hyperplasie bei Gesamtplasmaexpositionen (AUC) des ≥ 2-Fachen (Granulosazellen bei der Ratte) und des 52-Fachen (Keimstrang-Stroma beim Hund) im Vergleich zur humanen Exposition bei der MRHD sowie gutartige Granulosazellumore bei Gesamtplasmaexpositionen (AUC) von etwa dem 60-Fachen (Ratten) und dem 3,5-Fachen (Hunde) im Vergleich zur humanen Exposition bei der MRHD. Bei einem einzelnen Hund wurde bei dem 13-Fachen der humanen Exposition bei der MRHD ein interstitielles (Leydig-) Zelladenom im Hoden beobachtet. Die Befunde werden aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Camizestrant als hormonell bedingt angesehen und sind daher nicht relevant für postmenopausale Frauen bzw. für prä- oder perimenopausale Frauen oder für Männer, die einen LHRH-Agonisten erhalten.

Reproduktionstoxizität

Embryofetale-/Entwicklungstoxizität

Die Verabreichung von Camizestrant in einer modifizierten Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten führte zu einem vollständigen Ausbleiben der Implantation bei weiblichen Tieren, wenn die Dosierung mit 0,1 mg/kg/Tag vor der Implantation begonnen wurde. Wenn die Verabreichung auf die Phase der Organogenese beschränkt war, hatte Camizestrant keinen Einfluss auf das embryofetale Überleben oder die embryofetale Entwicklung. Bei der Verabreichung von der Implantation über die Geburt bis hin zur Laktation führte Camizestrant jedoch zu einer Verlängerung der Trächtigkeit, Dystokie und einer Beeinträchtigung des Überlebens und des Wachstums der Nachkommen. Die maternalen Expositionen in dieser Studie lagen weit unterhalb der humanen Exposition bei der MRHD.

Fertilität

In einer Fertilitätsstudie an weiblichen Ratten wirkte sich Camizestrant negativ auf Östruszyklen, das Paarungsverhalten, die Fertilität und das frühe embryonale Überleben aus, was sich nach einem Monat ohne Dosierung vollständig zurückbildete. Die Effekte wurden bei maternalen Expositionen unterhalb der humanen Exposition bei der MRHD beobachtet.

Bei männlichen Ratten und Hunden waren eine Atrophie der Prostata, der Samenbläschen und der Samenkanäle, eine tubuläre Dilatation der Hoden und Veränderungen im Nebenhoden (verringerte Anzahl an Spermien bei Ratten und Zellrümpfer bei Hunden) bereits bei der niedrigsten Dosis in chronischen Studien bei einer Exposition des ≥ 2-Fachen (Ratte) bzw. des ≥ 3,5-Fachen (Hund) der humanen Exposition bei der MRHD erkennbar und wurden als klinisch relevant angesehen. Bei männlichen Ratten wurden nach einer 9-wöchigen Verabreichung eine niedrigere Anzahl an Spermati-

Etcamah™ 75 mg Filmtabletten



den/Spermien, ein höherer Prozentsatz an Spermienanomalien, eine geringere Spermienmotilität und niedrigere Paarungs- und Trächtigkeitsraten festgestellt, was auf eine Auswirkung auf die männliche Fertilität hindeutet. Effekte wurden bei einer Gesamtplasmaexposition (AUC) beobachtet, die ≥ 2 -fach so hoch war wie die bei einer klinischen Dosis von 75 mg, jedoch wurde kein *No-Effect-Level* festgestellt. In dieser Studie wurden Implantationsverluste und eine Abnahme der Anzahl lebender Feten bei nicht behandelten Weibchen beobachtet, die mit behandelten Männchen gepaart waren, was auf eine durch Männchen vermittelte Reproduktionstoxizität bei einer Gesamtplasmaexposition (AUC) hindeutet, die 27-fach höher ist als die humane Exposition bei der MRHD. Die Reversibilität der Befunde zur männlichen Fertilität wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (Typ 102)
Calciumhydrogenphosphat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

28 $\times$ 1 Filmtabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen. 2 Blisterpackungen mit jeweils 14 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2046/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Juli 2026

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen mit 28 $\times$ 1 Filmtabletten **[N 1]**.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

