ETCAMAH™
camizestranto

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ETCAMAH ™
camizestranto

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 75 mg em embalagens com 28 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de **ETCAMAH** contém 75 mg de camizestranto.
Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama avançado após surgimento de mutação *ESR1* durante terapia endócrina de primeira linha

ETCAMAH (camizestranto), em combinação com um inibidor de CDK4/6, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, com receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo, após surgimento da

mutação *ESR1* durante o tratamento de primeira linha com terapia endócrina em combinação com um inibidor de CDK4/6 por pelo menos 6 meses e sem sinais de progressão radiológica e/ou clínica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Câncer de mama localmente avançado ou metastático, HR-positivo e HER2-negativo

SERENA-6

SERENA-6 foi um estudo randomizado, duplo-cego, guiado por DNA circulante tumoral (ctDNA) para avaliar a eficácia e segurança do uso de **ETCAMAH** mais um inibidor de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe) em comparação com a continuação do inibidor de aromatase (letrozol ou anastrozol) mais um inibidor de CDK4/6 em mulheres adultas pré/pós-menopáusicas e homens com câncer de mama ER-positivo/HER2-negativo, localmente avançado ou metastático, com mutação *ESR1* (gene do receptor de estrógeno 1) detectável avaliada por teste de ctDNA, sem progressão da doença durante o tratamento de primeira linha com inibidor de aromatase (IA) mais um inibidor de CDK4/6. Todos os pacientes necessitavam estar atualmente em tratamento e ter recebido 6 meses ou mais de tratamento com IA mais um inibidor de CDK4/6 como o tratamento endócrino inicial sem evidência de progressão conforme avaliação do investigador. Os pacientes poderiam ter recebido uma linha anterior de quimioterapia antes do início do tratamento com IA mais um inibidor de CDK4/6 e era exigido que tivesse uma frequência cardíaca basal superior a 55 batimentos por minuto.
O ensaio clínico selecionou 3325 pacientes e a randomização ocorreu assim que um *ESR1m* foi detectado usando o teste *Guardant360 CDx*.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber **ETCAMAH** (n = 157, 75 mg uma vez ao dia) mais um inibidor de CDK4/6 e placebo de IA ou IA mais um inibidor de CDK4/6 e placebo de **ETCAMAH** (n = 158). O percentual total de pacientes randomizados em palbociclibe foi de 75,6%, ribociclibe foi de 14,9% e abemaciclibe foi de 9,5%. A escolha do inibidor de CDK4/6 e sua dose continuou a mesma no momento da randomização para ambos os braços de tratamento. A randomização foi estratificada por local da doença (doença visceral versus não-visceral), detecção de *ESR1m* (primeiro teste versus testes de ctDNA subsequentes), tempo desde o início do IA mais CDK4/6 até a randomização (< 18 meses versus ≥ 18 meses) e tipo de inibidor de CDK4/6 (palbociclibe versus ribociclibe versus abemaciclibe). Pacientes do sexo feminino

pré/peri-menopáusicas e pacientes do sexo masculino que recebiam agonista de LHRH concomitante, continuaram a recebê-lo após a randomização. O tratamento com **ETCAMAH** continuou enquanto um benefício clínico fosse observado ou até que ocorresse toxicidade inaceitável.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador, segundo os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1. Os principais desfechos secundários foram o tempo desde a randomização até a segunda progressão ou óbito (PFS2) e a sobrevida global (OS). Outros desfechos de eficácia incluíram tempo até a primeira terapia subsequente ou óbito (TFST), tempo até a segunda terapia subsequente ou óbito (TSST) e resultados relatados pelos pacientes (PRO).

Dos 315 pacientes randomizados, a idade média era de 61,0 anos (variação de 29,0 a 89,0 anos); sexo feminino (99,0%); sexo masculino (1,0%); raça branca (63,2%), asiática (23,2%), negra (1,9%) ou outras raças (1,0%). O status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era 0 (65,1%) ou 1 (33,0%). 79,4% eram mulheres pós-menopáusicas e 20,6% eram mulheres pré/pós-menopáusicas ou homens. A maioria dos pacientes não apresentava doença visceral (57%), havia recebido ≥ 18 meses de tratamento com IA mais inibidor de CDK4/6 (63%) e apresentava mutação no gene *ESR1* detectada no primeiro teste de ctDNA (53%). A porcentagem de pacientes em uso de palbociclibe foi de 76%, ribociclibe foi de 15% e abemaciclibe foi de 10%.

SERENA-6 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na PFS para pacientes que receberam **ETCAMAH** mais um inibidor de CDK4/6 em comparação com pacientes que receberam IA mais um inibidor de CDK4/6 (ver Tabela 1 e Figura 1). **ETCAMAH** mais um inibidor de CDK4/6 reduziu o risco de progressão da doença ou óbito em 56,0% (HR 0,44, IC 95%: 0,31, 0,60, p = 0,00001). Após a substituição de tratamento, a mediana da PFS foi de 16,0 meses para o braço de pacientes com **ETCAMAH** mais um inibidor de CDK4/6, comparado a 9,2 meses para o braço de pacientes com IA mais um inibidor de CDK4/6. Resultados consistentes foram observados em subgrupos de pacientes definidos por fatores de estratificação do estudo. Resultados da revisão central independente cega (BICR) foram consistentes com os resultados de PFS avaliados pelo investigador (a mediana da PFS do BICR foi de 19,3 meses no braço **ETCAMAH** mais um inibidor de CDK4/6 em comparação com 11,5 meses no braço IA mais um inibidor de CDK4/6, HR 0,43, IC 95%: 0,29, 0,63, p nominal= 0,00001). **ETCAMAH** mais um inibidor de CDK4/6 reduziu o risco de segunda progressão da doença ou óbito após terapia subsequente em 48% em comparação com IA mais um inibidor de CDK4/6 (HR 0,52; IC 95%: 0,33, 0,81; p = 0,00376). No momento desta análise, os dados de sobrevida global não estavam maduros com 39 eventos (12,4% de maturidade) (HR 0,91; IC 95%: 0,48, 1,73).

Desfechos adicionais de eficácia mostraram melhora quando os pacientes foram tratados com **ETCAMAH** mais um inibidor de CDK4/6 em comparação com IA mais um inibidor de CDK4/6. Os resultados de eficácia são resumidos na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1: Resultados de Eficácia no estudo SERENA-6

	ETCAMAH mais um Inibidor de CDK4/6 (n = 157)	**IA mais um inibidor de CDK4/6 (n = 158)**
Sobrevida Livre de Progressão (PFS)		
Número de eventos [a] (%)	71 (45,2%)	100 (63,3%)
Mediana de meses [b] (IC 95%)	16,0 (12,7; 18,2)	9,2 (7,23; 9,53)
Razão de Risco (HR) [c] (IC 95%)	0,44 (0,31; 0,60)	
valor de p	< 0,00001	
Taxa PFS (%)		
6 meses (IC 95%)	83,2% (75,9; 88,4)	62,4% (53,8; 69,9)
12 meses (IC 95%)	60,7% (51,1; 69,0)	33,4% (24,9; 42,2)
24 meses (IC 95%)	29,7% (19,0; 41;2)	5,4% (0,7; 18,2)
Tempo desde a Randomização até a Segunda Progressão ou Óbito (PFS2)		
Número de eventos [a] (%)	38 (24,2%)	47 (29,7%)
Mediana de meses [b] (IC 95%)	22,3 (20,3; NC)	19,1 (16,8; 24,3)
Razão de Risco (HR) [c]	0,52 (0,33; 0,81)	
valor de p [d]	0,00376	
Tempo até a Primeira Terapia Subsequente ou Óbito (TFST)		
Número de eventos (%)	65 (41,4%)	92 (58,2%)
Mediana de meses (IC 95%)	16,9 (16,0; 20,1)	10,4 (7,6; 11,5)
Razão de Risco (HR) (IC 95%)	0,44 (0,31; 0,61)	
Tempo até a Segunda Terapia Subsequente ou Óbito (TSST)		
Número de eventos (%)	45 (28,7%)	52 (32,9%)
Mediana de meses (IC 95%)	21,5 (20,0; NC)	19,3 (15,0; 29,4)
Razão de Risco (HR) (IC 95%)	0,62 (0,41; 0,93)	

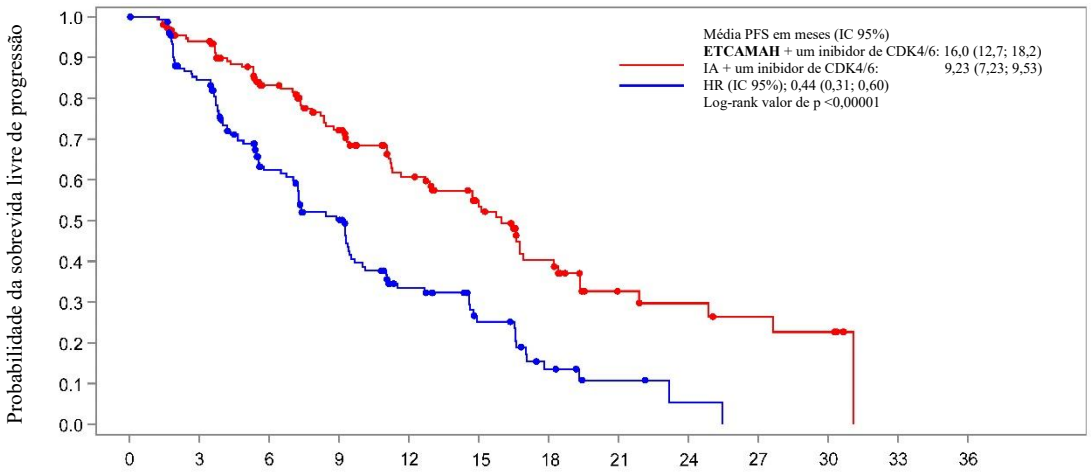
[a] Inclui eventos de progressão que ocorrem dentro de 2 visitas após a última avaliação passível de análise.

[b] O cálculo é baseado na técnica de Kaplan-Meier.

[c] Uma razão de risco (hazard ratio) < 1 favorece o braço de tratamento com **ETCAMAH** mais inibidor de CDK4/6.

[d] O valor de p para PFS2 não é significativo (nível de significância estatística pré-especificado = 0,0001).

Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão pela Avaliação do Investigador no SERENA-6.



Resultados Relatados pelos Pacientes no SERENA-6

Tempo até a deterioração (TTD) no estado de saúde global/qualidade de vida (GHS/QoL) e dor

GHS/QoL e dor relatada pelos pacientes foram mensurados usando o questionário EORTC QLQ-C30. O EORTC QLQ-C30 foi administrado no Ciclo 1 Dia 1 (antes da dose), a cada 4 semanas nas primeiras 24 semanas, e a cada 8 semanas depois disso até a segunda progressão, e também na descontinuação do tratamento.

ETCAMAH em combinação com um inibidor de CDK4/6 levou a uma redução clinicamente significativa no risco de deterioração de GHS/QoL e dor em comparação com o inibidor de CDK4/6 mais IA. Pacientes tratados

com **ETCAMAH** mais um inibidor de CDK4/6 apresentaram uma deterioração tardia em GHS/QoL (HR 0,53, IC 95%: 0,33, 0,82; mediana de 23 meses vs 6,37 meses) e dor (HR 0,57, IC 95%: 0,37, 0,86; mediana de 16,6 meses vs 6,47 meses) em comparação com o inibidor de CDK4/6 mais IA.

Questionário de Avaliação de Sintomas Visuais

Os efeitos visuais relatados pelos pacientes foram medidos usando o Questionário de Avaliação de Sintomas Visuais (VSAQ). O VSAQ foi administrado no Ciclo 1 Dia 1 (antes da dosagem), em 2 semanas, em 6 semanas, em 24 semanas, e a cada 12 semanas depois disso até a descontinuação do tratamento, na descontinuação do tratamento, e 4 semanas após a descontinuação do tratamento. Os efeitos visuais foram observados cedo em ambos os braços de tratamento, com um aumento na notificação desses efeitos a partir da semana 2. Uma proporção maior de pacientes relatou efeitos visuais no braço **ETCAMAH** mais inibidor de CDK4/6 em todos os pontos de tempo avaliáveis após o basal. Para aqueles que relataram efeitos visuais, os sintomas foram tipicamente breves, com duração inferior a 60 segundos na maioria, em três ou menos dias por semana. Os pacientes que experimentaram efeitos visuais relataram impacto mínimo ou baixo nas atividades diárias no braço **ETCAMAH** mais inibidor de CDK4/6, sem evidência de piora adicional ao longo do tempo em qualquer braço de tratamento.

No basal, 16% dos pacientes relataram efeitos visuais em ambos os braços do estudo. Se observados, os efeitos visuais emergentes do tratamento apareceram precocemente, com ambos os braços relatando um aumento no número de pacientes com efeitos em 2 semanas (mais no braço **ETCAMAH** mais inibidor de CDK4/6 do que no braço IA mais inibidor de CDK4/6), que então permaneceram estáveis. Os pacientes tipicamente relataram efeitos visuais ocorrendo ≤ 3 vezes por semana, de curta duração (< 1 minuto) e com pouco ou nenhum incômodo. O impacto mediano nas atividades da vida diária foi "mínimo", sem evidência de piora ao longo do tempo. A reversibilidade foi evidente, com apenas < 7% dos pacientes em ambos os braços relatando efeitos visuais 4 semanas após o tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Camizestranto é um degradador seletivo do receptor de estrogênio de última geração (ngSERD) oral e um antagonista completo do receptor de estrogênio (RE).

Propriedades Farmacodinâmicas

Camizestranto se liga ao domínio de ligação do ligante do REα, antagonizando a atividade do REα codificado tanto pelo tipo ESR1 selvagem quanto do *ESR1* mutado, induzindo a degradação dependente de proteassoma do REα, sem agonizar o REα.

Camizestranto demonstrou atividade antitumoral potente em linhagens celulares RE-positivo e modelos pré-clínicos de xenotransplantes derivados de pacientes (PDX), incluindo aqueles com genes do *ESR1* de tipo selvagem ou mutados. O tratamento com camizestranto em combinação com um inibidor de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe) demonstrou maior atividade antitumoral do que qualquer agente isolado em linhagens celulares RE-positivo e modelos PDX.

A análise de biópsias tumorais pareadas em estudos clínicos demonstrou que camizestranto levou a uma redução da expressão de RE, receptor de progesterona (PgR) e Ki-67 em pacientes com câncer de mama invasivo primário ou câncer de mama avançado. Em pacientes com câncer de mama avançado com *ESR1m* detectável no início do estudo, camizestranto combinado com palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe mostrou efeitos farmacodinâmicos robustos, conforme avaliado pela redução no ctDNA de *ESR1m*.

Eletrofisiologia cardíaca

A análise de resposta à exposição de um potencial prolongamento do QTcI com doses diárias de 75 mg a 300 mg de monoterapia com camizestranto foi avaliada em 30 pacientes. A prolongação média do QTcI ligada ao medicamento prevista era de 2,99 msec [IC 90%: (-0,11, 6,09)] na média do C_{max} no estado de equilíbrio com um limite superior de 6,09 msec (IC 90%) após 75 mg de camizestranto diariamente. Na dose recomendada de 75 mg de camizestranto, não foi observada uma média de aumento no QTcI > 10 msec.

Propriedades Farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos do camizestranto foram caracterizados em pacientes saudáveis e em pacientes com câncer de mama. Com base na análise farmacocinética populacional (popPK), a farmacocinética do camizestranto na dose de 75 mg é caracterizada por uma depuração plasmática aparente de 69,1 L/h, volume aparente de distribuição (V_{ss}/F) no estado de equilíbrio de 1888 L e uma meia-vida terminal de aproximadamente 23 horas. A biodisponibilidade oral da dose de 75 mg de camizestranto é de 43% e o estado de equilíbrio é atingido no Dia 5 após a dosagem diária.

Absorção

Após a administração oral, o camizestranto é absorvido com concentrações plasmáticas de pico medianas alcançadas aproximadamente de 2 a 4 horas após a dosagem.

Efeito dos Alimentos

Exposições semelhantes foram observadas após a administração com uma refeição rica em gordura ou em jejum noturno, apoiando a administração de camizestranto com ou sem alimentos. Após uma refeição rica em gordura, as razões geométricas das médias de $C_{máx}$ e área sob a curva (ASC) alimentado para em jejum (IC 90%) foram de 106,2% (IC 90%: 94,3%, 119,7%) e 109,8% (IC 90%: 104,4%, 115,5%), respectivamente.

Distribuição

Com base na análise popPK, o camizestranto é distribuído nos tecidos com um volume periférico aparente de distribuição de 608 L. O volume aparente de distribuição do camizestranto no estado de equilíbrio é de 1888 L.

A ligação do camizestranto a proteínas plasmáticas é de 75,3% (24,7% livre). Não há evidência de ligação a proteínas plasmáticas dependente da concentração. A razão sangue/plasma foi de 0,99.

Biotransformação

Os resultados de metabolismo de estudos *in vitro* com hepatócitos sugerem que o camizestranto passa por múltiplas reações de oxidação além da N-glucuronidação direta e é metabolizado principalmente por CYP3A4/5 e UGT1A4. Metabólitos humanos do camizestranto foram detectados e quantificados em amostras farmacocinéticas de voluntárias saudáveis que receberam uma dose oral única de 75 mg de [14C]-camizestranto (0,67 MBq). Os principais materiais circulantes relacionados ao medicamento foram o conjugado N-glucuronídeo de camizestranto, o N-glucuronídeo do metabólito ácido e o camizestranto, que representaram 20,1%, 11,2% e 13,6% da radioatividade circulante no plasma. Os outros oito metabólitos menores no plasma, cada um dos quais tendo uma abundância relativa menor que 10% dos materiais totais relacionados ao medicamento no plasma, eram ou metabólitos oxidativos ou glucuronídeos de metabólitos oxidativos. Nenhum metabólito ativo foi identificado.

Eliminação

Após a administração oral única de 75 mg de [14C]-camizestranto, uma média de 82% da radioatividade

administrada foi recuperada na urina e nas fezes. Uma média da radioatividade total (65,1%) foi recuperada nas fezes, indicando que a excreção fecal foi a principal via de eliminação após a administração oral; com 16,8% da radioatividade total sendo recuperada na urina.

Linearidade/não-linearidade

A ASC e o $C_{máx}$ do camizestranto mostraram um aumento superior ao proporcional à dose na faixa de 25 a 450 mg.

Populações especiais

Efeito da idade, gênero, raça e peso

Com base nas análises popPK (n=756), não foram identificadas relações clinicamente significativas entre a exposição no estado de equilíbrio prevista pelo modelo, a área sob a curva no estado de equilíbrio (ASC_{ss}) e as seguintes covariáveis: idade basal e grupos raciais. A análise popPK mostrou que o peso corporal inicial afetou o volume de distribuição aparente (V2/F), mas isto não foi clinicamente relevante; não impactou significativamente a depuração corporal total aparente (CL/F) ou ASC_{ss}. Não são necessários ajustes de dose para camizestranto com base em idade, gênero, raça ou peso corporal.

Insuficiência renal

A análise popPK utilizou a depuração contínua de creatinina. A depuração de creatinina basal (CrCL) foi calculada usando a equação de Cockcroft-Gault para avaliar o efeito da função renal na farmacocinética do camizestranto; a mediana do CrCL foi de 86,2 mL/min (faixa de 22,8-303 mL/min). A análise mostrou que não há impacto clinicamente significativo da insuficiência renal leve e moderado no início na farmacocinética do camizestranto, indicando que não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada.

Houve poucos pacientes com insuficiência renal grave e nenhum paciente em diálise ou com CrCL < 15 mL/min foi incluído nos estudos clínicos de camizestranto. Portanto, uma dose adequada de camizestranto não foi estabelecida para pacientes com insuficiência renal grave e pacientes em diálise.

Insuficiência hepática

Com base em um estudo farmacocinético em pacientes após uma dose única de 75 mg, a média geométrica do $C_{máx}$ e $ASC_{0\text{-}INF}$ da exposição ao camizestranto em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) foi 2,4 vezes e 2,7 vezes, respectivamente, mais elevada comparada a pacientes com função hepática normal. A média geométrica do $C_{máx}$ e $ASC_{0\text{-}INF}$ da exposição ao camizestranto em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) foi 3,1 vezes e 3,8 vezes, respectivamente, mais elevada comparada a pacientes com função hepática normal.

A modelagem PBPK do camizestranto na dose de 75 mg em monoterapia prevê que para pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A), a média geométrica do C_{maxss} e ASC_{ss} no estado de equilíbrio aumentarão em 1,37 vezes e 1,33 vezes, respectivamente, em comparação com aqueles com função hepática normal. Para insuficiência hepática moderada (Child Pugh B), esses valores são previstos para aumentar em 2,05 vezes e 2,00 vezes, respectivamente. A insuficiência hepática grave (Child Pugh C) prevê um aumento de 2,70 vezes na C_{maxss} e 3,22 vezes na ASC_{ss}, em comparação a pacientes com função hepática normal.

Para pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) em comparação com aqueles com função hepática normal, a modelagem PBPK de camizestranto na dose de 75 mg, em combinação com 400 mg de ribociclibe, previu que a média geométrica do C_{maxss} e ASC_{ss} no estado de equilíbrio aumentariam em 3,40 vezes e 4,01 vezes, respectivamente, comparado a pacientes com função hepática normal.

Interação medicamentosa

Estudos Clínicos e Modelagem PBPK

Efeitos de outros medicamentos sobre o camizestranto

Inibidores de CYP3A4/5: O uso concomitante de itraconazol, um inibidor forte de CYP3A4/5, aumentou média geométrica do C_{max} e ASC_{inf} do camizestranto em 1,37 vezes e 1,90 vezes, respectivamente.

Indutores de CYP3A4/5: A modelagem PBPK previu uma diminuição na média geométrica do $C_{máx}$ e ASC do camizestranto pela rifampicina, um indutor forte de CYP3A4/5, em 0,23 vezes e 0,38 vezes, respectivamente. De forma semelhante, previu-se uma diminuição na média geométrica do $C_{máx}$ e ASC do camizestranto pelo fenobarbital, um indutor moderado de CYP3A4/5, em 0,43 vezes e 0,58 vezes, respectivamente.

Efeitos do camizestranto sobre outros medicamentos

Substratos de CYP3A4/5: O uso concomitante de camizestranto aumentou a média geométrica do $C_{máx}$ do midazolam, um substrato sensível de CYP3A4/5, em 1,50 vezes e a ASC em 1,99 vezes, respectivamente.

CYP2C9: A modelagem PBPK previu um aumento da média geométrica do $C_{máx}$ e ASC de s-varfarina, um substrato sensível de CYP2C9, em 1,09 vezes e 9,69 vezes, respectivamente, quando coadministrado com camizestranto. De forma semelhante, a modelagem PBPK também previu um aumento no $C_{máx}$ e ASC de siponimode, um substrato moderadamente sensível de CYP2C9, em 1,10 vezes e 4,74 vezes, respectivamente, quando coadministrado com camizestranto.

CYP2C19: A modelagem PBPK previu um aumento da média geométrica do $C_{máx}$ e ASC do omeprazol, um substrato sensível de CYP2C19, em 2,75 vezes e 6,54 vezes, respectivamente, quando coadministrado com camizestranto. De forma semelhante, a modelagem PBPK também previu um aumento da média geométrica do $C_{máx}$ e ASC do lansoprazol, um substrato moderadamente sensível de CYP2C19, em 1,48 vezes e 4,28 vezes, respectivamente, quando coadministrado com camizestranto.

Estudos *in vitro*

Enzimas CYP: O camizestranto é um inibidor reversível de CYP2B6, CYP2D6 e CYP3A4/5, mas não inibe CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1. A modelagem PBPK prevê que não há interações clinicamente significativas para CYP2B6 e CYP2D6. O camizestranto não é um inibidor dependente do tempo de CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4/5. O camizestranto é um inibidor dependente do tempo de CYP2C9 e CYP2C19. O camizestranto tem baixo potencial para causar indução de CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5.

Enzimas UGT: O camizestranto é um inibidor fraco (IC50 > 100 µM) de UGT1A1 e UGT2B7.

Transportadores: O camizestranto é um inibidor potencial de P-gp, BCRP e OATP1B1. A modelagem PBPK prevê que não há interações clinicamente significativas para a inibição de substratos sensíveis de P-gp, OATP1B1 e BCRP. O camizestranto não é um inibidor de OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 e MATE2K. O camizestranto é um substrato para P-gp, mas não de BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade não clínica/repetição de doses

Efeitos relacionados à ação farmacológica de camizestranto foram observados no trato reprodutivo masculino e feminino em camundongos, ratos e cães e nas adrenais (ratos e camundongos) e glândula pituitária (camundongos). Alguns achados foram observados em exposições plasmáticas totais (ASC) mais baixas do que aquelas observadas na dose clínica de 75 mg. A maioria dos achados no trato reprodutivo são considerados irrelevantes para mulheres pós-menopáusicas ou em mulheres pré- ou peri-menopáusicas ou homens tratados com um agonista de LHRH.

Agregação de macrófagos (pulmão, baço, timo e linfonodos mesentéricos) e vacuolização (epitélio biliar do fígado) foram notadas em ratos e/ou camundongos. Essa condição foi confirmada como fosfolipidose nos pulmões dos ratos, foi reversível após um mês de dosagem, mas foi considerada adversa em ratos fêmeas no estudo de seis meses em uma exposição plasmática total (ASC) de aproximadamente 60 vezes maior do que a observada com a dose clínica de 75 mg.

A função da retina avaliada por eletrorretinografia em ratos pigmentados demonstrou reduções na amplitude da onda B adaptada ao escuro (indicativa de atividade reduzida das células bipolares de bastonetes) e aumento na amplitude e latência da onda B adaptada à luz. Esses efeitos foram reversíveis, não associados a danos às estruturas oculares como avaliado por microscopia de luz, e ocorreram em níveis plasmáticos livres de camizestranto aproximadamente 5 vezes superiores àqueles observados na dose clínica de 75 mg.

Em cães, a dosagem combinada de camizestranto com atropina resultou em um aumento significativo na exposição plasmática e cerebral de atropina considerado devido à inibição do metabolismo da atropina e, portanto, possivelmente específico de cães.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Camizestranto foi negativo nos ensaios de Ames e de micronúcleo *in vitro*, e no estudo de micronúcleo *in vivo*. Em estudos de doses repetidas crônicas, foram observadas hiperplasia (de células da granulosa em ratos e do estroma do cordão sexual em cães) e tumores benignos de células da granulosa nos ovários de ratos e cães, com exposições plasmáticas totais (ASC) iguais ou superiores a 2 vezes em comparação com as observadas na dose clínica de 75 mg. Um adenoma de célula intersticial (*Leydig*) foi observado no testículo de um único animal no estudo crônico em cães, com exposições plasmáticas totais (ASC) de 13 vezes aquelas observadas na clínica a 75 mg. Os achados são considerados irrelevantes para mulheres pós-menopáusicas ou em mulheres pré- ou peri-menopáusicas ou homens tratados com um agonista de LHRH.

Toxicidade reprodutiva

Toxicidade embriofetal/desenvolvimental

A administração de camizestranto em um estudo modificado de desenvolvimento embriofetal, incluindo a avaliação quando a dosagem foi iniciada antes da implantação em ratos, não resultou em evidência de implantação em fêmeas dosadas com 0,1 mg/kg/dia do Dia 2 ao Dia 20 da gestação a níveis plasmáticos maternos totais mais baixos do que a exposição humana (ASC) na dose clínica de 75 mg. Quando a administração foi restrita à organogênese, camizestranto não teve efeito na sobrevivência ou desenvolvimento embriofetal, mas quando administrado da implantação até o parto e durante a lactação, camizestranto resultou em aumento do tempo de gestação, distocia, comprometimento da sobrevivência e crescimento da prole em exposições maternas mais baixas do que as observadas na dose clínica de 75 mg.

Fertilidade

Em ratas, o camizestranto teve efeitos adversos sobre os ciclos estrais, comportamento de acasalamento, fertilidade e sobrevivência embrionária inicial, que foram totalmente reversíveis após um período de 1 mês sem dosagem. Os efeitos foram observados em uma exposição plasmática total (ASC) menor do que as observadas na dose clínica de 75 mg. Em ratos machos, após 9 semanas de dosagem, houve contagens menores de espermátides/espermatozoides, maior porcentagem de anormalidades espermáticas, menor motilidade dos espermatozoides e menores taxas de acasalamento e gravidez, indicando um efeito sobre a fertilidade masculina. Os efeitos foram observados em uma exposição plasmática total (ASC) $\geq$ 2 vezes àqueles observados na dose clínica de 75 mg, mas um nível de não efeito não foi estabelecido.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Categoria X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Insuficiência hepática

ETCAMAH é metabolizado pelo fígado. Pacientes com função hepática comprometida podem ter aumento na exposição a **ETCAMAH**. O uso de **ETCAMAH** em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* C) deve ser monitorado de perto. Em pacientes com insuficiência hepática grave, **ETCAMAH** e ribociclibe devem ser usados com cautela e monitorados de perto (ver seções 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Monitoramento hematológico

Para mais informações, consultar também a bula do medicamento inibidor de CDK4/6.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

ETCAMAH não afeta, ou afeta de forma mínima, a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas. No entanto, durante o tratamento com **ETCAMAH**, efeitos visuais foram relatados (ver seções 9. REAÇÕES ADVERSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS) e aqueles pacientes que experimentarem esses sintomas devem ser aconselhados a ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

Uso na gravidez e lactação

Mulheres em idade fértil

Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem em tratamento com **ETCAMAH**. Um teste de gravidez deve ser realizado e confirmado como negativo em mulheres em idade fértil antes de iniciar o tratamento, e a repetição dos testes deve ser considerada ao longo do tratamento.

Contracepção em homens e mulheres

Os pacientes devem ser aconselhados a usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com **ETCAMAH** e pelos seguintes períodos após a conclusão do tratamento com **ETCAMAH**: pelo menos 4 semanas para mulheres e 1 semana para homens.

Gravidez

Não há dados sobre o uso de **ETCAMAH** em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Com base no seu mecanismo de ação e nos dados pré-clínicos, **ETCAMAH** pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida. Dificuldades no parto foram observadas em um estudo com ratas, onde os animais foram doseados desde a implantação até a gestação, parto e lactação em exposições abaixo da ASC humana na dose recomendada (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). **ETCAMAH** não é recomendado durante a gravidez e para mulheres em idade fértil que não estejam usando contracepção (ver seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Amamentação

Não se sabe se camizestranto e seus metabólitos são excretados no leite humano. A administração de camizestranto desde a gestação até o parto e durante a lactação em ratos resultou em comprometimento da sobrevivência e crescimento da prole em níveis plasmáticos totais maternos (ASC) mais baixos do que os observados na dose clínica de 75 mg (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Não se pode excluir um risco para a criança amamentada. A amamentação deve ser descontinuada antes do tratamento com **ETCAMAH** (ver seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Fertilidade

Não há dados sobre o efeito de **ETCAMAH** na fertilidade humana. Os resultados de estudos em animais mostraram que o camizestranto tem efeitos nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos em camundongos, ratos e cães, e efeitos adversos sobre a fertilidade feminina e masculina em ratos (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre o ETCAMAH

Indutores de CYP3A4/5

Indutores de CYP3A4/5 podem reduzir os níveis de exposição do **ETCAMAH**. A coadministração de **ETCAMAH** e um indutor forte de CYP3A4/5 (por exemplo, carbamazepina e Erva de São João) deve ser evitada. Deve-se considerar um medicamento alternativo com potencial nulo ou fraco de induzir CYP3A4/5.

A coadministração de **ETCAMAH** e um indutor moderado de CYP3A4/5 (por exemplo, fenobarbital) pode ser usada com cautela. Quando **ETCAMAH** é coadministrado em combinação com ribociclibe, além de um indutor moderado de CYP3A4/5, não é necessário ajuste de dose de **ETCAMAH**. Quando **ETCAMAH** é coadministrado em combinação com abemaciclibe ou palbociclibe, considere evitar o uso de indutores moderados de CYP3A4/5, substituindo por um medicamento concomitante alternativo. (ver seções 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Não é necessário ajuste de dose de **ETCAMAH** quando coadministrado com um indutor fraco de CYP3A4/5.

Efeitos do ETCAMAH sobre outros medicamentos

Substratos de CYP2C9 e CYP2C19

Com base no modelo de Farmacocinética Baseada em Fisiologia (PBPK), a coadministração de **ETCAMAH** pode aumentar os níveis de exposição de medicamentos que são substratos de CYP2C9 e/ou CP2C19 em até 9,7 vezes na ASC. Medicamentos que são substratos sensíveis (por exemplo, omeprazol) ou substratos com índice terapêutico estreito de CYP2C9 e/ou CYP2C19 (por exemplo, varfarina e fenitoína) devem ser interrompidos pelo menos 2 semanas antes da primeira dose de **ETCAMAH** e não devem ser usados por pelo menos 2 semanas após a última dose de **ETCAMAH**. Substratos sensíveis do CYP2C9, como a varfarina, podem aumentar o risco de sangramento.

A coadministração de **ETCAMAH** e substratos moderadamente sensíveis de CYP2C9 e/ou CYP2C19 (por exemplo, lansoprazol) pode ser permitida com cautela; no entanto, drogas alternativas devem ser consideradas, se possível (ver seções 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Substratos de CYP3A4/5

ETCAMAH deve ser usado com cautela quando coadministrado com substratos sensíveis de CYP3A4/5 (por exemplo, midazolam e sinvastatina). Substratos de CYP3A4/5 com índice terapêutico estreito (por exemplo,

alfentanil e fentanil) podem necessitar de ajuste de dose e devem ser monitorados de perto (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT

ETCAMAH em combinação com ribociclibe foi estudado clinicamente. Recomenda-se monitoramento clínico e ajustes de dose com referência à bula aprovada para ribociclibe. A coadministração de outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT e/ou têm risco conhecido de Torsades de Pointes (por exemplo, ciprofloxacino e ondansetrona) deve ser evitada. Se o uso concomitante não puder ser evitado, monitore os ECGs conforme indicado clinicamente (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Agentes redutores de acidez

Não são necessários ajustes de dose de **ETCAMAH** quando administrado concomitantemente com agentes redutores de acidez.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ETCAMAH deve ser armazenado à temperatura ambiente (15ºC a 30ºC).

ETCAMAH tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

ETCAMAH 75 mg é um comprimido redondo, de aproximadamente 9 mm, biconvexo, revestido por película bege, gravado com 'CM' acima de '75' em um lado e liso no verso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

ETCAMAH é para uso oral.

O comprimido deve ser engolido inteiro com água e pode ser tomado com ou sem alimentos, aproximadamente no mesmo horário a cada dia. **ETCAMAH** não deve ser ingerido se estiver quebrado, rachado ou de alguma forma não intacto. O comprimido não deve ser mastigado, esmagado, dissolvido ou dividido.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Posologia

O tratamento com **ETCAMAH** deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na administração de medicamentos oncológicos.

Câncer de mama avançado após surgimento de mutação *ESR1* durante terapia endócrina de primeira linha

Pacientes com câncer da mama HR-positivo, HER2-negativo localmente avançado ou metastático em tratamento endócrino de primeira linha podem ser selecionados para tratamento com **ETCAMAH** com base na presença da mutação *ESR1* em amostras de plasma, com um teste validado realizado a cada 3 meses até que uma mutação *ESR1* tenha sido detectada.

A dose recomendada de **ETCAMAH,** em combinação com um inibidor de CDK4/6, é de 75 mg uma vez ao dia. O inibidor de CDK4/6 deve ser mantido na mesma dose administrada no momento do início com **ETCAMAH** quando a mutação *ESR1* foi detectada.

Consulte, também, a bula do inibidor de CDK4/6 para obter a informação sobre a dose recomendada.

Uso do Agonista do Liberador de Hormônio Luteinizante (LHRH)

Em mulheres pré ou peri-menopáusicas e em homens, **ETCAMAH** e um inibidor CDK4/6 devem ser combinados com um agonista LHRH, de acordo com os padrões atuais da prática clínica.

Duração do tratamento

O tratamento com **ETCAMAH** deve ser mantido enquanto se observar benefício clínico ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Dose esquecida

Se uma dose de **ETCAMAH** for esquecida, pode ser ingerida imediatamente em até 6 horas após o horário habitual de administração. Após mais de 6 horas, deve-se ignorar a dose nesse dia e a dose seguinte de **ETCAMAH** deve ser ingerida no seu horário habitual. Se o paciente vomitar, não deve ser ingerida uma dose adicional. A dose seguinte de **ETCAMAH** deve ser administrada na hora habitual.

Ajuste de dose

O tratamento com **ETCAMAH** pode ser temporariamente interrompido e/ou descontinuado para controle das reações adversas de acordo com a recomendação de modificação de dose apresentada na Tabela 2.

Tabela 2: Recomendação de ajuste de dose para ETCAMAH

Evento Adverso **NCI CTCAE (v5.0) toxicidade**	**Detalhes**	**Ação**
Bradicardia [a]	Sintomático, CTCAE Grau ≥ 2	Considere suspender a administração de **ETCAMAH** durante a avaliação de medicamentos concomitantes conhecidos por causar bradicardia. Caso a contribuição de uma medicação concomitante não seja identificada, suspender **ETCAMAH** até que os sintomas da bradicardia se resolvam. Caso seja identificada contribuição de medicação concomitante, deve considerar-se a interrupção ou modificação da dose deste agente até os sintomas de bradicardia

Evento Adverso NCI CTCAE (v5.0) toxicidade	Detalhes	Ação
		desaparecerem e, em seguida, reiniciar a administração de **ETCAMAH**. Considere reavaliar a frequência cardíaca após o reinício da administração de **ETCAMAH**. Descontinuar permanentemente a administração de **ETCAMAH** em caso de bradicardia sintomática persistente.
Efeitos Visuais [b]	CTCAE Grau ≥ 2/ limitação das ADLs	Considere o encaminhamento para um oftalmologista se os sintomas visuais forem progressivos, persistentes ou interferirem nas atividades diárias. A decisão sobre a interrupção do tratamento deve ser baseada na avaliação clínica.
Outro evento adverso de grau 3 ou superior avaliado como causalmente relacionado ao ETCAMAH	EA grave considerado como causalmente relacionado ao **ETCAMAH** após avaliação de possíveis fatores alternativos contribuintes e medicamentos concomitantes.	Suspender a dose de **ETCAMAH** até que a resolução para CTCAE Grau 2 ou inferior, e então reiniciar a dosagem de **ETCAMAH**. Considere a descontinuação permanente de **ETCAMAH** para EAs recorrentes de Grau 3 ou superiores.

ADL = Atividades diárias; EA = Evento Adverso; CTCAE = Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos; NCI = Instituto Nacional do Câncer.

[a.] Bradicardia inclui bradicardia e bradicardia sinusal.

[b.] Efeitos visuais incluem fotopsia, visão turva, deficiência visual, diplopia e fotofobia de distúrbios oculares de acordo com a classe de sistemas de órgãos (SOC) do Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) e perseveração visual de acordo com SOC de distúrbios do sistema nervoso, do MedDRA.

Consulte a bula do medicamento inibidor de CDK4/6 ou agonista LHRH coadministrado para orientações sobre modificações de dose, em caso de toxicidade e outras informações de segurança relevantes.

Coadministração com indutores de CYP3A4/5

A coadministração de indutores fortes de CYP3A4/5 deve ser evitada, e um medicamento concomitante alternativo deve ser considerado.

A coadministração com indutores moderados de CYP3A4/5 pode ser permitida com cautela (ver seções 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Quando **ETCAMAH** é coadministrado em combinação com ribociclibe, além de um indutor moderado de CYP3A4/5, não é necessário ajuste de dose de **ETCAMAH**. Quando **ETCAMAH** é coadministrado em combinação com abemaciclibe ou palbociclibe, considerar evitar o uso de indutores moderados do CYP3A4/5, trocando por um medicamento concomitante alternativo.

Nenhum ajuste de dose de **ETCAMAH** é necessário quando coadministrado com um indutor fraco de CYP3A4/5.

Coadministração com inibidores de CYP3A4/5

Não é necessário ajuste de dose de **ETCAMAH** quando coadministrado com inibidores fracos, moderados ou fortes de CYP3A ou com inibidores de UGT1A4.

Coadministração com outros medicamentos

A coadministração de substratos sensíveis ou substratos com índice terapêutico estreito de CYP2C9 e/ou CYP2C19 deve ser evitada. **ETCAMAH** deve ser utilizado com cautela quando coadministrado com substratos de CYP2C9 moderadamente sensíveis e/ou substratos de CYP2C19, mas alternativas devem ser consideradas, se possível (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

A coadministração de substratos sensíveis de CYP3A4/5 pode ser permitida com cautela. A coadministração de substratos de CYP3A4/5 com índice terapêutico estreito pode exigir ajuste de dose e deve ser monitorada de perto (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT são discutidos na seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.

A coadministração de atropina pode ser permitida com cautela (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Populações especiais

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose de **ETCAMAH** para pacientes com insuficiência renal leve (CrCl 60–89 mL/min) ou moderada (CrCl 30–59 mL/min). **ETCAMAH** não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave (CrCl < 30 mL/min) ou em diálise; a segurança e a farmacocinética de **ETCAMAH** não foram estabelecidas nessas condições. (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Evitar o uso nesses pacientes devido ao risco potencial de acúmulo.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose de **ETCAMAH** para pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (Child-Pugh A, B ou C). O uso de **ETCAMAH** em pacientes com insuficiência hepática grave deve ser monitorado de perto (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose de **ETCAMAH** para pacientes idosos (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

População pediátrica

ETCAMAH não é indicado para uso em pacientes pediátricos, pois a segurança e eficácia de **ETCAMAH** em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral do perfil de segurança

O perfil de segurança de **ETCAMAH** no estudo SERENA-6 é baseado em dados de 155 pacientes que receberam **ETCAMAH** em combinação com um inibidor de CDK4/6.

A duração mediana de exposição ao **ETCAMAH** em combinação com um inibidor de CDK4/6 foi de 10,12 meses e ao IA em combinação com um inibidor de CDK4/6 foi de 6,31 meses.

Para as reações adversas de efeitos visuais e bradicardia, a maioria foi de Grau 1 ou Grau 2 pelo CTCAE. Modificações de dose devido a essas reações adversas ocorreram em 13 pacientes (8,4%). Não foram relatadas descontinuações devido a reações adversas.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas de **ETCAMAH** foram atribuídas às categorias de frequência na Tabela 3 quando possível, com base na incidência de relatórios de eventos adversos em 155 pacientes que receberam **ETCAMAH** em combinação com um inibidor de CDK4/6 no estudo SERENA-6. As frequências das reações adversas do estudo clínico são baseadas em frequências de eventos adversos de todas as causas, onde uma proporção dos eventos de uma reação adversa pode ter outras causas além do medicamento, tais como a doença, outro medicamento ou causas não relacionadas.

As reações adversas estão listadas por Classe de Sistemas de Órgãos (SOC) do sistema MedDRA e em ordem decrescente de frequência . As frequências são definidas como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raro (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de gravidade decrescente.

Tabela 3: Reações adversas a medicamentos relatadas no estudo SERENA-6 (N = 155)[a]

MedDRA SOC	**MedDRA Term**	**Geral (todos os graus (%) Nº de pacientes(%) Categoria**	**Grau 3 ou 4, Número de pacientes (%) Categoria**
Infecções	Covid-19	Comum, 10 (6,5%)	-
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Neutropenia	Muito comum, 45 (29%)	Muito comum, 36 (23,2%)

	Anemia	Muito comum, 27 (17,4%)	Comum, 7 (4,5%)
	Leucopenia	Comum, 9 (5,8%)	Comum, 4 (2,6%)
Distúrbios do Sistema Nervoso	Dor de cabeça	Comum, 12 (7,7%)	Incomum 1 (0,6%)
	Tontura	Comum, 10 (6,5%)	Incomum, 1 (0,6%)
Distúrbios oculares	Efeitos Visuais [c]	Muito comum, 49 (31,6%)	Incomum, 1 (0,6%)
	Olho Seco	Muito comum, 18 (11,6%)	-
	Moscas volantes vítreas	Comum, 14 (9%)	-
Distúrbios Cardíacos	Bradicardia [d]	Comum, 12 (7,7%)	-
Distúrbios Vasculares	Fogacho	Comum, 12 (7,7%)	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse	Comum, 11 (7,1%)	-
	Dispneia	Comum, 8 (5,2%)	-
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Comum, 15 (9,7%)	-
	Diarreia	Comum, 14 (9,0%)	-
	Vômito	Comum, 12 (7,7%)	Incomum, 1 (0,6%)
	Constipação	Comum, 11 (7,1%)	-
	Estomatite	Comum, 8 (5,2%)	-
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Alopecia	Comum, 8 (5.2%)	-
	Prurido	Comum, 8 (5,2%)	-
Distúrbios musculoesqueléticos e	Artralgia	Muito comum, 25 (16,1%)	-

do tecido conjuntivo	Dor nas Costas	Comum, 15 (9,7%)	Incomum, 1 (0,6%)
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Fadiga	Muito comum, 24 (15,5%)	-
	Astenia	Comum, 12 (7,7%)	-
	Pirexia	Comum, 9 (5,8%)	-
Investigações	Contagem de neutrófilos diminuída	Muito comum, 42 (27,1%)	Muito comum, 35 (22,6%)
	Contagem de leocócitos diminuída	Muito comum, 17 (11%)	Comum, 11 (7,1%)

[a] As reações adversas ao medicamento camizestranto resumem os eventos adversos emergentes do tratamento TEAEs designados como reações adversas (ADRs).

[b] Efeitos visuais incluem fotopsia, visão turva, deficiência visual, diplopia, fotofobia e perseveração visual conforme SOC de distúrbios do sistema nervoso, do MedDRA. Os efeitos visuais foram tipicamente intermitentes, de curta duração, e não contínuos ao longo do dia. Reportou-se que os efeitos visuais não pioraram ao longo do tempo nos pacientes.

[c] Bradicardia inclui bradicardia e bradicardia sinusal. A bradicardia exibiu um início dependente do tempo, onde uma diminuição gradual da frequência cardíaca pode atingir um ponto estável em aproximadamente 14 dias e geralmente foi recuperada após cessar o tratamento em um curso de tempo similar.

[d] Os TEAEs de camizestranto + inibidor de CDK4/6 resumem os TEAEs que ocorrem com frequência superior a 5% no SERENA-6.

As porcentagens são baseadas no número total de pacientes no grupo de tratamento (N). A categoria é definida com base na convenção do CIOMS III antes do arredondamento: (1) muito comum (≥ 1/10), (2) comum (≥ 1/100 a < 1/10), (3) incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), (4) rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), (5) muito rara (< 1/10.000) e (6) ND (não definida/não conhecida — não pode ser estimada com os dados disponíveis).

Descrição de reações adversas selecionadas

Bradicardia

Entre 12 pacientes que relataram bradicardia, 6 pacientes apresentaram bradicardia assintomática de Grau 1 pelo CTCAE, enquanto os demais tiveram reações adversas de Grau 2. Nenhuma reação adversa de bradicardia de Grau 3 ou Grau 4 pelo CTCAE foi relatada. Ocorreram modificações de dose devido a bradicardia em 9 pacientes. Nenhum dos pacientes descontinuou o tratamento devido à bradicardia. O tempo mediano para o início da bradicardia foi de 17 dias. No momento da análise, a maioria dos pacientes que havia relatado bradicardia havia se recuperado ou estava se recuperando durante o tratamento.

Efeitos Visuais

Dos 49 pacientes que relataram efeitos visuais, a maioria (44 pacientes, 89,8%) apresentou reações adversas de Grau 1 pelo CTCAE, enquanto 4 pacientes (8,2%) apresentaram reações adversas de Grau 2 pelo CTCAE. Uma reação adversa de Grau 3 (fotopsia) ocorreu. Modificações de dose devido a efeitos visuais ocorreram em 4 pacientes. Nenhum dos pacientes descontinuou o tratamento por apresentar efeitos visuais. O efeito visual mais comum foi a fotopsia (31 pacientes, 63,3%). O tempo mediano para o início do primeiro efeito visual foi de 8 dias. No momento desta análise, a maioria dos pacientes que havia relatado efeitos visuais havia se recuperado ou estava se recuperando durante o tratamento. A revisão oftalmológica dos pacientes que relataram efeitos visuais não mostrou evidências de efeitos estruturais no olho ou alterações clinicamente significativas na acuidade visual atribuídas ao **ETCAMAH** (ver também seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há tratamento específico em caso de sobredosagem de **ETCAMAH**. Em estudos clínicos, um número limitado de pacientes foi tratado com uma dose diária em monoterapia de até 450 mg. A dose máxima tolerada (DMT) não foi definida. O perfil de segurança dos pacientes tratados com doses diárias únicas de 150 mg de **ETCAMAH** foi consistente com o perfil de segurança estabelecido de **ETCAMAH** na dose recomendada de 75 mg uma vez ao dia (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). No caso de suspeita de sobredosagem, os pacientes devem ser monitorados de perto e tratados sintomaticamente, se necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro - 1.1618.0308

Produzido por: Patheon Manufacturing Services LLC – Greenville – EUA
Importado e Registrado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

ETC004

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/09/2026.