

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CAMZYOS 2,5 mg твърди капсули
CAMZYOS 5 mg твърди капсули
CAMZYOS 10 mg твърди капсули
CAMZYOS 15 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

CAMZYOS 2,5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 2,5 mg мавакамтен (mavacamten).

CAMZYOS 5 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 5 mg мавакамтен (mavacamten).

CAMZYOS 10 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg мавакамтен (mavacamten).

CAMZYOS 15 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 15 mg мавакамтен (mavacamten).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

CAMZYOS 2,5 mg твърди капсули

Светлолилаво непрозрачно капаче с отпечатан надпис „2.5 mg“ в черно и бяло непрозрачно тяло с отпечатан надпис „Mava“ в черно, като и двата надписа са радиално разположени. Размерът на капсулата е приблизително 18,0 mm по дължина.

CAMZYOS 5 mg твърди капсули

Жълто непрозрачно капаче с отпечатан надпис „5 mg“ в черно и бяло непрозрачно тяло с отпечатан надпис „Mava“ в черно, като и двата надписа са в радиална посока. Размерът на капсулата е приблизително 18,0 mm по дължина.

CAMZYOS 10 mg твърди капсули

Розово непрозрачно капаче с отпечатан надпис „10 mg“ в черно и бяло непрозрачно тяло с отпечатан надпис „Mava“ в черно, като и двата надписа са в радиално разположени. Размерът на капсулата е приблизително 18,0 mm по дължина.

CAMZYOS 15 mg твърди капсули

Сиво непрозрачно капаче с отпечатан надпис „15 mg“ в черно и бяло непрозрачно тяло с отпечатан надпис „Mava“ в черно, като и двата надписа са в радиално разположени. Размерът на капсулата е приблизително 18,0 mm по дължина.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

CAMZYOS е показан за лечението на симптоматична (клас II -III по Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (obstructive hypertrophic cardiomyopathy, oHCM)) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с кардиомиопатия.

Преди започване на лечението фракцията на изтласкване на лявата камера (left ventricular ejection fraction, LVEF) на пациента трябва да бъде оценена чрез ехокардиография (вж. точка 4.4). Ако LVEF е < 55%, лечението не трябва да се започва.

Преди започване на лечението жените с детероден потенциал трябва да имат отрицателен тест за бременност (вж. точки 4.4. и 4.6).

Пациентите трябва да бъдат генотипизирани по отношение на цитохром P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19), за да се определи подходящата доза мавакамтен. Пациенти с фенотип на бавни CYP2C19 метаболитори може да имат повишени експозиции на мавакамтен (до 3 пъти), които може да доведат до повишен риск от систолна дисфункция в сравнение с нормалните метаболитори (вж. точки 4.4. и 5.2). Ако се получи, така че лечението започне преди определянето на CYP2C19 фенотипа, пациентите трябва да следват указанията за прилагане, които се отнасят за бавни метаболитори (вижте фигури 1 и 3, и таблица 1), докато се определи CYP2C19 фенотипът.

Дозировка

Дозовият диапазон е от 2,5 mg до 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg или 15 mg).

Фенотип на бавен метаболитатор на CYP2C19

Препоръчителната начална доза е 2,5 mg перорално веднъж дневно. Максималната доза е 5 mg веднъж дневно. Пациентът трябва да бъде оценен за ранен клиничен отговор чрез градиент на налягането в изходния тракт на лява камера (left ventricular outflow tract, LVOT) с маневра Valsalva 4 и 8 седмици след започване на лечението (вж. фигура 1).

Фенотип на междинен, нормален, бърз и ултрабърз метаболитатор на CYP2C19

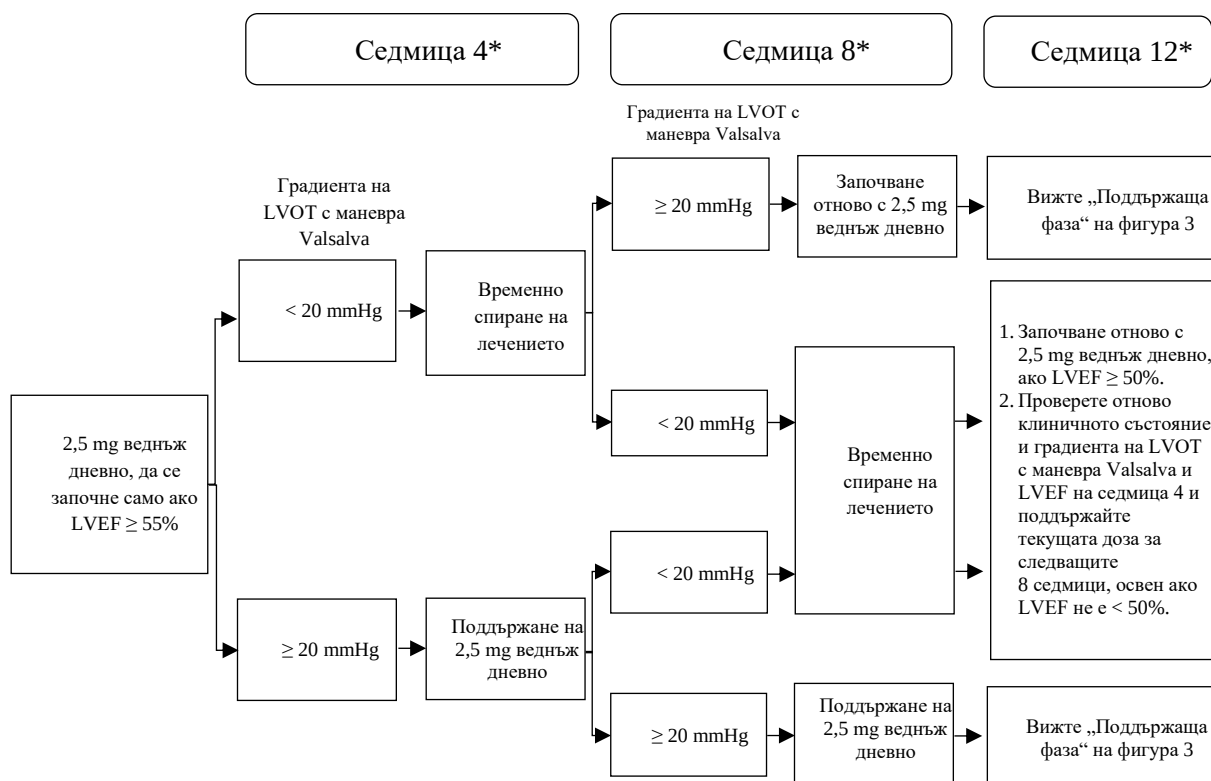
Препоръчителната начална доза е 5 mg перорално веднъж дневно. Максималната доза е 15 mg веднъж дневно. Пациентът трябва да бъде оценен за ранен клиничен отговор чрез градиента на LVOT с маневра Valsalva 4 и 8 седмици след започване на лечението (вж. фигура 2).

След постигане на индивидуализирана поддържаща доза с LVEF $\geq$ 55% пациентите трябва да бъдат оценени на всеки 6 месеца. За пациенти с LVEF 50 - < 55% независимо от градиента на LVOT с маневра Valsalva пациентите трябва да бъдат оценени на всеки 3 месеца (вж. фигура 3). Ако при някоя визита LVEF на пациента е < 50%, лечението трябва да се прекъсне за 4 седмици, докато LVEF не се възстанови до $\geq$ 50% (вж. фигура 4).

При пациентите с интеркурентно заболяване, като сериозна инфекция или аритмия (включително предсърдно мъждене или друга неконтролирана тахиаритмия), което може да наруши систолната функция, се препоръчва оценка на LVEF и не се препоръчват повишения на дозата до отзвучаване на интеркурентното заболяване (вж. точка 4.4).

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти, при които не е наблюдаван отговор (напр. няма подобрение на симптомите, качеството на живота, способността за извършване на физически упражнения, градиента на LVOT) след 4 – 6 месеца при максималната поносима доза.

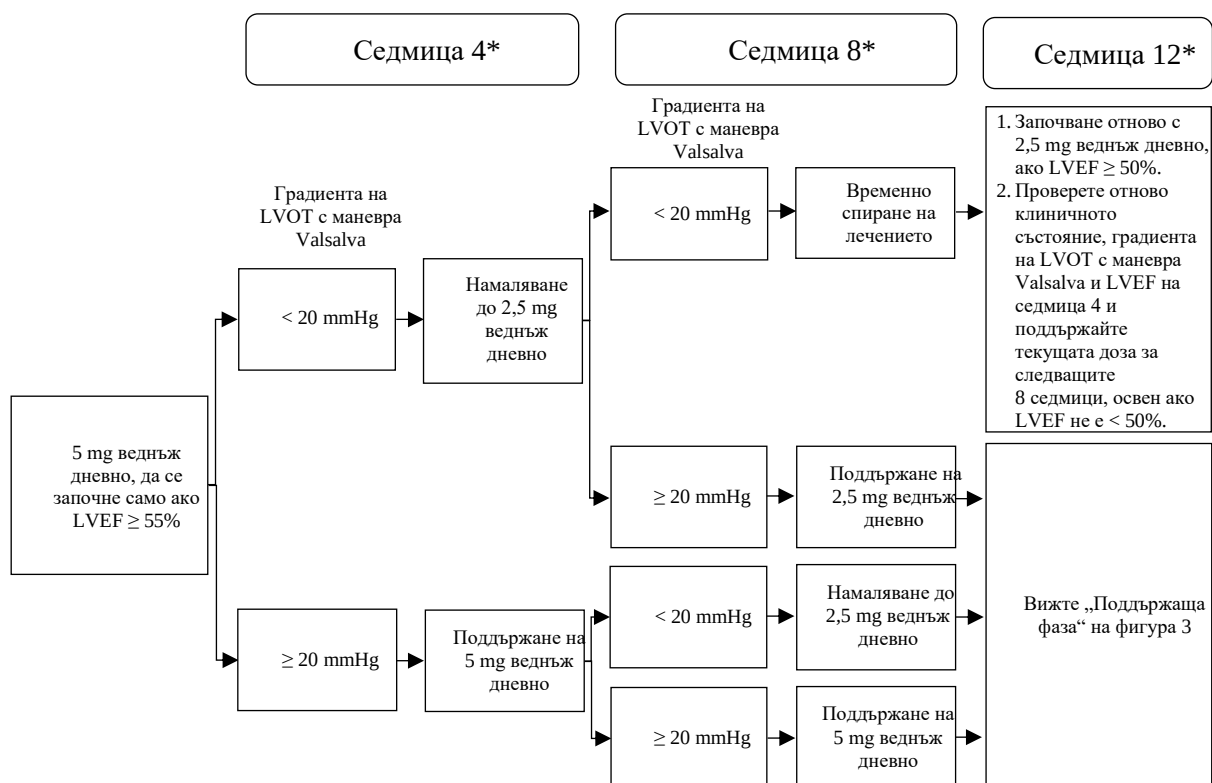
Фигура 1: Започване на лечение при фенотип бавен CYP2C19 метаболитатор



* Прекъсване на лечението, ако при някоя визита LVEF е $< 50\%$; подновяване на лечението след 4 седмици, ако LVEF $\geq 50\%$ (вж. фигура 4).

LVEF = фракция на изтласкване на лява камера; LVOT = градиент на налягането в изходния тракт на лява камера

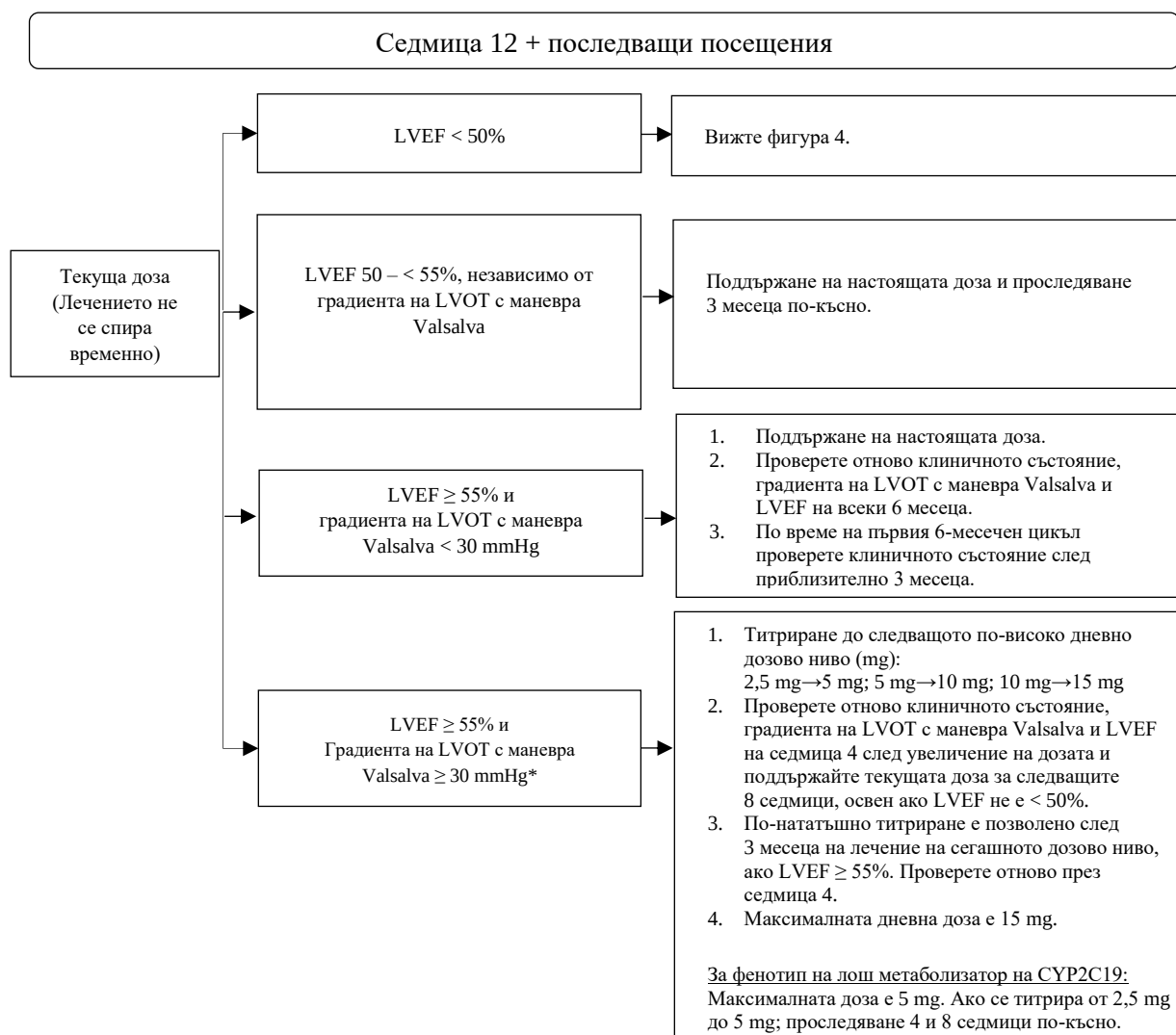
Фигура 2: Започване на лечението при фенотип на междинен, нормален, бърз и ултрабърз CYP2C19 метаболитатор*



* Прекъсване на лечението, ако при някоя визита LVEF е < 50%; подновяване на лечението след 4 седмици, ако LVEF ≥ 50% (вж. фигура 4).

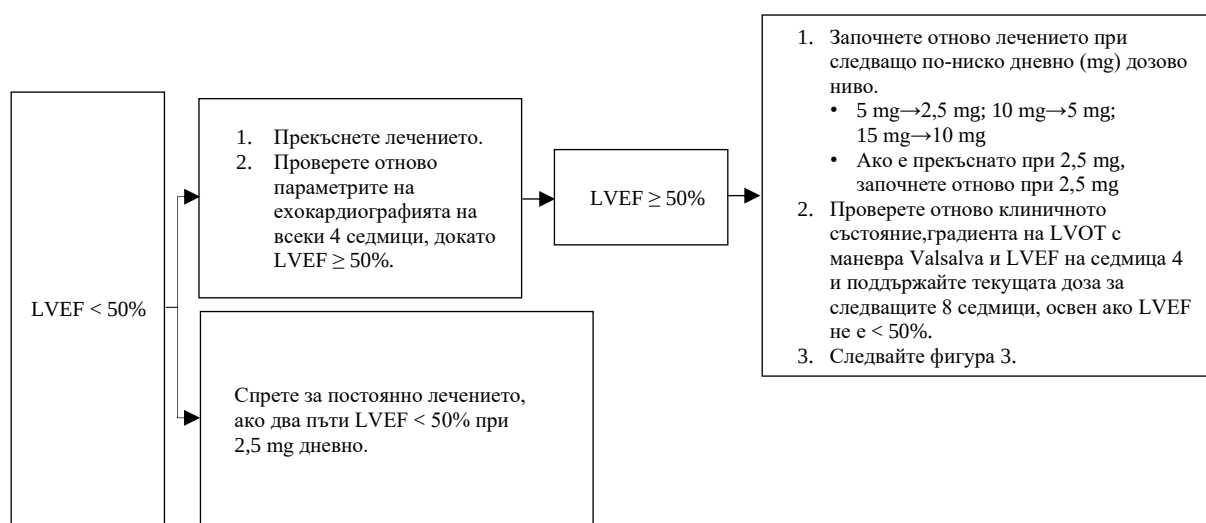
LVEF = фракция на изтласкване на лява камера; LVOT = градиент на налягането в изходния тракт на лява камера

Фигура 3: Поддържаща фаза



LVEF = фракция на изтласкване на лява камера; LVOT = градиент на налягането в изходния тракт на лява камера

Фигура 4: Прекъсване на лечението при която и да е визита в клиниката, ако LVEF < 50%



LVEF = фракция на изтласкване на лява камера; LVOT = градиент на налягането в изходния тракт на лява камера

Промяна на дозата при съпътстващо прилагани лекарствени продукти

При съпътстващо лечение с инхибитори и индуктори на CYP2C19 или CYP3A4 трябва да се следват стъпките в таблица 1 (вж. също точка 4.5).

Таблица 1: Промяна на дозата мавакамтен при съпътстващо прилагани лекарствени продукти

Съпътстващ лекарствен продукт	Фенотип на бавен CYP2C19 метаболитатор*	Фенотип на междинен, нормален, бърз и ултрабърз CYP2C19 метаболитатор
Инхибитори		
Комбинирана употреба на силен инхибитор на CYP2C19 и силен инхибитор на CYP3A4	Противопоказано (вж. точка 4.3)	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Силен инхибитор на CYP2C19	Без корекция на дозата (вж. точка 4.5). Ако CYP2C19 фенотип все още не е определен: Не е необходимо коригиране на началната доза 2,5 mg. Дозата трябва да се намали от 5 mg на 2,5 mg или да се спре лечението, ако дозата е 2,5 mg (вж. точка 4.5).	Започване на мавакамтен в доза от 2,5 mg. Дозата трябва да се намали от 15 mg на 5 mg и от 10 mg и 5 mg на 2,5 mg или да се спре лечението, ако дозата е 2,5 mg (вж. точка 4.5).
Силен инхибитор на CYP3A4	Противопоказано (вж. точка 4.3)	Без корекция на дозата (вж. точка 4.5).
Умерен инхибитор на CYP2C19	Без корекция на дозата. Ако CYP2C19 фенотип все още не е определен: Не е необходимо коригиране на началната доза 2,5 mg. Дозата трябва да се намали от 5 mg на 2,5 mg или да се спре лечението, ако дозата е 2,5 mg (вж. точка 4.5).	Не е необходимо коригиране на началната доза 5 mg. Дозата трябва да се намали с едно дозово ниво или да се спре лечението, ако дозата е 2,5 mg (вж. точка 4.5).
Умерен или слаб инхибитор на CYP3A4	Не е необходимо коригиране на началната доза 2,5 mg. Ако пациентите получават доза 5 mg мавакамтен, тяхната доза трябва да се намали до 2,5 mg (вж. точка 4.5).	Без корекция на дозата (вж. точка 4.5).
Индуктори		
Прекратяване или намаляване на дозата на силен индуктор на CYP2C19 и силен индуктор на CYP3A4	Дозата трябва да се намали с от 5 mg на 2,5 mg или временно да се спре лечението, ако дозата е 2,5 mg (вж. точка 4.5).	Дозата трябва да се намали с едно дозово ниво при доза 5 mg или по-висока при преустановяване или намаляване на дозата на силни индуктори при прием на мавакамтен (вж. точка 4.5). Без корекция на дозата при прием на 2,5 mg.
Прекратяване или намаляване на дозата на умерен или слаб индуктор на CYP3A4	Намаляване дозата на мавакамтен на 2,5 mg или да се направи пауза в лечението, ако дозата е 2,5 mg (вж. точка 4.5).	Без корекция на дозата (вж. точка 4.5).

* включва пациенти, за които CYP2C19 фенотипът все още не е определен.

Пропуснати или отложени дози

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да бъде приета възможно най-скоро и следващата планирана доза трябва да бъде приета по обичайното време на следващия ден. Не трябва да се приемат две дози на същия ден.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на стандартната доза и схема на титриране при пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на стандартната доза и схема на титриране при пациенти с леко (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] 60-89 ml/min/1,73 m²) до умерено (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) бъбречно увреждане. Не може да се направи препоръка за дозиране при пациенти с тежко (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) бъбречно увреждане, тъй като мавакамтен не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Началната доза на мавакамтен трябва да бъде 2,5 mg при всички пациенти с леко (Child-Pugh клас A) и умерено (Child-Pugh клас B) чернодробно увреждане, тъй като има вероятност експозицията на мавакамтен да се увеличи (вж. точка 5.2). Не може да се направи препоръка за дозиране при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C), тъй като мавакамтен не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на мавакамтен при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Мавакамтен не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години поради потенциални съображения относно безопасността.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Лекарството трябва да се приема перорално веднъж дневно със или без храна приблизително по същото време всеки ден. Капсулата трябва да се поглъща цяла с вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- По време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Съпътстващо лечение със силни инхибитори на CYP3A4 при пациенти, които са с фенотип на лош метаболитатор на CYP2C19 и с неопределен CYP2C19 фенотип (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).
- Съпътстващо лечение с комбинация от силен инхибитор на CYP2C19 и силен инхибитор на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Систолна дисфункция, дефинирана като симптоматична LVEF < 50%

Мавакамтен намалява LVEF и може да предизвика сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция, дефинирана като симптоматична LVEF < 50%. Пациентите със сериозно интеркурентно заболяване, като инфекция или аритмия (включително предсърдно мъждене или

друга неконтролирана тахикардия) или пациентите, подложени на голяма кардиологична хирургична интервенция, може да са с по-висок риск от систолна дисфункция и да прогресират до сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.8). Новопоявила се или влошила се диспнея, болка в гърдите, умора, палпитации, подуване на краката или повишени стойности на N-терминален фрагмент на про-B-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP) може да са признаци и симптоми на систолна дисфункция и трябва да се извърши своевременна оценка на сърдечната функция. LVEF трябва да се измери преди започване на лечението и да се наблюдава внимателно след това. Възможно е да е необходимо прекъсване на лечението, за да се гарантира, че LVEF се запазва $\geq 50\%$ (вж. точка 4.2).

Риск от сърдечна недостатъчност или загуба на отговор към мавакамтен поради взаимодействия

Мавакамтен се метаболизира главно от CYP2C19 и в по-малка степен от CYP3A4 и основно от CYP3A4 при бавни CYP2C19 метаболитори, което може да доведе до следните взаимодействия (вж. точка 4.5):

- Започването на приложение или повишаването на дозата на силен или умерен инхибитор на CYP3A4 или какъвто и да е инхибитор на CYP2C19 може да повиши риска от сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция.
- Спирането или понижаването на дозата на какъвто и да е инхибитор на CYP3A4 или CYP2C19 може да доведе до загуба на терапевтичен отговор към мавакамтен.
- Започването на приложение на силен индуктор на CYP3A4 или на CYP2C19 може да доведе до загуба на терапевтичен отговор към мавакамтен.
- Спирането на приложението на силен индуктор на CYP3A4 или на CYP2C19 може да повиши риска от сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция.

Преди започване и по време на лечението с мавакамтен трябва да се вземе предвид потенциалът за взаимодействия, включително с лекарствени продукти, отпускани без рецепта (като омепразол или езомепразол).

- Съпътстващо лечение със силни инхибитори на CYP3A4 при пациенти, които са с фенотип на лош метаболитор на CYP2C19 и с неопределен CYP2C19 фенотип е противопоказано (вж. точка 4.3).
- Съпътстващо лечение с комбинация от силен инхибитор на CYP2C19 и силен инхибитор на CYP3A4 е противопоказано (вж. точка 4.3)
- Възможно е да е необходима корекция на дозата на мавакамтен и/или внимателно наблюдение при пациенти, при които се започва или прекратява съпътстващо лечение с лекарствени продукти, които са инхибитори или индуктори на CYP2C19 или CYP3A4 или се променя дозата им (вж. точки 4.2 и 4.5). Не се препоръчва приложението на тези лекарствени продукти да бъде с прекъсвания (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба на средства с отрицателен инотропен ефект

Безопасността на съпътстващата употреба на мавакамтен с дизопирамид или употребата на мавакамтен при пациенти, приемащи бета-блокери в комбинация с верапамил или дилтиазем, не е установена. Поради това пациентите трябва да се наблюдават внимателно, когато съпътстващо се приемат тези лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Ембриофетална токсичност

На базата на проучвания при животни се предполага, че мавакамтен предизвиква ембриофетална токсичност, когато се прилага при бременни жени (вж. точка 5.3). Поради риска за фетуса CAMZYOS е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Преди започване на лечение жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за този риск за фетуса, трябва да имат отрицателен тест за бременност и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за 6 месеца след прекратяване на лечението (вж. точки 4.3 и 4.6).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Ако при пациент, получаващ мавакамтен се започне лечение с ново средство с отрицателен инотропен ефект или ако дозата на средство с отрицателен инотропен ефект бъде повишена, трябва да се осигури внимателно медицинско наблюдение на LVEF до постигане на установени дози и клиничен отговор (вж. точки 4.2 и 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефект на други лекарствени продукти върху мавакамтен

При междинни, нормални, бързи и ултрабързи метаболизатори на CYP2C19, мавакамтен се метаболизира главно от CYP2C19 и в по-малка степен от CYP3A4. При бавните CYP2C19 метаболизатори метаболизмът е главно чрез CYP3A4 (вж. точка 5.2). По този начин инхибиторите/индукторите на CYP2C19 и инхибиторите/индукторите на CYP3A4 могат да повлияят клирънса на мавакамтен и да увеличат/намалят плазмената концентрация на мавакамтен, като това ще зависи от CYP2C19 фенотипа.

Всички клинични проучвания за лекарствени взаимодействия включват главно нормални метаболизатори на CYP2C19 като не са включвани бавни CYP2C19 метаболизатори в оценката на лекарствените взаимодействия и затова ефектът от едновременното приложение на инхибитори на CYP2C19 и CYP3A4 с мавакамтен при бавни CYP2C19 метаболизатори не е напълно известен.

Препоръки за промяна на дозата и/или допълнително наблюдение на пациенти, започващи, преустановяващи лечение или променящи дозата на съпътстващо прилагани лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP2C19 или CYP3A4 или индуктори на CYP2C19 или CYP3A4, са дадени в таблица 2.

Силни инхибитори на CYP2C19 плюс силни инхибитори на CYP3A4

Едновременното приложение на мавакамтен с комбинация от силен инхибитор на CYP2C19 и силен инхибитор на CYP3A4 е противопоказано (вж. точка 4.3).

Инхибитори на CYP2C19

Ефектът на умерен и силен инхибитор на CYP2C19 върху ФК на мавакамтен не е изследван в клинично проучване за лекарствени взаимодействия. Ефектът от приложение на силен инхибитор на CYP2C19 (напр. тиклопидин) ще бъде подобен на този, който се получава при бавни CYP2C19 метаболизатори (вж. таблица 1).

Едновременното приложение на мавакамтен със слаб инхибитор на CYP2C19 (омепразол) води до повишение с 48% на AUC_{inf} на мавакамтен без да има ефект върху C_{max} при нормални метаболизатори на CYP2C19.

Не се препоръчва приложението на инхибитор на CYP2C19 (като омепразол или езомепразол) да бъде с прекъсване (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP3A4

Ефектът на силни инхибитори на CYP3A4 върху ФК на мавакамтен не е изследван в клинично проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“. Едновременното приложение на мавакамтен със силен инхибитор на CYP3A4 (итраконазол) при нормални метаболизатори на CYP2C19 се очаква да доведе до повишение на плазмената концентрация на мавакамтен до 59% и 40% съответно на AUC₀₋₂₄ и C_{max}.

Едновременното приложение на мавакамтен с умерен инхибитор на CYP3A4 (верапамил) при нормални метаболизатори на CYP2C19 води до повишение на плазмената концентрация на

мавакамтен от 16% и 52% съответно на AUC_{inf} и C_{max} . Тази промяна не се счита за клинично значима.

Индуктори на CYP2C19 и CYP3A4

Не са провеждани клинични проучвания за взаимодействия за изследване на ефекта от съпътстващо приложение със силен индуктор на CYP3A4 и CYP2C19. Едновременното приложение на мавакамтен със силен индуктор както на CYP2C19, така и на CYP3A4 (напр. рифампицин) се очаква значително да повлияе върху фармакокинетиката (ФК) на мавакамтен и да намали ефикасността, затова едновременното приложение със силни индуктори както на CYP2C19, така и на CYP3A4 не се препоръчва. При прекратяване на едновременното лечение със силен индуктор на CYP2C19 или CYP3A4, трябва да се обмисли извършване на по-чести клинични оценки и дозата на мавакамтен трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2).

Таблица 2: Промяна на дозата/мониториране на мавакамтен при употреба на съпътстващо прилагани лекарствени продукти

Съпътстващо прилаган лекарствен продукт	Фенотип на лош метаболизатор на CYP2C19 фенотип*	Фенотип на междинен, нормален, бърз и ултрабърз метаболизатор на CYP2C19
Инхибитори		
Комбинирана употреба на силен инхибитор на CYP2C19 и силен инхибитор на CYP3A4	Противопоказано (вж. точка 4.3)	Противопоказано (вж. точка 4.3)
Силен инхибитор на CYP2C19 (напр. тиклопидин, флуконазол, флувоксамин)	Без корекция на дозата. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2). Ако CYP2C19 фенотип все още не е определен: Не е необходимо коригиране на началната доза 2,5 mg. Дозата трябва да се намали от 5 mg на 2,5 mg или да се спре лечението, ако дозата е 2,5 mg. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2).	Започване на мавакамтен в доза от 2,5 mg. Дозата трябва да се намали от 15 mg на 5 mg и от 10 mg и 5 mg на 2,5 mg или да се спре лечението, ако дозата е 2,5 mg. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2).
Силен инхибитор на CYP3A4 (напр. кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, ритонавир, кобицистат, церитиниб, идеализиб, тукатиниб)	Противопоказано (вж. точка 4.3)	Без корекция на дозата. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2).
Умерен инхибитор на CYP2C19 (напр. флуконазол, флуоксетин, омепразол ^a)	Без корекция на дозата. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране. Коригирайте дозата на мавакамтен въз основа на клиничната оценка (вж. точка 4.2). Ако CYP2C19 фенотип все още не е определен: Не е необходима корекция на началната доза 2,5 mg. Дозата трябва да се намали от 5 mg на 2,5 mg или да се спре лечението, ако дозата е 2,5 mg. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране. Коригирайте дозата на мавакамтен въз основа на клиничната оценка (вж. точка 4.2).	Не е необходимо коригиране на началната доза 5 mg. <i>Започване или повишаване на дозата на умерен инхибитор, докато се провежда лечението с мавакамтен:</i> Дозата трябва да се намали с едно дозово ниво или да се спре лечението, ако дозата е 2,5 mg. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2).

Съпътстващо прилаган лекарствен продукт	Фенотип на лош метаболизатор на CYP2C19 фенотип*	Фенотип на междинен, нормален, бърз и ултрабърз метаболизатор на CYP2C19
Умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. еритромицин, сок от грейпфрут, верапамил, дилтиазем)	Ако приемате лекарство при започване на мавакамтен, не е необходимо коригиране на началната доза 2,5 mg. <i>Започване или повишаване на дозата на умерен инхибитор, докато се провежда лечението с мавакамтен:</i> Ако пациентите получават доза 5 mg мавакамтен, тяхната доза трябва да се намали до 2,5 mg или при прием на 2,5 mg да се преустанови лечението за 4 седмици. Наблюдавайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2).	Без корекция на дозата. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2).
Слаб инхибитор на CYP2C19 (напр. циметидин, циталоприм, омепразол ^a , езомепразол)	Без корекция на дозата. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране. Коригирайте дозата на мавакамтен въз основа на клиничната оценка (вж. точка 4.2).	<i>Започване или повишаване на дозата на слаб инхибитор докато се провежда лечението с мавакамтен:</i> Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране. Коригирайте дозата на мавакамтен въз основа на клиничната оценка (вж. точка 4.2).
Слаб инхибитор на CYP3A4 (напр. циметидин, езомепразол, пантопразол)	Ако приемате лекарство при започване на мавакамтен, не е необходимо коригиране на началната доза 2,5 mg. <i>Започване или повишаване на дозата на слаб инхибитор докато се провежда лечението с мавакамтен:</i> Ако пациентите получават доза 5 mg мавакамтен, тяхната доза трябва да се намали до 2,5 mg или при прием на 2,5 mg да се преустанови лечението за 4 седмици. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2).	<i>Започване или повишаване на дозата на слаб инхибитор докато се провежда лечението с мавакамтен:</i> Без корекция на дозата. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране. Коригирайте дозата на мавакамтен въз основа на клиничната оценка (вж. точка 4.2).

Съпътстващо прилаган лекарствен продукт	Фенотип на лош метаболизатор на CYP2C19 фенотип*	Фенотип на междинен, нормален, бърз и ултрабърз метаболизатор на CYP2C19
Индуктори		
Силен индуктор на CYP2C19 и силен индуктор на CYP3A4 (напр. рифампицин, апалутамид, ензалутамид, митотан, фенитоин, карбамазепин, ефавиренц, жълт кантарион)	<i>Започване или повишаване на дозата на силни индуктори докато се провежда лечението с мавакамтен:</i> Наблюдавайте градиента на LVOT и LVEF 4 седмици по-късно. Коригирайте дозата на мавакамтен въз основа на клинична оценка и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2). Максималната доза е 5 mg. <i>Прекратяване или намаляване на дозата на силен индуктор, докато се приема лечението с мавакамтен:</i> Намаляване дозата на мавакамтен от 5 mg на 2,5 mg или спиране на лечението при прием на 2,5 mg. Наблюдавайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2).	<i>Започване или повишаване на дозата на силни индуктори докато се провежда лечението с мавакамтен:</i> Наблюдавайте градиента на LVOT и LVEF 4 седмици по-късно. Коригирайте дозата на мавакамтен въз основа на клинична оценка и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2). <i>Прекратяване или намаляване на дозата на силен индуктор докато се провежда лечението с мавакамтен:</i> Намалете мавакамтен с едно дозово ниво, когато се приемат дози от 5 mg или по-високи. Поддържайте дозата на мавакамтен при прием на 2,5 mg. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2).
Умерен или слаб индуктор на CYP2C19 (напр. летермовир, норетиндрон, преднизон)	Без корекция на дозата. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране. Коригирайте дозата на мавакамтен въз основа на клиничната оценка (вж. точка 4.2).	<i>Започване на приложение на умерен или слаб индуктор докато се провежда лечението с мавакамтен:</i> Наблюдавайте градиента на LVOT и LVEF 4 седмици по-късно. Коригирайте дозата на мавакамтен въз основа на клинична оценка и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2). <i>Преустановяване на приложението на умерен или слаб индуктор, докато се провежда лечение с мавакамтен:</i> Намалете мавакамтен с едно дозово ниво, когато се приемат дози от 5 mg или по-високи. Поддържайте дозата на мавакамтен, когато се приемат дози от 2,5 mg. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране. Коригирайте дозата на мавакамтен въз основа на клиничната оценка (вж. точка 4.2).

Съпътстващо прилаган лекарствен продукт	Фенотип на лош метаболизатор на CYP2C19 фенотип*	Фенотип на междинен, нормален, бърз и ултрабърз метаболизатор на CYP2C19
Умерен или слаб индуктор на CYP3A4 (напр. фенобарбитал, примидон)	<i>Започване или повишаване на дозата на умерени или слаби индуктори, докато се провежда лечението с мавакамтен:</i> Наблюдавайте градиента на LVOT и LVEF 4 седмици по-късно. Коригирайте дозата на мавакамтен въз основа на клинична оценка и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2). <i>Прекратяване или намаляване на дозата на умерени или слаби индуктори докато се провежда лечението с мавакамтен:</i> Намаляване дозата на мавакамтен на 2,5 mg или спиране на лечението при прием на 2,5 mg. Наблюдавайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране (вж. точка 4.2).	Без корекция на дозата. Мониторирайте LVEF 4 седмици по-късно и след това възобновете наблюдението на пациента и схемата на титриране. Коригирайте дозата на мавакамтен въз основа на клиничната оценка (вж. точка 4.2).

* Включва пациенти, за които CYP2C19 фенотипът все още не е определен.

^a Омепразол се счита за слаб инхибитор на CYP2C19 при доза 20 mg веднъж дневно и умерен инхибитор на CYP2C19 при обща дневна доза 40 mg.

Ефект на мавакамтен върху други лекарствени продукти

In vitro данните за мавакамтен предполагат потенциално индуциране на CYP3A4.

Едновременното приложение на 17-дневен курс с мавакамтен при клинично значими експозиции при нормални, бързи и ултрабързи метаболизатори на CYP2C19 не понижава експозицията на етинил естрадиол и норетиндрон, които са съставки на типичните перорални контрацептиви и субстрати за CYP3A4. Освен това едновременното приложение на 16-дневен курс с мавакамтен при нормални метаболизатори на CYP2C19, при клинично значими експозиции, води до 13% понижаване на плазмената концентрация на мидазолам. Тази промяна не се счита за клинично значима.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

SAMZYOS е противопоказан при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.3). Поради това преди започване на лечение при жени с детероден потенциал трябва да бъде получен отрицателен резултат от тест за бременност и да бъде предоставена информация относно сериозния риск за фетуса. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след прекратяване на SAMZYOS, тъй като са необходими приблизително 5 полуживота (приблизително 45 дни за нормални метаболизатори на CYP2C19 и 115 дни за бавни CYP2C19 метаболизатори), за да се елиминира мавакамтен от организма след прекратяване на лечението (вж. точки 4.4 и 5.2).

При спиране на лечението с мавакамтен с цел планиране на бременност трябва да се вземе предвид възможно възобновяване на обструкцията на LVOT и тежестта на симптомите (вж. точка 4.4).

Бременност

Липсват данни от употребата на мавакамтен при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Подозира се, че мавакамтен предизвиква ембриофетална токсичност, когато се прилага по време на бременност. Следователно SAMZYOS е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). SAMZYOS трябва да бъде спрял 6 месеца преди планиране на бременност (вж. точка 4.4). Ако пациентка забременее, приемът на мавакамтен трябва да се преустанови. Трябва да се предостави медицински съвет във връзка с риска от вредни ефекти за фетуса, свързани с лечението, и трябва да бъдат извършвани ултразвукови изследвания.

Кърмене

Не е известно дали мавакамтен или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Липсва информация относно екскретирането на мавакамтен или неговите метаболити в млякото при животни (вж. точка 5.3). Поради това, че не са известни нежеланите ефекти на мавакамтен при кърмени новородени/кърмачета, жените не трябва да кърмят по време на лечение с мавакамтен.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора относно мавакамтен. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мавакамтен повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. По време на употребата на мавакамтен може да се получи замаяност. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако изпитат замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при мавакамтен са замаяност (17%), диспнея (12%), систолна дисфункция (5%) и синкоп (5%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при пациентите, лекувани с мавакамтен в две проучвания фаза 3 (EXPLORER-HCM и VALOR-HCM), са представени в таблицата по-долу. Общо 179 пациенти получават дневна доза от 2,5 mg, 5 mg, 10 mg или 15 mg мавакамтен. Медианата на продължителността на лечението при пациентите, получаващи мавакамтен, е 30,1 седмици (диапазон: от 1,6 до 40,3 седмици).

Нежеланите реакции, включени в таблица 3, са изброени по системо-органен клас по MedDRA. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната честота и сериозност. Освен това съответната категория по честота за всяка нежелана реакция се определя, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/100$); нечести (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 3: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Замаяност	Много чести
	Синкоп	Чести
Сърдечни нарушения	Систолна дисфункция ^a	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Много чести

^a Дефинирани като LVEF < 50% със или без симптоми.

Описание на избрани нежелани реакции

Систолна дисфункция

В клинични проучвания фаза 3 при 5% (9/179) от пациентите в групата с мавакамтен се наблюдават обратими понижения на LVEF < 50% (медиана 45%; диапазон: 35-49%), докато са на лечение. При 56% (5/9) от тези пациенти пониженията са наблюдавани без други клинични прояви. При всички пациенти, лекувани с мавакамтен, LVEF се възстановява след прекъсването му и те завършват проучването лечение (вж. точка 4.4).

Диспнея

В клинични проучвания фаза 3 случаи на диспнея се съобщават при 12,3% от пациентите на лечение с мавакамтен в сравнение с 8,7% от пациентите на плацебо. В проучването EXPLORER-HCM повечето (67%) от събитията на диспнея са съобщени след прекратяване на мавакамтен, като медианата на времето до поява е 2 седмици (диапазон: 0,1-4,9 седмици) след последната доза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Опитът при хора с предозиране с мавакамтен е ограничен. Мавакатен е прилаган като единична доза до 144 mg при пациенти с HCM. При тази доза е съобщена една сериозна нежелана реакция на вазовагална реакция, хипотония и асистолия, продължаваща 38 секунди. При здрави участници дози до 25 mg са прилагани за период до 25 дни. Намаление на LVEF с 20% или по-голямо е наблюдавано при 3 от 8 участници, лекувани при дозово ниво от 25 mg. Систолната дисфункция е най-вероятният резултат от предозиране на мавакамтен. Ако е необходимо прилагне на лечение след предозиране с мавакамтен, мерките се състоят от прекратяване на лечението с него, както и медицински поддържащи мерки за поддържане на хемодинамичния статус (напр. започване на инотропна поддръжка с адренергични средства), включително внимателно наблюдение на жизнените показатели и LVEF, и контрол на клиничния статус на пациента.

При здрави участници, които не са приемали храна и напитки през нощта, прилагането на активен въглен 2 часа (приблизително t_{max}) след приемането на доза 15 mg мавакамтен понижава абсорбцията според изразеното чрез AUC_{0-72} с 20%. Приложението на активен въглен 6 часа след дозата мавакамтен не оказва ефект върху абсорбцията. Следователно ранното приложение (преди или възможно най-скоро след t_{max}) на активен въглен може да се обмисли при лечението на предозиране или случайно поглъщане на мавакамтен. При нахранване активният въглен все още може да бъде ефективен 2 часа след прием на доза мавакамтен поради забавянето на t_{max} (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лечение на сърдечни заболявания, други кардиологични препарати, АТС код: C01EB24

Механизъм на действие

Мавакамтен е селективен, алостеричен и обратим инхибитор на сърдечния миозин. Мавакамтен модулира броя на миозиновите глави, които могат да достигнат в състояние, осигуряващо енергия. Това намалява (или нормализира при HCM) вероятността от формиране на кръстосани мостови връзки, генериращи енергия по време на систола и остатъчна диастола. Мавакамтен също така измества общата популация от миозинови нишки по посока на пестене на енергия, но то е използваемо свръхрелаксирано състояние. Прекомерното формиране на кръстосани мостове и дисрегулацията в свръхрелаксираното състояние на миозина са механистични отличителни белези на HCM, което може да доведе до свръхсъкратимост, нарушена релаксация, прекомерна консумация на енергия и стрес на миокардната стена. При пациенти с HCM инхибирането на сърдечния миозин с мавакамтен нормализира съкратимостта, намалява динамичната обструкция на LVOT и подобрява налягането, необходимо за пълненето на сърцето.

Фармакодинамични ефекти

LVEF

В проучването EXPLORER-HCM средната (SD) LVEF в покой е 74% (6) на изходното ниво в двете терапевтични рамена, намалението на средната абсолютна промяна спрямо изходното ниво на LVEF е -4% (95% CI: -5,3, -2,5) в рамото с мавакамтен и 0% (95% CI: -1,2; 1,0) в рамото на плацебо в рамките на 30-седмичния период на лечение. В седмица 38 след 8-седмично прекъсване на мавакамтен средната LVEF е сходна с тази на изходното ниво в двете терапевтични рамена.

Обструкция на LVOT

В проучването EXPLORER-HCM пациентите постигат намаления на средния градиент в LVOT в покой и при провокация (Valsalva) до седмица 4, като то се запазва в хода на 30-седмичната продължителност на проучването. В седмица 30 средната промяна от изходното ниво на градиенти на LVOT в покой и при Valsalva са съответно -39 (95% CI: -44,0, -33,2) mmHg и -49 (95% CI: -55,4, -43,0) mmHg в рамото с мавакамтен и съответно -6 (95% CI: -10,5, -0,5) mmHg и -12 (95% CI: -17,6, -6,6) mmHg в рамото на плацебо. В седмица 38 след 8-седмичен период на очистване от мавакамтен средните градиенти на LVEF и LVOT са сходни с изходните в двете терапевтични рамена.

Кардиологична електрофизиология

При HCM QT интервалът може да е присъщо удължен поради подлежащото заболяване, във връзка с вентрикуларна стимулация или във връзка с лекарствени продукти с потенциал за удължаване на QT, които често се използват в популацията с HCM. Анализът експозиция/отговор в рамките на всички клинични проучвания при пациенти с HCM показва зависимо от концентрацията понижаване на QTcF интервала при мавакамтен. Средната плацебо-коригирана промяна от изходното ниво при пациенти с oHCM е -8,7 ms (горна и долна граница на 90% CI съответно -6,7 ms и -10,8 ms) при медиана на C_{max} в стационарно състояние от 452 ng/ml. При пациентите с по-дълъг QTcF интервал на изходното ниво има тенденция да се наблюдава най-голямо намаление.

В съответствие с неклиничните находки при здрави сърца, в едно клинично проучване при здрави участници поддържаната при супратерапевтични нива експозиция на мавакамтен,

ведеща до изразено потискане на систолната функция, се свързва с удължаване на QTc (< 20 ms). Не са наблюдавани остри промени на QTc при сравними (или по-високи) експозиции след единични дози. Тези неклинични находки при здрави сърца се отдават на адаптивен отговор към механичните/функционални промени на сърцето (изразено механично потискане на LV), възникващо в отговор на инхибиране на миозина в сърца с нормална физиология и съкратимост на LV.

Клинична ефикасност и безопасност

EXPLORER-HCM

Ефикасността на мавакамтен е оценена в двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, с паралелни рамена, многоцентрово, международно проучване фаза 3, включващо 251 възрастни пациенти с NYHA клас II и III oHCM, LVEF $\geq 55\%$ и LVOT пиков градиент ≥ 50 mmHg в покой, или с провокация към момента на диагностициране на oHCM и Valsalva LVOT градиент ≥ 30 mmHg при скрининга. По-голямата част от пациентите получават основно лечение за HCM, общо 96% в рамото с мавакамтен (бета-блокери 76%, блокери на калциевите антагонисти 20%) и 87% в рамото на плацебо (бета-блокери 74%, блокери на калциевите антагонисти 13%).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават начална доза 5 mg мавакамтен (123 пациенти) или съответстващо плацебо (128 пациенти) веднъж дневно за 30 седмици. Дозата е коригирана периодично с цел оптимизиране на отговора на пациента (понижение на градиента на LVOT с маневра Valsalva), поддържане на LVEF $\geq 50\%$ и също с оглед на плазмените концентрации на мавакамтен. В рамките на дозовия диапазон от 2,5 mg до 15 mg общо 60 пациенти са получили 5 mg и 40 пациенти са получили 10 mg. В хода на проучването 3 от 7 пациенти, получаващи мавакамтен, са с LVEF $< 50\%$ преди визитата в седмица 30 и временно прекъсват приема; 2 пациенти възобновяват лечението при същата доза, а при 1 пациент дозата е намалена от 10 mg на 5 mg.

Назначаването на лечението е стратифицирано по клас по NYHA (II или III), на изходно ниво, настоящо лечение с бета-блокери (да или не) и по тип ергометър (тренажор бягаща пътека или велоергометър), използван за оценката на пиковата консумация на кислород (pVO_2). Пациентите, които получават двойно основно лечение с бета-блокер и блокер на калциевите канали или дизопирамид, или ранолазин, са изключени. Пациентите с известно инфилтративно заболяване или такова, свързано с натрупване, предизвикващо сърдечна хипертрофия, която е сходна с oHCM, като болестта на Fabry, амилоидоза или синдром на Noonan с хипертрофия на LV, също са изключени.

Изходните демографски и болестни характеристики са балансираны между групите на мавакамтен и плацебо. Средната възраст е 59 години, 54% (мавакамтен) спрямо 65% (плацебо) са мъже, средният индекс на телесна маса (BMI) е 30 kg/m^2 , средната сърдечна честота е 63 удара в минута, средното кръвно налягане е $128/76 \text{ mmHg}$, а 90% са от европейската раса. На изходното ниво приблизително 73% от рандомизираните участници са с NYHA клас II и 27% са с NYHA клас III. Средната LVEF е 74%, а средният Valsalva LVOT е 73 mmHg . 8% получават предходна терапия за редукция на септума, 75% получават бета блокери, 17% получават блокери на калциевите канали, 14% са с анамнеза за предсърдно мъждене, а 23% имат имплантируем кардиовертерен дефибрилатор (23%). В EXPLORER-HCM са включени 85 пациенти на възраст 65 и повече години, на 45 пациенти е прилаган мавакамтен.

Първичният измерител на резултата включва промяна в седмица 30 на способността за извършване на физически упражнения, измерена чрез pVO_2 , и симптоми, измерени чрез функционалната класификация по NYHA, дефинирана като подобрение на pVO_2 с $\geq 1,5 \text{ ml/kg/min}$ и подобрение на класа по NYHA с най-малко 1, ИЛИ подобрение на pVO_2 с $\geq 3,0 \text{ ml/kg/min}$ и отсъствие на влошаване на класа по NYHA.

По-голям дял от пациентите, лекувани с мавакамтен, постигат първичните и вторичните крайни точки в седмица 30 в сравнение с плацебо (вж. таблица 4).

Таблица 4: Анализ на първичните съставни и вторични крайни точки от проучването EXPLORER-HCM

	Мавакамтен N = 123	Плацебо N = 128
Пациенти, постигащи първичната крайна точка в седмица 30, n (%)	45 (37%)	22 (17%)
Разлика в лечението* (95% CI)	19,4 (8,67; 30,13)	
p-стойност	0,0005	
Промяна от изходното ниво на пиковия градиент на LVOT след физически упражнения в седмица 30, mmHg	N = 123	N = 128
Средно (SD)	-47 (40)	-10 (30)
Разлика в лечението* (95% CI)	-35 (-43; -28)	
p-стойност	< 0,0001	
Промяна от изходното ниво до седмица 30 в pVO₂, ml/kg/min	N = 123	N = 128
Средно (SD)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Разлика в лечението* (95% CI)	1,4 (0,6; 2)	
p-стойност	< 0,0006	
Пациенти с подобрене на класа по NYHA ≥ 1 в седмица 30	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65%)	40 (31%)
Разлика в лечението (95% CI)	34 (22; 45)	
p-стойност	< 0,0001	
Промяна от изходното ниво до седмица 30 в KCCQ-23 CSS†	N = 92	N = 88
Средно (SD)	14 (14)	4 (14)
Разлика в лечението* (95% CI)	9 (5; 13)	
p-стойност	< 0,0001	
Изходно ниво	N = 99	N = 97
Средно (SD)	71 (16)	71 (19)
Промяна от изходното ниво до седмица 30 на скората по HCMSQ в домейна SoB‡	N = 85	N = 86
Средно (SD)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Разлика в лечението* (95% CI)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
p-стойност	< 0,0001	
Изходно ниво	N = 108	N = 109
Средно (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати

† KCCQ-23 CSS = обобщен клиничен скор по въпросника за кардиомиопатии на Канзас сити-23 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score). KCCQ-23 CSS е получен от общия скор на симптомите (Total Symptoms Score, TSS) и скората за физически ограничения (Physical Limitations, PL) по KCCQ-23. CSS варира от 0 до 100, като по-високите скорове показват по-добро здравословно състояние. Значителен терапевтичен ефект според KCCQ-23 CSS в полза на мавакамтен е наблюдаван първо на седмица 6, като той се запазва постоянен до седмица 30

‡ HCMSQ SoB = Въпросник за симптоми на хипертрофична кардиомиопатия по отношение на задух (Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath). Скорът за домейна на HCMSQ SoB измерва честотата и тежестта на задух. Скорът за домейна на HCMSQ SoB варира от 0 до 18, като по-ниските скорове представляват по-малко задух. Значителен терапевтичен ефект според HCMSQ SoB в полза на мавакамтен е наблюдаван за първи път на седмица 4 и се запазва постоянен до седмица 30

Изследвани са редица демографски характеристики, изходни характеристики на заболяването и съпътстващо прилагани лекарствени продукти на изходното ниво по отношение на тяхното влияние върху резултатите. Резултатите от първичния анализ са консистентни в полза на мавакамтен в рамките на всички анализирани подгрупи.

VALOR-HCM

Ефикасността на мавакамтен е оценена в двойносляпо, рандомизирано, 16-седмично плацебо-контролирано изпитване фаза 3 при 112 пациенти със симптоматична оHCM, които отговарят на критериите за терапия за редукция на септума (septal reduction therapy, SRT). Пациентите с тежка симптоматична, неповлияваща се от лекарства оHCM и клас III/IV или клас II по NYHA със синкоп при усилие или състояние, близо до синкоп са включени в проучването. Изисква се пациентите да имат пиков градиент на LVOT ≥ 50 mmHg в покой или с провокация и LVEF $\geq 60\%$. Пациентите трябва да са били насочени или при тях активно да се обмисля SRT в рамките на последните 12 месеца и активно да са обмисляли планиране на процедурата.

Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават лечение с мавакамтен или плацебо веднъж дневно. Извършва се периодична корекция на дозата в рамките на дозовия диапазон от 2,5 mg до 15 mg с цел оптимизиране на отговора при пациента.

Изходните демографски и болестни характеристики са балансирани между мавакамтен и плацебо. Средната възраст е 60,3 години, 51% са мъже, средният BMI е 31 kg/m², средната сърдечна честота е 64 удара в минута, средното кръвно налягане е 131/74 mmHg, а 89% са от европеидната раса. На изходното ниво приблизително 7% от рандомизираните участници са с NYHA клас II и 92% са с NYHA клас III. 46% са на монотерапия с бета-блокери, 15% са на монотерапия с блокери на калциевите канали, 33% са на смесена комбинация от бета-блокери и блокери на калциевите канали, а 20% са на дизопирамид самостоятелно или в комбинация с друго лечение. Във VALOR-HCM са включени 45 пациенти на възраст 65 и повече години, 24 пациенти получават мавакамтен.

Доказано е, че мавакамтен превъзхожда плацебо при постигане на първичната съставна крайна точка на седмица 16 (вж. таблица 5). Първичната крайна точка е съставна от

- решение на пациента да продължи със SRT преди или на седмица 16 или
- пациенти, които остават подходящи за SRT (градиент на LVOT от ≥ 50 mmHg и клас III-IV по NYHA, или клас II със синкоп при усилие или състояние, близко до синкоп) на седмица 16.

Терапевтичните ефекти на мавакамтен по отношение на обструкцията на LVOT, и върху функционалния капацитет, здравния статус и сърдечните биомаркери са оценени чрез промяната от изходното ниво до седмица 16 на градиента на LVOT след физически упражнения и чрез дела на пациентите с подобрение на класа по NYHA, KCCQ-23 CSS, NT-proBNP и сърдечния тропонин I. В проучването VALOR-HCM йерархичното тестване на вторичните крайни точки за ефикасност показват значително подобрение в групата на мавакамтен в сравнение с групата на плацебо (вж. таблица 5).

Таблица 5: Анализ на първичните съставни и вторичните крайни точки от проучването VALOR-HCM

	Мавакамтен N = 56	Плацебо N = 56
Пациенти, постигащи първичната съставна крайна точка в седмица 16, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Разлика в лечението (95% CI)	58,9 (44,0; 73,9)	
p-стойност	< 0,0001	
Решение на пациента да продължи с SRT	2 (3,6)	2 (3,6)
Допустими за SRT въз основа на критериите в насоките	8 (14,3)	39 (69,6)
Статусът по отношение на SRT не може да бъде оценен (стойностите са приписани, така че да отговарят на първичната крайна точка)	0 (0,0)	2 (3,6)
Промяна от изходния пиков градиент на LVOT след физически упражнения в седмица 16, mmHg	N = 55	N = 53
Средно (SD)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Разлика в лечението* (95% CI)	-37,2 (-48,1, -26,2)	
p-стойност	< 0,0001	
Пациенти с подобрение на NYHA клас ≥ 1 в седмица 16	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5%)	12 (21,4%)
Разлика в лечението (95% CI)	41,1 (24,5%, 57,7%)	
p-стойност	< 0,0001	
Промяна от изходното ниво до седмица 16 в KCCQ-23 CSS[†]	N = 55	N = 53
Средно (SD)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Разлика в лечението* (95% CI)	9,5 (4,9; 14,0)	
p-стойност	< 0,0001	
Изходно ниво	N = 56	N = 56
средно (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Промяна от изходното ниво до седмица 16 в NT-proBNP	N = 55	N = 53
ng/l съотношение на геометричните средни стойности	0,35	1,13
Съотношение на геометричните средни стойности мавакамтен/плацебо (95% CI)	0,33 (0,27; 0,42)	
p-стойност	< 0,0001	
Промяна от изходното ниво до седмица 16 на сърдечен тропонин I	N = 55	N = 53
ng/l съотношение на геометричните средни стойности	0,50	1,03
Съотношение на геометричните средни стойности мавакамтен/плацебо (95% CI)	0,53 (0,41; 0,70)	
p-стойност	< 0,0001	

* Разлика в средните стойности по метода на най-малките квадрати

[†] KCCQ-23 CSS = обобщен клиничен скор по въпросника за кардиомиопатии на Канзас сити-23 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score). KCCQ-23 CSS е получен от общия скор на симптомите (Total Symptoms Score, TSS) и скор за физически ограничения (Physical Limitations, PL) по KCCQ-23. CSS варира от 0 до 100, като по-високите скорове представят по-добро здравословно състояние.

В проучването VALOR-HCM вторичната крайна точка NT-proBNP на седмица 16 (вж. таблица 5) показва трайно намаление от изходното ниво след лечение с мавакамтен в сравнение с плацебо, което е сходно с наблюдаваното в EXPLORER-HCM на седмица 30. Експлораторният анализ на индекса на масата на лявата камера (LVMI) и индекса на обема на лявото предсърдие (LAVI) показва намаления при лекуваните с мавакамтен пациенти в сравнение с плацебо в EXPLORER-HCM и VALOR-HCM.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с SAMZYOS в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на HCM (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Мавакамтен се абсорбира бързо с медиана на t_{max} 1 час (диапазон: от 0,5 до 3 часа) след перорално приложение с изчислена перорална бионаличност приблизително 85% в рамките на клиничния дозов диапазон. Повишението на експозицията на мавакамтен по принцип е пропорционално на дозата след еднократни перорални дози мавакамтен веднъж дневно (от 2 mg до 48 mg).

След единична доза 15 mg мавакамтен C_{max} и AUC_{inf} са 47% и с 241% по-високи при бавни CYP2C19 метаболитизатори в сравнение с нормални метаболитизатори. Средният полуживот е удължен при бавни CYP2C19 метаболитизатори в сравнение с нормални метаболитизатори (23 дни *прямо* съответно 6 до 9 дни).

Интериндивидуалната ФК вариабилност е умерена, като коефициентът на вариация за експозицията е приблизително 30 - 50% за C_{max} и AUC .

Храна с високо съдържание на мазнини и калории забавя абсорбцията, което води до медиана на t_{max} 4 часа (диапазон: от 0,5 до 8 часа) в състояние след прием на храна в сравнение с 1 час в състояние на гладно. Приложението по време на хранене води до 12% понижение на AUC_{0-inf} , но това не се счита за клинично значимо. Мавакамтен може да се прилага със или без храна.

Тъй като мавакамтен се титрира въз основа на клиничния отговор (вж. точка 4.2), симулираните експозиции в стационарно състояние се обобщават, като се използва индивидуализирано дозиране по фенотип (вж. таблица 6).

Таблица 6: Симулирана концентрация в стационарно състояние по доза и CYP2C19 фенотип при пациенти, титрирани до ефект въз основа на LVOT и LVEF с маневра Valsalva

Доза	Средна концентрация (ng/ml)				
	Бавни метаболитизатори	Междинни метаболитизатори	Нормални метаболитизатори	Бързи метаболитизатори	Ултрабързи метаболитизатори
2,5 mg	451,9	274,0	204,9	211,3	188,3
5 mg	664,9	397,8	295,4	311,5	300,5

Разпределение

В клинични проучвания свързването на мавакамтен с плазмените протеини е 97-98%. Съотношението на концентрацията в кръв/плазма е 0,79. Привидният обем на разпределение (Vd/F) варира от 114 l до 206 l. Не са провеждани специфични проучвания за оценка на разпределението на мавакамтен при хора, но данните са съответстват на голям обем на разпределение.

Въз основа на 10 участници от мъжки пол след прилагане до 28 дни, количеството на мавакамтен, разпределено в спермата, се счита за ниско.

Биотрансформация

Мавакамтен се метаболизира екстензивно, главно от CYP2C19 (74%), CYP3A4 (18%) и CYP2C9 (7,6%), въз основа на *in vitro* реакции на фенотипизиране. Очаква се метаболизмът да протича и през трите пътя, и главно чрез CYP2C19 при междинни, нормални, бързи и ултрабързи метаболитатори на CYP2C19. В човешка плазма са открити три метаболита. Експозицията на най-разпространения метаболит МУК-1078 в човешка плазма е по-малко от 4% от експозицията на мавакамтен, а другите два метаболита са с експозиция, по-малка от 3% от експозицията на мавакамтен, което указва, че те ще имат минимален до никакъв ефект върху цялостната активност на мавакамтен. При бавни CYP2C19 метаболитатори мавакамтен се метаболизира основно чрез CYP3A4. Липсват налични данни за метаболитния профил при бавни CYP2C19 метаболитатори.

Ефект на мавакамтен върху други CYP ензими

Въз основа на предклиничните данни, за доза до 5 mg при бавни CYP2C19 метаболитатори и за доза до 15 mg при междинни до ултрабързи метаболитатори на CYP2C19, мавакамтен не е инхибитор на CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 или 3A4 при клинично значими концентрации.

Ефект на мавакамтен върху транспортери

In vitro данните указват, че мавакамтен не е инхибитор на основни ефлуксни транспортери (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 или MATE2-K) или основни ъптейк транспортери (транспортиращи органични аниони полипептиди [OATPs], транспортери на органични катиони [OCTs] или транспортери на органични аниони [OATs]) при терапевтични концентрации за доза до 5 mg при бавни CYP2C19 метаболитатори и за доза до 15 mg при междинни до ултрабързи метаболитатори на CYP2C19.

Елиминиране

Мавакатен се очиства от плазмата предимно чрез метаболизъм посредством цитохром P450 ензими. Терминалният полуживот е 6-9 дни при нормални метаболитатори на CYP2C19 и 23 дни за бавни CYP2C19 метаболитатори.

Полуживотът се оценява на 6 дни за ултрабързи метаболитатори на CYP2C19, 8 дни за бързи метаболитатори на CYP2C19 и 10 дни за междинни метаболитатори на CYP2C19.

Лекарството кумулира с индекс на кумулиране около 2 пъти за C_{max} и около 7 пъти за AUC при нормални метаболитатори на CYP2C19. Кумулирането зависи от метаболитния статус по отношение на CYP2C19, като то е най-значително при бавни CYP2C19 метаболитатори. В стационарно състояние съотношението пикова/най-ниска плазмена концентрация при прилагане веднъж дневно е приблизително 1,5.

След единична доза от 25 mg ^{14}C -маркиран мавакамтен при нормални метаболитатори на CYP2C19, 7% и 85% от общата радиоактивност се възстановява съответно във фецеса и урината при нормални метаболитатори на CYP2C19. Непромененото активно вещество представлява приблизително 1% и 3% от приложената доза съответно във фецеса и урината.

CYP2C19 фенотип

Полиморфният CYP2C19 е основният ензим, участващ в метаболизма на мавакамтен. Индивид, носител на два алела с нормална функция, е нормален метаболитатор на CYP2C19 (напр. *1/*1). Индивид, носител на два нефункционални алела, е лош метаболитатор на CYP2C19 (напр. *2/*2, *2/*3, *3/*3).

Разпространението на бавните CYP2C19 метаболитатори варира приблизително от 2% при европеидната до 18% при азиатската популация.

Линейност/нелинейност

Експозицията на мавакамтен се повишава приблизително пропорционално на дозата между 2 mg и 48 mg и се очаква да доведе до пропорционално на дозата увеличение на експозицията в терапевтичния диапазон от 2,5 mg до 5 mg при бавни CYP2C19 метаболитизатори и 2,5 mg до 15 mg при междинни до ултрабързи метаболитизатори на CYP2C19.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във ФК на мавакамтен при използване на популационно ФК моделиране въз основа на възраст, пол, раса или етнически произход.

Чернодробно увреждане

Проведено е ФК проучване на единична доза при пациенти с леко (Child-Pugh клас А) или умерено (Child-Pugh клас В) чернодробно увреждане, както и контролна група с нормална чернодробна функция. Експозициите на мавакамтен (AUC) се повишават 3,2 пъти и 1,8 пъти при пациентите със съответно леко и умерено увреждане в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Не е наблюдаван ефект на чернодробната функция върху C_{max} , която съответства на липса на промяна на скоростта на абсорбция и/или обема на разпределение. Количеството мавакамтен, екскретирано в урината, във всичките 3 проучени групи е 3%. Не е провеждано специално ФК проучване при пациенти с тежко (Child-Pugh клас С) чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Приблизително 3% от дозата мавакамтен се екскретира с урината като основно вещество. Популационният ФК анализ, който обхваща стойността на eGFR, понижени до 29,5 ml/min/1,73 m², не показва корелация между бъбречната функция и експозицията. Не е провеждано специално ФК проучване при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Токсикологичните находки като цяло са свързани с нежелано намаляване на сърдечната функция, съответстващо на прекомерно усилен ефект на ниво първична фармакодинамика при здрави животни. Тези ефекти възникват при клинично значими експозиции.

Репродуктивна токсичност и фертилитет

При проучвания за репродуктивната токсичност при никоя от изследваните дози не са получени данни за ефекти на мавакамтен върху чифтосването и фертилитета при мъжки или женски плъхове или върху жизнеспособността и фертилитета на потомството на женските при никоя от изследваните дози. Плазмените експозиции (AUC) на мавакамтен при най-високите изследвани дози обаче са по-ниски, отколкото при хора на максималната препоръчителна доза при хора (Maximal, recommended human dose, MRHD).

Ембриофетално и постнатално развитие

Мавакамтен оказва нежелан ефект върху ембриофеталното развитие при плъхове и зайци. Когато мавакамтен се прилага перорално при бременни плъхове по време на периода на органогенеза е наблюдавано понижено средно телесно тегло на фетуса, увеличение на постимплантационните загуби и фетални малформации (висцерални и скелетни) при клинично значими експозиции. Висцералните малформации включват сърдечни малформации при фетусите, включително един тотален situs inversus, а скелетните малформации се проявяват главно като повишена честота на сраснали сегменти на гръдната кост.

При перорално приложение на мавакамтен перорално при бременни зайци по време на периода на органогенеза са забелязани висцерални и скелетни малформации, съответстващи на малформации на големите кръвоносни съдове (дилатация на белодробния ствол и/или аортната дъга), цепка на небцето и по-висока честота на сраснали сегменти на гръдната кост. Нивата на плазмена експозиция при майката (AUC) при дозовото ниво без ефект за ембриофеталното развитие при двата вида са по-ниски от тези при хора при MRHD.

При проучване за пре- и постнаталното развитие приложението на мавакамтен при бременни плъхове от гестационен ден 6 до лактация/следродилен ден 20 не водят до нежелани ефекти при майките или потомството с ежедневна експозиция от преди раждането (*in utero*) до лактация. Експозицията при майката е по-ниска от MRHD. Липсва информация относно екскрецията на мавакамтен в млякото при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Силициев диоксид, колоиден хидратиран
Манитол (E421)
Хипромелоза (E464)
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Всички видове капсули с различно качество на активното вещество

Желатин
Титанов диоксид (E171)

CAMZYOS 2,5 mg твърди капсули

Железен оксид, черен (E172)
Железен оксид, червен (E172)

CAMZYOS 5 mg твърди капсули

Железен оксид, жълт (E172)

CAMZYOS 10 mg твърди капсули

Железен оксид, червен (E172)

CAMZYOS 15 mg твърди капсули

Железен оксид, черен (E172)

Печатно мастило

Железен оксид, черен (E172)
Шеллак (E904)
Пропилен гликол (E1520)
Амоняк, концентриран разтвор (E527)
Калиев хидроксид (E525)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от поливинилхлорид (PVC)/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/алуминиево фолио, съдържащ 14 твърди капсули.

Вид опаковка с 14, 28 или 98 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1716/001-012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 юни 2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на CAMZYOS във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средства за комуникация, методите на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Обучителната програма цели да обучи медицинските специалисти (МС) и пациентите относно важни рискове, свързани с CAMZYOS.

ПРУ трябва да се увери, че във всяка държава членка, където CAMZYOS се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват CAMZYOS, имат достъп до/разполагат с информационния пакет за медицински специалисти:

- Информация относно това къде да намерят актуалната кратка характеристика на продукта (КХП)
- Контролен списък за МС
- Ръководство за пациента
- Карта на пациента

Контролният списък за МС ще съдържа следните съобщения:

Преди започване на лечение

За пациентки с детероден потенциал

- Потвърдете наличие на отрицателен тест за бременност;
- Предоставете информация относно риска за ембрио-фетална токсичност, свързана с употребата на CAMZYOS;
- Обяснете необходимостта от избягване на бременност и необходимостта от използване на ефективна форма на контрацепция по време на лечение с CAMZYOS; и 6 месеца след прекратяване;
- Дайте указания на пациентките да се свържат незабавно с Вас или с друг член на Вашия медицински екип, ако забременеят или подозират, че може да са бременни.

За всички пациенти

- Направете оценка с ехокардиограма и потвърдете, че фракцията на изтласкване на лявата камера (LVEF) е $\geq 55\%$, преди да започнете лечение;
- Пациентите трябва да бъдат генотипизирани за CYP2C19 фенотип, за да се определи подходящата доза CAMZYOS;
- Направете оценка за потенциални взаимодействия, включващи CAMZYOS и всяко лекарство (включително лекарства, отпускани със и без рецепта), билкови добавки и сок от грейпфрут. Подробни насоки относно промени на дозата/противопоказания със съпътстващо прилагани лекарства, базирани на статуса по CYP2C19 фенотип на пациента, са включени в кратката характеристика на продукта (таблица 1 и таблица 2 в точка 4);
- Информирайте пациента за риска от сърдечна недостатъчност, свързан с CAMZYOS, както и че пациентите трябва да се консултират със своя медицински специалист или незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат влошаващ се, персистиращ или новопоявил се задух, болка в гърдите, умора, palпитации или подуване на краката;
- Консултирайте пациентите относно риска от потенциални взаимодействия, включващи CAMZYOS, както и да не започват или спират приема на каквито и да е лекарства и да не променят дозата на лекарство, което приемат, без първо да разговарят с Вас;
- Предоставете на пациента ръководството за пациента и маркирайте картата на пациента в рамките на ръководството.

По време на лечението при всяка клинична визита (както е описано в кратката характеристика на продукта)

За пациентки с детероден потенциал

- Напомнете на пациентките за риска от ембрио-фетална токсичност, свързан с CAMZYOS;
- Обяснете необходимостта от избягване на бременност и необходимостта от използване на ефективна форма на контрацепция по време на лечението и 6 месеца след прекратяване;
- В хода на лечението проверявайте периодично статуса по отношение на бременност;
- Дайте указания на пациентките да се свържат незабавно с Вас или друг член на Вашия медицински екип, ако забременеят или подозират, че може да са бременни.

За всички пациенти

- Потвърдете, че LVEF е $\geq 50\%$ чрез оценка с ехокардиограма. Ако при някоя визита LVEF е $< 50\%$, лечението трябва да се прекъсне за най-малко 4 седмици и докато LVEF не се върне до $\geq 50\%$;
- Оценете градиента на LVOT с маневра Valsalva и коригирайте дозата съгласно указанията, предоставени в точка 4.2 на кратката характеристика на продукта;

- Оценете пациента за признаци, симптоми и клинични находки на сърдечна недостатъчност съгласно насоките, предоставени в точка 4.2 и 4.4 на Кратката характеристика на продукта, точка 4.2 и 4.4;
- Направете оценка за интеркурентно заболяване, като инфекция или аритмия (напр. предсърдно мъждене или друга неконтролирана тахиаритмия);
- Направете оценка за взаимодействия, включващи CAMZYOS и всяко лекарство (включително лекарства, отпускани със и без рецепта, билкови добавки и сок от грейпфрут), което пациентът е започнал, променил е тяхната доза или планира да приема в бъдеще. Подробни насоки за промени на дозата/противопоказания със съпътстващо прилагани лекарства, базирани на статуса по CYP2C19 фенотип на пациента, са включени в кратката характеристика на продукта (таблица 1 и таблица 2 в точка 4);
- Напомнете на пациента за рисковете, свързани с CAMZYOS, както и че пациентите трябва да се консултират с техния медицински специалист или незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат влошаващ се, персистиращ или новопоявил се задух, болка в гърдите, умора, палпитации или подуване на краката;
- Консултирайте пациента относно рисковете от потенциални взаимодействия, включващи CAMZYOS;
- Консултирайте пациента относно действията, които да предприеме в случай на предозиране и пропуснати или отложени дози;
- Предоставете на пациента ръководството за пациента и картата на пациента, ако е необходимо.

След лечението

За пациентки с детероден потенциал

- Консултирайте пациентите относно необходимостта от избягване на бременност и необходимостта от използване на ефективна форма на контрацепция за 6 месеца след прекратяване на CAMZYOS.

Картата на пациента ще съдържа следните ключови съобщения:

- Указания за пациента: Винаги носете със себе си тази карта. Кажете на всеки медицинския специалист, който посетите, че приемате CAMZYOS.
- CAMZYOS е показан за лечение на симптоматична обструктивна хипертрофична кардиомиопатия. Вижте ръководството за пациента и листовката за повече информация или използвайте данните за контакти с фирмата <insert local BMS contact>.

Информация относно безопасността за пациентки с детероден потенциал (ще се появи първо върху картата):

- CAMZYOS може да навреди на все още нероденото бебе, ако се използва по време на бременност.
- CAMZYOS не трябва да се приема, ако сте бременна или е възможно да забременеете и не използвате ефективен метод на контрацепция.
- Ако можете да забременеете, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и за 6 месеца след последната доза.
- Консултирайте се с Вашия лекар, ако обмисляте бременност.
- Ако подозирате, че сте бременна или сте бременна, трябва да информирате предписващия медицински специалист или лекаря незабавно.

Информация относно безопасността за всички пациенти:

- Кажете на Вашия предписващ медицински специалист или лекар или потърсете друга медицинска помощ незабавно, ако получите нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност, включително задух, болка в гърдите, умора, бързо сърцебиене (палпитации) или подуване на краката.
- Кажете на Вашия предписващ медицински специалист или лекар за всякакви нови или съществуващи заболявания.
- Кажете на Вашия предписващ медицински специалист, лекар или фармацевт за Вашето лечение с CAMZYOS, преди да започнете каквито и да е нови лекарства (включително,

отпускани по лекарско предписание и без лекарско предписание) или билкови добавки, тъй като някои лекарства могат да повишат количеството CAMZYOS в организма Ви и да има по-голяма вероятност да получите нежелани реакции (някои от които може да са тежки). Не спирайте приема и не променяйте дозата на което и да е лекарство или билкова добавка, които вече приемате, без предварително да сте говорили с Вашия лекар или фармацевт, тъй като други лекарства може да окажат влияние върху начина, по който действа CAMZYOS.

Моля, попълнете този раздел или помолете медицинският специалист, предписващ CAMZYOS, да го попълни.

Име на пациента:

Име на предписващия медицински специалист:

Служебен телефонен номер:

Телефонен номер извън работно време:

Име на болницата (ако е приложим):

Ръководството за пациента ще съдържа следните ключови съобщения:

Съобщенията относно риска за ембрио-феталната токсичност, изброени първо като откъсваща се страница:

Ако имате възможност да забременеете, прегледайте информацията по-долу, преди да започнете лечение с CAMZYOS, и запазете тази страница за справки.

- CAMZYOS не трябва да се приема, ако сте бременна или имате възможност да забременеете и не използвате ефективен метод на контрацепция (против зачеване), тъй като CAMZYOS може да навреди на още нероденото бебе.
- Ако можете да забременеете, ще трябва да имате потвърден отрицателен тест за бременност, преди да започнете да приемате CAMZYOS.
- Трябва да използвате ефективен контрацептивен метод в хода на лечението и за 6 месеца след последната доза от CAMZYOS. Трябва да обсъдите с Вашия лекар кой(и) метод(и) на контрацепция е(са) най-подходящ(и) за Вас.
- Консултирайте се с Вашия лекар, ако обмисляте бременност.
- Ако подозирате, че може да сте бременна или сте бременна, докато получавате CAMZYOS, кажете на Вашия предписващ медицински специалист или лекар незабавно. Вашият предписващ медицински специалист или лекар ще обсъди с Вас възможностите Ви за лечение.

На следващите страници:

- Винаги носете със себе си картата на пациента и кажете на всеки медицински специалист, който посетите, че приемате CAMZYOS;
- Кратко описание на ехокардиограмите и защо те са важни;
- CAMZYOS и сърдечна недостатъчност
 - Сърдечната недостатъчност поради систолна дисфункция е сериозно и понякога завършващо със смърт състояние.
 - Кажете на Вашия предписващ медицински специалист или лекар или потърсете друга медицинска помощ незабавно, ако получите нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност, включително задух, болка в гърдите, умора, бързо сърцебиене (палпитации) или подуване на краката.
 - Кажете на Вашия предписващ медицински специалист или лекар за всякакви нови или съществуващи заболявания, които получите преди и по време на лечение с CAMZYOS.
- CAMZYOS и взаимодействия
 - Някои лекарства, включително такива без рецепта и някои билкови добавки, може да окажат влияние върху количеството на CAMZYOS в организма Ви и ще повишат вероятността да получите нежелани реакции (някои от които може да са тежки).
 - Кажете на предписващия медицински специалист, лекаря или фармацевта за всички лекарства, отпускани по лекарско предписание, без лекарско предписание и билкови добавки, които приемате, дори ако не ги приемате всеки ден.

- Не започвайте прием, не спирайте приема и не променяйте дозата на което и да е от Вашите лекарства или билкови добавки, без първо да говорите с Вашия предписващ медицински специалист, лекар или фармацевт.
- Някои примери за продукти, които може да повлияят на количеството SAMZYOS в организма Ви, са показани в таблица 1.– Моля, обърнете внимание, че тези примери са само насочващи и не се считат за изчерпателен списък на всички възможни лекарства, които може да попадат в тази категория. Периодичната употреба на продукти, които може да окажат влияние върху нивата на SAMZYOS в организма, включително лекарства, отпускани по лекарско предписание и без лекарско предписание, билкови добавки и сок от грейпфрут, не се препоръчва. Продукти, изброени в таблица 1 „Примери за продукти, които може да повлияят на SAMZYOS“:
 - Омепразол, езомепразол
 - Верапамил, дилтиазем
 - Кларитромицин, рифампицин
 - Флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол
 - Флуоксетин, флувоксамин
 - Ритонавир, кобицистат
 - Сок от грейпфрут
- Кога трябва да потърся медицинска помощ
 - Кажете на всеки медицински специалист, който посетите, за всички нежелани реакции, които се появят, докато приемате SAMZYOS, дори ако те не са описани в това ръководство за пациента.
 - Кажете на Вашия предписващ медицински специалист или лекар или потърсете друга медицинска помощ незабавно, ако получите нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност, включително задух, болка в гърдите, умора, сърцебиене (палпитации) или подуване на краката.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SAMZYOS 2,5 mg твърди капсули
мавакамтен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 2,5 mg mavacamten.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

14 твърди капсули
28 твърди капсули
98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1716/001 (Опаковка с 14 твърди капсули)
EU/1/23/1716/002 (Опаковка с 28 твърди капсули)
EU/1/23/1716/009 (Опаковка с 98 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CAMZYOS 2,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CAMZYOS 2,5 mg капсули
mavacamten

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SAMZYOS 5 mg твърди капсули
мавакамтен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 5 mg mavacamten.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

14 твърди капсули

28 твърди капсули

98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1716/003 (Опаковка с 14 твърди капсули)
EU/1/23/1716/004 (Опаковка с 28 твърди капсули)
EU/1/23/1716/010 (Опаковка с 98 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CAMZYOS 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CAMZYOS 5 mg капсули
mavacamten

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SAMZYOS 10 mg твърди капсули
мавакамтен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg mavacamten.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

14 твърди капсули
28 твърди капсули
98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1716/005 (Опаковка с 14 твърди капсули)
EU/1/23/1716/006 (Опаковка с 28 твърди капсули)
EU/1/23/1716/011 (Опаковка с 98 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CAMZYOS 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CAMZYOS 10 mg капсули
mavacamten

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SAMZYOS 15 mg твърди капсули
мавакамтен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 15 mg mavacamten.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

14 твърди капсули

28 твърди капсули

98 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1716/007 (Опаковка с 14 твърди капсули)
EU/1/23/1716/008 (Опаковка с 28 твърди капсули)
EU/1/23/1716/012 (Опаковка с 98 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CAMZYOS 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CAMZYOS 15 mg капсули
mavacamten

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

CAMZYOS 2,5 mg твърди капсули
CAMZYOS 5 mg твърди капсули
CAMZYOS 10 mg твърди капсули
CAMZYOS 15 mg твърди капсули
мавакамтен (mavacamten)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента и ръководство за пациента. Прочетете го внимателно и следвайте инструкциите в него.
- Винаги показвайте картата на пациента на лекаря, фармацевта или медицинска сестра, когато ги посещавате или ако отидете в болница.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CAMZYOS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CAMZYOS
3. Как да приемате CAMZYOS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CAMZYOS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CAMZYOS и за какво се използва

Какво представлява CAMZYOS

CAMZYOS съдържа активното вещество мавакамтен. Мавакамтен е обратим инхибитор на сърдечния миозин, което означава, че той променя начина, по който функционира вид протеин в клетките на сърдечния мускул, наречен миозин.

За какво се използва CAMZYOS

CAMZYOS се използва за лечение на възрастни с вид сърдечно заболяване, наречено обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (oHCM).

Относно обструктивната хипертрофична кардиомиопатия

Хипертрофичната кардиомиопатия (HCM) е заболяване, при което стените на лявата сърдечна камера се съкращават по-силно и се удебеляват над нормалното. Тъй като стените се удебеляват, те могат да блокират (запушат) потока на кръв извън сърцето и може също да намалят еластичността на сърцето. Това запушване може да затрудни потока на кръв във и извън сърцето, както и изпомпването ѝ към тялото с всяко съкращение на сърцето, заболяване, известно като обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (oHCM). Симптомите на oHCM са: болка в гърдите и задух (особено при физически упражнения); умора, нарушен сърдечен

ритъм, замаяност, усещане, че ще припаднете, припадане (синкоп) и подуване на глезените, стъпалата, краката, корема и/или вените на врата.

Как действа CAMZYOS

CAMZYOS действа чрез намаляване на прекомерното съкращаване на сърцето и подобрява затруднения потока на кръв към организма. В резултат на това то може да подобри Вашите симптоми и способността Ви да сте активни.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CAMZYOS

Не приемайте CAMZYOS, ако:

- сте алергични към мавакамтен или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- сте бременна или жена, която може да забременее и не използвате ефективна контрацепция.
- ако приемате лекарства, които могат да повишат нивото на CAMZYOS в кръвта Ви, като:
 - перорални лекарства за лечение на гъбични инфекции, като итраконазол, кетоконазол, позаконазол и вориконазол,
 - някои лекарства за лечение на бактериални инфекции, като антибиотика кларитромицин,
 - някои лекарства за лечение на HIV инфекция, като кобицистат, ритонавир,
 - някои лекарства за лечение на рак, като церитиниб, иделализиб, тукатиниб.

Попитайте Вашия лекар дали лекарството, което приемате, ще попречи да приемате мавакамтен. Вижте точка „Други лекарства и CAMZYOS“

Предупреждения и предпазни мерки

Рутинни тестове

Вашият лекар ще оцени колко добре функционира сърцето Ви (сърдечната функция), като използва ехокардиограма (ултразвуково изследване, при което се получават изображения на сърцето) преди първата Ви доза и редовно по време на лечението с CAMZYOS. Много е важно да спазвате тези часове за ехокардиограма, тъй като Вашият лекар трябва да провери ефекта на CAMZYOS върху сърцето Ви. Възможно е да е необходимо Вашата терапевтична доза да се бъде коригира, за да се подобри ползата от лечението или да се намалят нежеланите реакции. Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар може да направи тест за бременност, преди да започне лечение с CAMZYOS.

Вашият лекар може да назначи изследване, за да провери как това лекарство се разгражда (метаболизира) в организма Ви, тъй като полученият резултат може да се използва като насока при лечението Ви с CAMZYOS (вж. точка 3).

Незабавно кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- **ако получите някой от тези симптоми по време на лечението Ви с CAMZYOS:**
 - новопоявил се или влошаващ се задых,
 - болка в гърдите,
 - умора,
 - сърцебиене (силно биене на сърцето, което може да е бързо или неравномерно) или
 - подуване на краката.Това може да са признаци и симптоми на нарушена систолна функция – състояние, при което сърцето не може да изпомпва с достатъчна сила кръвта, което може да е животозастрашаващо и да доведе до сърдечна недостатъчност.
- **ако развиете сериозна инфекция или неравномерен сърдечен ритъм (аритмия),** тъй като това може да увеличи риска от развития на сърдечна недостатъчност.

Може да е необходимо Вашият лекар да направи допълнителни изследвания на функцията на сърцето Ви, да прекъсне лечението или да промени дозата в зависимост от това как се чувствате.

Жени с детероден потенциал

Ако се използва по време на бременност, CAMZYOS може да навреди на все още нероденото бебе. Преди да започнете лечение с CAMZYOS, Вашият лекар ще обясни риска за Вас и ще Ви помоли да направите тест за бременност, за да е сигурно, че не сте бременна. Вашият лекар ще Ви даде карта, в която е обяснено защо не трябва да забременявате, докато приемате CAMZYOS. В нея също така е обяснено какво трябва да направите, за да избегнете забременяване, докато приемате CAMZYOS. Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и за 6 месеца след спиране на лечението (вижте точка „Бременност и кърмене“).

Ако забременеете, докато приемате CAMZYOS, незабавно кажете на Вашия лекар. Вашият лекар ще спре лечението (вижте „Ако сте спрели приема на CAMZYOS“ в точка 3).

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца (на възраст под 18 години), тъй като ефикасността и безопасността на CAMZYOS не са проучвани при деца и юноши.

Други лекарства и CAMZYOS

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е необходимо, тъй като някои други лекарства може да окажат влияние върху действието на CAMZYOS.

Някои лекарства могат да повишат количеството на CAMZYOS в организма Ви и да има по-голяма вероятност да получите нежелани реакции, които може да са тежки. Други лекарства може да намалят количеството на CAMZYOS в организма Ви и може да намалят неговите полезни ефекти.

По-конкретно, преди приемане на CAMZYOS кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали, или ако сте променили дозата на някои от следните лекарства:

- някои лекарства, използвани за намаляване на количеството киселина, произвеждани от стомаха (циметидин, омепразол, езомепразол, пантопризол)
- антибиотици за бактериални инфекции (като кларитромицин, еритромицин)
- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (като итраконазол, флуконазол, кетоконазол, позаконазол и вориконазол)
- лекарства, използвани за лечение на депресия (като флуоксетин, флувоксамин, циталопрам)
- лекарства за инфекции с HIV (като ритонавир, кобицистат, ефавиренц)
- рифампицин (антибиотик за лечение на бактериални инфекции, като туберкулоза)
- апалутамид, ензалутамид, митотан, церитиниб, иделализиб, рибоциклиб, тукатиниб (лекарства, използвани за лечение на определени видове рак)
- лекарства за припадъци или епилепсия (като карбамазепин и фенитоин, фенобарбитал, примидон)
- жълт кантарион (билков препарат за депресия)
- лекарства, които имат ефект върху сърцето (като бета-блокери и блокери на калциевите канали, напр. верапамил и дилтиазем)
- лекарства, които правят сърцето Ви по-устойчиво към необичайна активност (като блокери на натриевите канали, напр. дизопирамид)
- тиклопидин (лекарство за предотвратяване на инфаркт и инсулт)
- летермовир (лекарство за лечение на цитомегаловирусни инфекции)
- норетиндрон (лекарство за лечение на различни менструални проблеми)
- преднизон (стероид).

Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства или сте променили дозата, Вашият лекар трябва да извършва внимателно наблюдение, може да е необходимо да промени Вашата доза CAMZYOS или да обмисли алтернативни лечения.

Ако не сте сигурни дали приемате някое от горепосочените лекарства, попитайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете CAMZYOS. Преди да спрете или да промените дозата на

лекарството, или да започнете да приемате ново лекарство, кажете на Вашия лекар или фармацевт.

Не приемайте никое от тези лекарства само при нужда или от време на време (не по редовна схема), тъй като това може да промени количеството на CAMZYOS в организма Ви.

CAMZYOS с храна и напитки

Трябва да бъдете особено внимателни, когато пиете сок от грейпфрут, докато сте на лечение с CAMZYOS, тъй като той може да промени количеството на CAMZYOS в организма Ви.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не приемайте CAMZYOS по време на бременност, в продължение на 6 месеца преди забременяване или ако сте жена, която може да забременее и не използва ефективна контрацепция. CAMZYOS може да навреди на Вашето все още неродено дете. Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще Ви информира за този риск и ще провери дали сте бременна, преди да започне лечението и редовно по време на лечението. Вашият лекар ще Ви даде карта, в която е обяснено защо не трябва да забременявате, докато приемате CAMZYOS. Ако забременеете, мислите, че може да сте бременна, или планирате бременност, докато приемате CAMZYOS, незабавно кажете на Вашия лекар.

Кърмене

Не е известно дали CAMZYOS преминава в кърмата. Не трябва да кърмите, докато приемате CAMZYOS.

Шофиране и работа с машини

Мавакактен може да повлияе в малка степен на способността за шофиране и работа с машини. Ако почувствате замаяност, докато приемате това лекарство, не шофирайте, не карайте велосипед и не използвайте никакви инструменти или машини.

CAMZYOS съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате CAMZYOS

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Колко да приемате

Препоръчителната начална доза е 2,5 mg или 5 mg перорално веднъж дневно. Вашият лекар може да направи тест, за да провери как това лекарство се разгражда (метаболизира) в организма Ви. Резултатът може да даде насока за Вашето лечение с CAMZYOS. Ако имате чернодробни проблеми, Вашият лекар може също да Ви предпише намалена начална доза.

Докато приемате CAMZYOS Вашият лекар ще наблюдава колко добре функционира сърцето Ви, като използва ехокардиограми и въз основа на резултатите може да промени Вашата доза (да я повиши, понижи или спре временно).

Вашият лекар ще Ви каже колко CAMZYOS да приемате.

Вашият лекар ще Ви предпише единична дневна доза 2,5 mg, 5 mg, 10 mg или 15 mg.

Максималната единична доза е 15 mg веднъж дневно.

Винаги приемайте CAMZYOS така, както Ви е предписал Вашият лекар.

Първата ехокардиограма ще бъде направена преди започване на лечението и след това отново по време на визитите за проследяване в седмица 4, 8 и 12 за оценка на повлияването Ви от CAMZYOS. След това рутинни ехокардиограми ще бъдат правени на всеки 3 месеца или 6 месеца. Ако Вашият лекар промени дозата CAMZYOS в който и да било момент, ще бъде направена ехокардиограма 4 седмици след това, за да се гарантира, че получавате доза, която е от полза за Вас.

Приемане на това лекарство

- Гълтайте капсулата цяла с чаша вода по едно и също време всеки ден.
- Можете да приемате лекарството с храна или между хранения.

Ако сте приели повече от необходимата доза CAMZYOS

Ако приемете повече капсули от необходимото, свържете се с Вашия лекар или отидете в болница незабавно, ако сте приели от 3 до 5 пъти повече от препоръчителната доза. Ако е възможно, вземете с Вас опаковката на лекарството и тази листовка.

Ако сте пропуснали да приемете CAMZYOS

Ако сте пропуснали да приемете CAMZYOS по обичайното време, приемете дозата възможно най-скоро, след като си спомните на същия ден, и приемете следващата доза по обичайното време на следващия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата капсула.

Ако сте спрели приема на CAMZYOS

Не спирайте приема на CAMZYOS, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това. Ако желаете да спрете приема на CAMZYOS, уведомете Вашия лекар, за да обсъдите най-добрия начин за това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Уведомете незабавно Вашия лекар или фармацевт, ако получите някой от следните симптоми по време на лечението с CAMZYOS:

- новопоявил се или влошаващ се задух, болка в гърдите, умора, сърцебиене (силно биене на сърцето, което може да е бързо или неравномерно) или подуване на краката. Това може да са признаци и симптоми на нарушена систолна функция (състояние, при което сърцето не може да изпомпва с достатъчна сила), което може да доведе до сърдечна недостатъчност и да е животозастрашаващо. *(Честа нежелана реакция)*

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- замаяност
- затруднено дишане

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- припадък

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в**

Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CAMZYOS

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и на картонената опаковка след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CAMZYOS

- Активно(и) вещество(а): мавакамтен. Всяка твърда капсула съдържа 2,5 mg, 5 mg, 10 mg или 15 mg мавакамтен.
- Други съставки:
 - капсулно съдържимо: колоиден хидратиран силициев диоксид, манитол (E421), хипромелоза (E464), кроскармелоза натрий (E468, вижте точка 2 „CAMZYOS съдържа натрий“), магнезиев стеарат
 - състав на капсулата:
 - CAMZYOS 2,5 mg твърди капсули*
желатин, титанов диоксид (E171), железен оксид, черен (E172), железен оксид, червен (E172)
 - CAMZYOS 5 mg твърди капсули*
желатин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172)
 - CAMZYOS 10 mg твърди капсули*
желатин, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172)
 - CAMZYOS 15 mg твърди капсули*
желатин, титанов диоксид (E171), черен железен оксид (E172)
 - печатно мастило: железен оксид, черен (E172), шеллак (E904), пропилен гликол (E1520), концентриран разтвор на амоняк (E527), калиев хидроксид (E525).

Как изглежда CAMZYOS и какво съдържа опаковката

- CAMZYOS 2,5 mg, с дължина приблизително 18,0 mm, твърди капсули (капсули) имат светлолилаво непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло с отпечатан надпис с черно мастило „2.5 mg“ върху капачето и „Mava“ върху тялото.
- CAMZYOS 5 mg, с дължина приблизително 18,0 mm, твърди капсули (капсули) имат жълто непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло с отпечатан надпис с черно мастило „5 mg“ върху капачето и „Mava“ върху тялото.
- CAMZYOS 10 mg, с дължина приблизително 18,0 mm, твърди капсули (капсули) имат розово непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло с отпечатан надпис с черно мастило „10 mg“ върху капачето и „Mava“ върху тялото.
- CAMZYOS 15 mg, с дължина приблизително 18,0 mm, твърди капсули (капсули) имат сиво непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло с отпечатан надпис с черно мастило „15 mg“ върху капачето и „Mava“ върху тялото.

Твърдите капсули са опаковани в блистери от алуминиево фолио, съдържащи 14 твърди капсули.

Всяка опаковка съдържа 14, 28 или 98 твърди капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

Производител

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.