# I LISA

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CAMZYOS 2,5 mg kõvakapslid
CAMZYOS 5 mg kõvakapslid
CAMZYOS 10 mg kõvakapslid
CAMZYOS 15 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

CAMZYOS 2,5 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 2,5 mg mavakamteeni.

CAMZYOS 5 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 5 mg mavakamteeni.

CAMZYOS 10 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg mavakamteeni.

CAMZYOS 15 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 15 mg mavakamteeni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

CAMZYOS 2,5 mg kõvakapslid

Helelilla läbipaistmatu kapslikaas, millele on mustaga trükitud „2.5 mg“, ja valge läbipaistmatu kapslikeha, millele on mustaga trükitud „Mava“, mõlemad kirjad on radiaalselt. Kapsli pikkus ligikaudu 18,0 mm.

CAMZYOS 5 mg kõvakapslid

Kollane läbipaistmatu kapslikaas, millele on mustaga trükitud „5 mg“, ja valge läbipaistmatu kapslikeha, millele on mustaga trükitud „Mava“, mõlemad kirjad on radiaalselt. Kapsli pikkus ligikaudu 18,0 mm.

CAMZYOS 10 mg kõvakapslid

Roosa läbipaistmatu kapslikaas, millele on mustaga trükitud „10 mg“, ja valge läbipaistmatu kapslikeha, millele on mustaga trükitud „Mava“, mõlemad kirjad on radiaalselt. Kapsli pikkus ligikaudu 18,0 mm.

CAMZYOS 15 mg kõvakapslid

Hall läbipaistmatu kapslikaas, millele on mustaga trükitud „15 mg“, ja valge läbipaistmatu kapslikeha, millele on mustaga trükitud „Mava“, mõlemad kirjad on radiaalselt. Kapsli pikkus ligikaudu 18,0 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

CAMZYOS on näidustatud sümptomaatilise (New Yorgi Südamearstide Assotsiatsiooni (*New York Heart Association*, NYHA) klassifikatsiooni järgi II...III klass) obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada kardiomüopaatiaga patsientide ravis kogenud arsti järelevalve all.

Enne ravi alustamist tuleb teha ehhokardiogramm patsiendi vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF-i) hindamiseks (vt lõik 4.4). Kui LVEF on < 55%, ei tohi ravi alustada.

Enne ravi alustamist peab fertiilses eas naise rasedustest olema negatiivne (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Enne ravi alustamist sobiva mavakamteeni annuse määramiseks tuleb patsiendid genotüpiseerida tsütokroom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) suhtes. Patsientidel, kes fenotüübilt on CYP2C19 aeglaselt metaboliseerijad, võib mavakamteeni ekspositsioon olla suurenenud (kuni 3 korda), mis võib põhjustada suuremat süstoolse düsfunktsiooni riski võrreldes normaalsete metaboliseerijatega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kui ravi alustatakse enne CYP2C19 fenotüübi määramist, peavad patsiendid järgima aeglaste metaboliseerijate annustamisjuhiseid (vt joonis 1 ja tabel 1) kuni CYP2C19 fenotüübi määramiseni.

Annustamine

Annusevahemik on 2,5 mg...15 mg (kas 2,5 mg, 5 mg, 10 mg või 15 mg). Inimestel ei ole erinevate toimeainekoguste bioekvivalentsust bioekvivalentsusuuringutes tõestatud, seetõttu on keelatud kasutada määratud annuse saavutamiseks mitut kapslit ja kasutada tuleb ühte sobiva toimeainekogusega kapslit.

*CYP2C19 aeglase metaboliseerija fenotüüp*
Soovitatav algannus on 2,5 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Maksimaalne annus on 5 mg üks kord ööpäevas. 4 ja 8 nädalat pärast ravi alustamist tuleb patsienti hinnata varase kliinilise ravivastuse tekke suhtes vasakpoolse ventrikulaari väljavoolutrakti (*left ventricular outflow tract*, LVOT) gradiendi järgi Valsalva manöövriga (vt joonis 1).

*CYP2C19 keskmise, tavapärase, kiire ja ülikiire -metaboliseerija fenotüüp*
Soovitatav algannus on 5 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Maksimaalne annus on 15 mg üks kord ööpäevas. 4 ja 8 nädalat pärast ravi alustamist tuleb hinnata patsiendi varast ravivastust LVOT-gradiendi järgi Valsalva manöövriga (vt joonis 2).

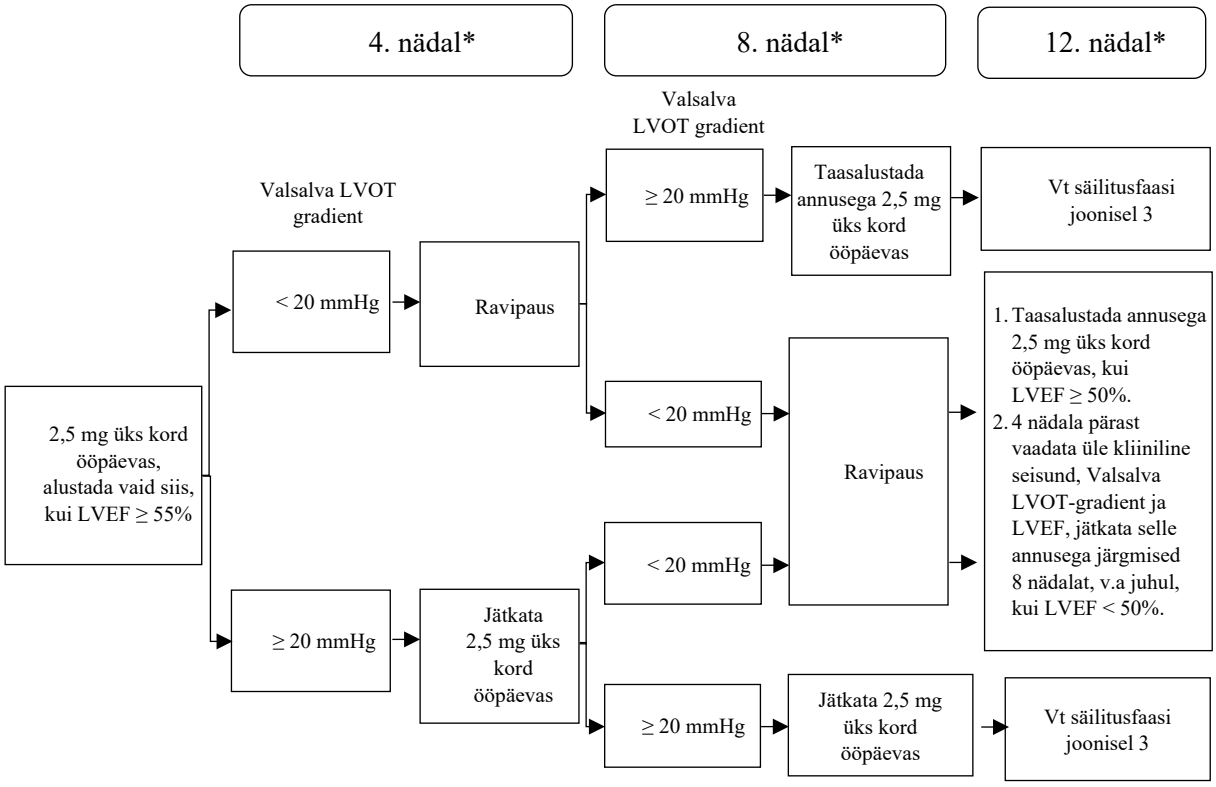
Kui individuaalne säilitusannus on saavutatud, tuleb patsienti hinnata iga 12 nädala järel (vt joonis 3). Kui ükskõik millisel visiidil on patsiendi LVEF < 50%, tuleb ravi katkestada 4 nädalaks, kuni LVEF on taas ≥ 50% (vt joonis 4).

Patsientidel, kellel esineb kaasuv haigus, näiteks tõsine infektsioon või arütmia (sealhulgas kodade virvendus või muu kontrollimata tahhüarütmia), mis võib häirida süstoolset funktsiooni, on soovitatav

LVEF-i hindamine, ning ei soovitata annuse suurendamist enne kaasuva haiguse taandumist (vt lõik 4.4).

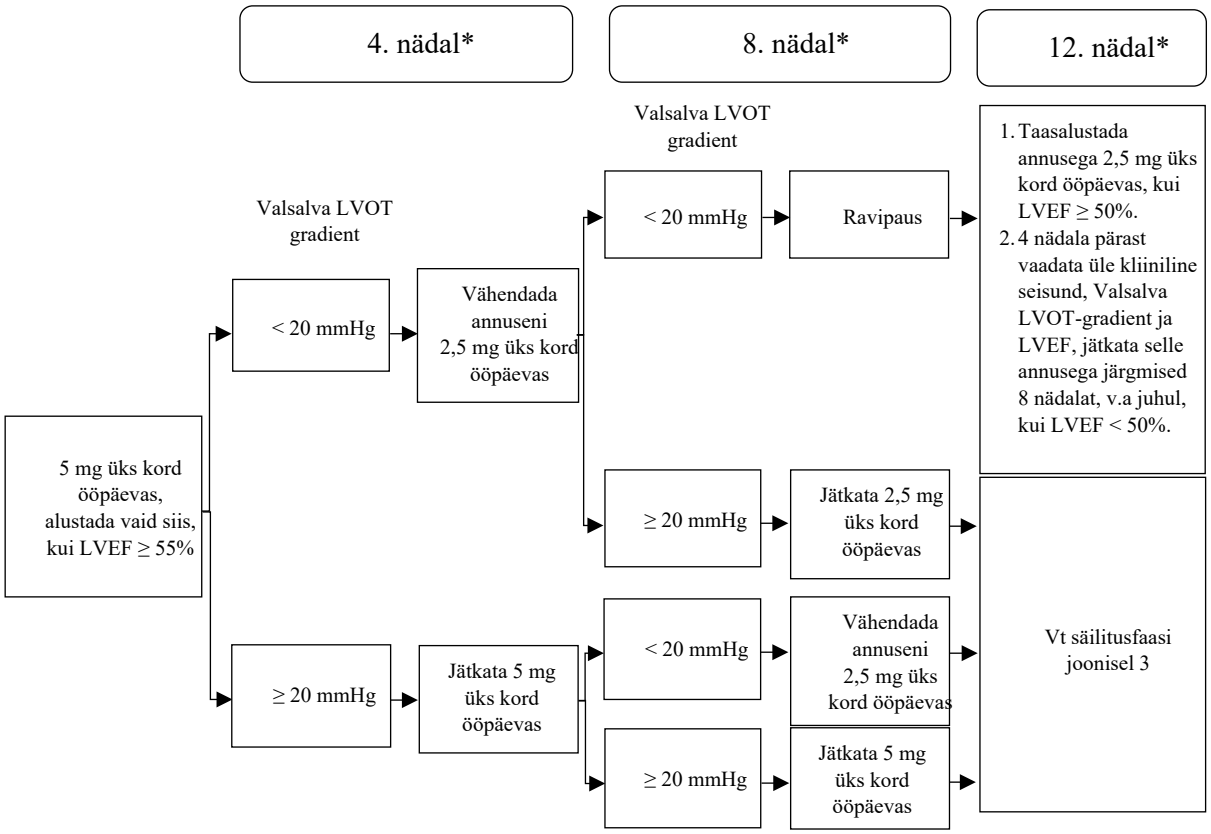
Patsientidel, kellel ei ole pärast 4...6 kuud ravi maksimaalse talutava annusega tekkinud ravivastust (st mitte mingit muutust paremuse poole sümptomites, elukvaliteedis, koormustaluvuses, LVOT-gradiendis), tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

**Joonis 1. Ravi alustamine CYP2C19 aeglase metaboliseerija fenotüübil**



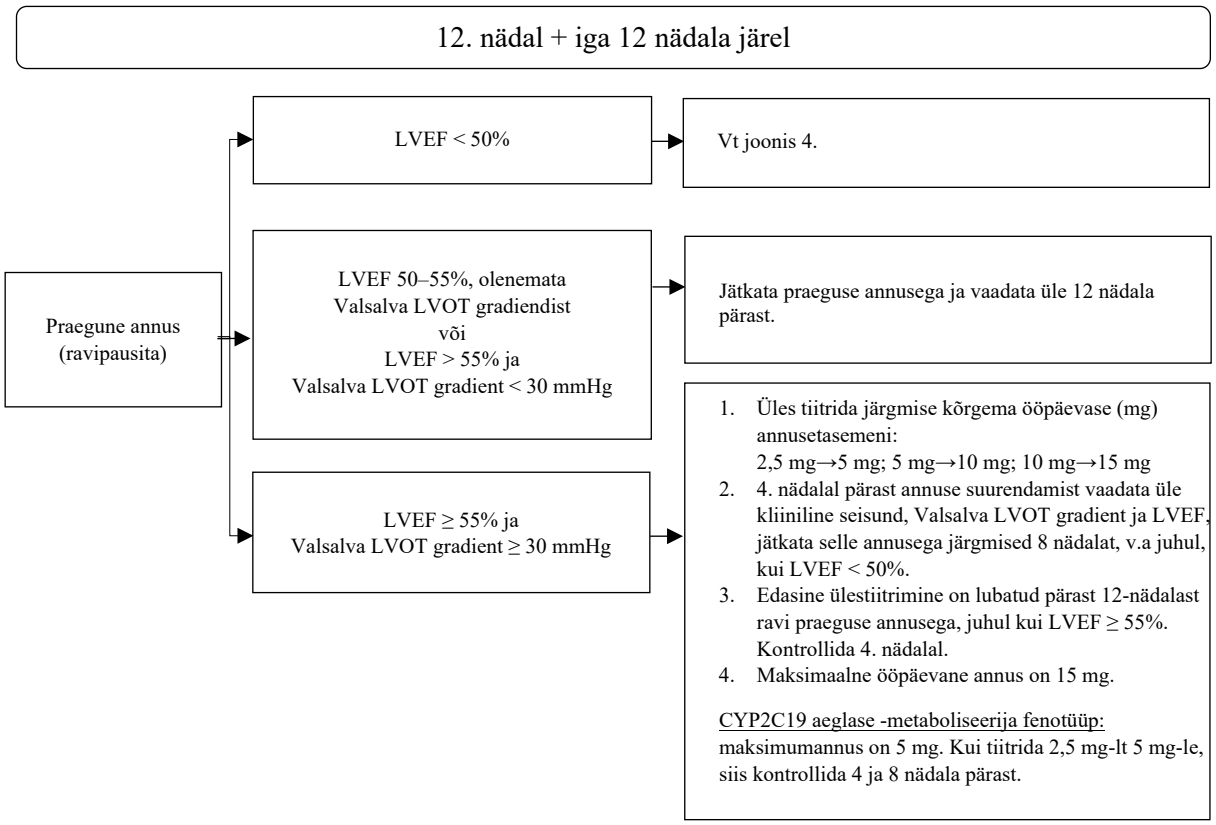

* Katkestada ravi, kui LVEF on mõnel kliinilisel visiidil < 50%; taasalustada ravi 4 nädala pärast, kui LVEF ≥ 50% (vt joonis 4).
LVEF = vasaku vatsakese väljutusfraktsioon; LVOT = vasakpoolne ventrikulaari väljavoolutrakt

**Joonis 2. Ravi alustamine CYP2C19 keskmise, tavapärase, kiire ja ülikiire - metaboliseerija fenotüübil**



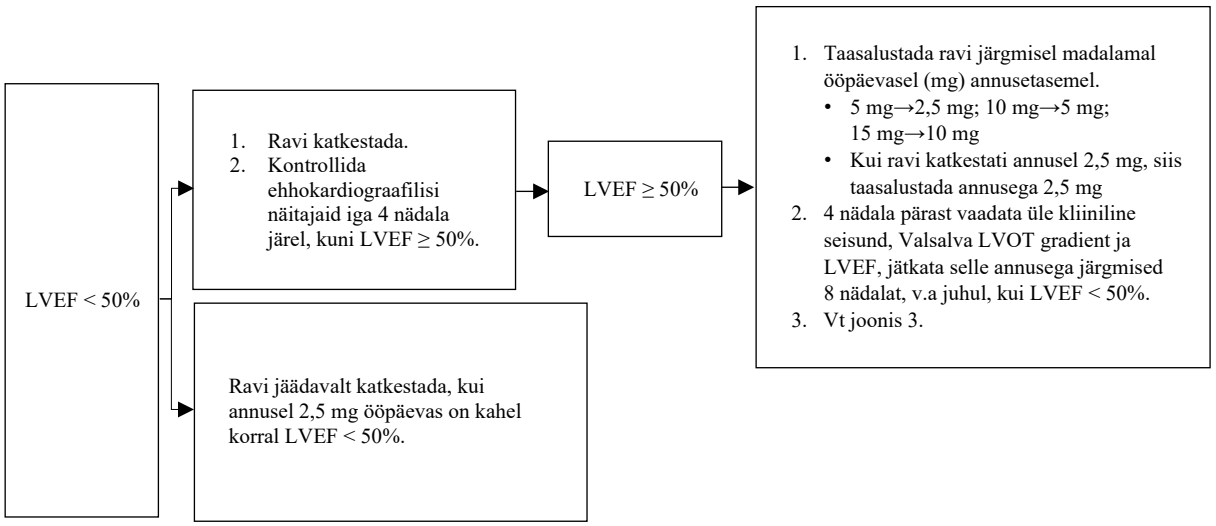

* Katkestada ravi, kui LVEF on mõnel kliinilisel visiidil < 50%; taasalustada ravi 4 nädala pärast, kui LVEF ≥ 50% (vt joonis 4).
LVEF = vasaku vatsakese väljutusfraktsioon; LVOT = vasakpoolne ventrikulaari väljavoolutrakt

**Joonis 3. Säilitusfaas**




LVEF = vasaku vatsakese väljutusfraktsioon; LVOT = vasakpoolne ventrikulaari väljavoolutrakt

**Joonis 4. Ravi katkestada igal kliinikuvisiidil, kui LVEF < 50%**




LVEF = vasaku vatsakese väljutusfraktsioon; LVOT = vasakpoolne ventrikulaari väljavoolutrakt

*Annuse kohandamine kasutamisel koos teiste ravimitega*
Samaaegse ravi korral CYP2C19 või CYP3A4 inhibiitorite ja indutseerijatega tuleb järgida tabelis 1 kirjeldatud juhiseid (vt ka lõik 4.5).

**Tabel 1. Mavakamteeni annuse kohandamine kasutamisel koos teiste ravimitega**

| Samal ajal kasutatav ravim | CYP2C19 aeglase metaboliseerija fenotüüp* | CYP2C19 keskmise, tavapärase, kiire ja ülikiire metaboliseerija fenotüüp |
|---|---|---|
| **Inhibiitorid** | | |
| Samaaegne tugeva CYP2C19 inhibiitori ja tugeva CYP3A4 inhibiitori kasutamine | Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). | Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). |
| Tugev CYP2C19 inhibiitor | Annust mitte kohandada (vt lõik 4.5).<br><br>**Kui CYP2C19 fenotüüp ei ole veel määratud:**<br>Algannuse 2,5 mg kohandamine ei ole vajalik.<br>Annust tuleb vähendada 5 mg-lt 2,5 mg-le või ravi peatada, kui annus juba on 2,5 mg (vt lõik 4.5). | Alustada mavakamteeni annustamist 2,5 mg-st.<br><br>Annust tuleb vähendada 15 mg-lt 5 mg-le ning 10 mg-lt ja 5 mg-lt 2,5 mg-le või ravi peatada, kui annus juba on 2,5 mg (vt lõik 4.5). |
| Tugev CYP3A4 inhibiitor | Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). | Annust mitte kohandada (vt lõik 4.5). |
| Mõõdukas CYP2C19 inhibiitor | Annust mitte kohandada.<br><br>**Kui CYP2C19 fenotüüp ei ole veel määratud:**<br>Algannuse 2,5 mg kohandamine ei ole vajalik.<br>Annust tuleb vähendada 5 mg-lt 2,5 mg-le või ravi peatada, kui annus juba on 2,5 mg (vt lõik 4.5). | Algannuse 5 mg kohandamine ei ole vajalik.<br>Annust tuleb vähendada ühe annusetaseme võrra või ravi peatada, kui annus juba on 2,5 mg (vt lõik 4.5). |
| Mõõdukas või nõrk CYP3A4 inhibiitor | Algannuse 2,5 mg kohandamine ei ole vajalik. Kui patsient saab mavakamteeni 5 mg annust, siis tuleb annust vähendada 2,5 mg-le (vt lõik 4.5). | Annust mitte kohandada (vt lõik 4.5). |
| **Indutseerijad** | | |
| Tugeva CYP2C19 indutseerija ja tugeva CYP3A4 indutseerija annuse katkestamine või vähendamine | Annust tuleb vähendada 5 mg-lt 2,5 mg-le või ravi peatada, kui annus juba on 2,5 mg (vt lõik 4.5). | 5 mg või suurema annuse kasutamisel tuleb annust vähendada ühe annusetaseme võrra, kui tugevate indutseerijate andmine katkestatakse või nende annust vähendatakse mavakamteeniga ravimise ajal (vt lõik 4.5).<br>2,5 mg korral annust mitte kohandada. |
| Mõõduka või nõrga CYP3A4 indutseerija annuse peatamine või vähendamine | Vähendada mavakamteeniannust 2,5 mg-le või peatada ravi, kui annus juba on 2,5 mg (vt lõik 4.5). | Annust mitte kohandada (vt lõik 4.5). |

* hõlmab patsiente, kelle CYP2C19 fenotüüp ei ole veel määratud.

*Vahelejäänud või hilinenud annused*
Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta niipea kui võimalik ning järgmine raviskeemijärgne annus tuleb võtta järgmisel päeval tavalisel ajal. Kahte annust samal päeval võtta ei tohi.

Erirühmad

*Eakad*
65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja tavapärast annust ega tiitrimisskeemi kohandada (vt lõik 5.2).

*Neerukahjustus*
Kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) 60...89 ml/min/1,73 $m^2$) kuni mõõduka (eGFR 30...59 ml/min/1,73 $m^2$) neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja tavapärast annust ega tiitrimisskeemi kohandada. Raske (eGFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$) neerukahjustusega patsientidele ei ole võimalik annust soovitada, sest mavakamteeni ei ole raske neerukahjustusega patsientidel uuritud (vt lõik 5.2).

*Maksakahjustus*
Mavakamteeni algannus on kõigil kerge (Childi-Pugh' klass A) ja mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel 2,5 mg, kuna mavakamteeni ekspositsiooni suurenemine on tõenäoline (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidele ei ole võimalik annust soovitada, sest mavakamteeni ei ole raske maksakahjustusega patsientidel uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

*Lapsed*
Mavakamteeni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.
Võimalike ohutusprobleemide tõttu ei tohi mavakamteeni kasutada noorematel kui 12-aastastel lastel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit tuleb võtta üks kord ööpäevas koos söögiga või ilma iga päev ligikaudu samal ajal. Kasutage ühte ettenähtud annusega kapslit. Kapsel tuleb võtta veega ja tervelt alla neelata.

## 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Samaaegne ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega CYP2C19 aeglase - metaboliseerija fenotüübiga ja CYP2C19 määramata metaboliseerija fenotüübiga patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).
- Samaaegne ravi tugeva CYP2C19 inhibiitori ja tugeva CYP3A4 inhibiitori kombinatsiooniga (vt lõik 4.5).

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Süstoolne düsfunktsioon, mida määratletakse kui sümptomaatiline LVEF < 50%

Mavakamteen vähendab LVEF-i ja võib põhjustada südamepuudulikkust süstoolse düsfunktsiooni tõttu, mis määratletakse kui sümptomaatiline LVEF < 50%,. Patsientidel, kellel on raske kaasuv haigus, näiteks infektsioon või arütmia (sealhulgas kodade virvendus või muu kontrollimata tahhüarütmia), või kellele tehakse suur südameoperatsioon, võib olla suurem risk süstoolse düsfunktsiooni tekkeks ja südamepuudulikkuseks progresseerumiseks (vt lõik 4.8). Süstoolse düsfunktsiooni nähud ja sümptomid, mille korral tuleb viivitamatult hinnata südamefunktsiooni, võivad olla düspnoe, rindkerevalu, kurnatus, palpitatsioon või jalgade turse teke või süvenemine või B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-fragmendi (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) kontsentratsiooni esmakordne või korduv suurenemine. Enne ravi alustamist tuleb mõõta ja seejärel hoolega jälgida LVEF-i. Tagamaks, et LVEF jääb ≥ 50%, võib olla vajalik ravi katkestada (vt lõik 4.2).

Südamepuudulikkuse risk või ravivastuse kadumine mavakamteenile koostoimete tõttu

Mavakamteen metaboliseeritakse peamiselt CYP2C19 ja vähemal määral CYP3A4 vahendusel ning enamasti CYP3A4 vahendusel CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel, mis võib põhjustada järgmisi koostoimeid (vt lõik 4.5):

- ravi alustamine tugeva või mõõduka CYP3A4 inhibiitori või ükskõik millise CYP2C19 inhibiitoriga või nende annuse suurendamine võib süstoolse düsfunktsiooni tõttu suurendada südamepuudulikkuse riski;
- ravi lõpetamine ükskõik millise CYP3A4 või CYP2C19 inhibiitoriga või nende annuse vähendamine võib põhjustada ravivastuse kadumist mavakamteenile;
- ravi alustamine tugeva CYP3A4 või tugeva CYP2C19 indutseerijaga võib põhjustada ravivastuse kadumist mavakamteenile;
- ravi lõpetamine tugeva CYP3A4 või tugeva CYP2C19 indutseerijaga võib süstoolse düsfunktsiooni tõttu suurendada südamepuudulikkuse riski.

Enne mavakamteeniga ravi alustamist ja ravi ajal tuleb kaaluda võimalikke koostoimeid, sealhulgas käsimüügiravimitega (näiteks omeprasool või esomeprasool).

- CYP2C19 aeglase metaboliseerija fenotüübiga ja CYP2C19 määramata metaboliseerija fenotüübiga patsientidele on vastunäidustatud samaaegne ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (vt lõik 4.3).
- Samaaegne ravi tugeva CYP2C19 inhibiitori ja tugeva CYP3A4 inhibiitori kombinatsiooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
- Patsientidel, kes alustavad või lõpetavad ravi samaaegselt kasutatavate ravimitega, mis on CYP2C19 või CYP3A4 inhibiitorid või indutseerijad või kellel muudetakse neist mõne annust, võib olla vajalik mavakamteeni annuse kohandamine ja/või hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Nende ravimite manustamist perioodi ei soovitata (vt lõik 4.5).

Negatiivsete inotroopide samaaegne kasutamine

Mavakamteeni ja disopüramiidi samaaegse kasutamise või mavakamteeni kasutamise ohutus patsientidel, kes kasutavad beetablokaatoreid koos verapamiili või diltiaseemiga, ei ole tõestatud. Seetõttu tuleb neid ravimeid samal ajal võtvaid patsiente hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Lootetoksilisus

Loomkatsete põhjal võib mavakamteeni kasutamine rasedatel põhjustada lootetoksilisust (vt lõik 5.3). Riski tõttu lootele on CAMZYOS vastunäidustatud raseduse ajal ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Enne ravi alustamist tuleb fertiilses eas naisi teavitada riskist lootele, neil peab rasedustest olema negatiivne ning nad peavad ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Kui mavakamteeni saaval patsiendil alustatakse ravi uue negatiivse inotroobiga või suurendatakse negatiivse inotroobi annust, peab patsient olema kuni stabiilse annuse ja kliinilise ravivastuse saavutamiseni pideva arstliku järelevalve all ja tema LVEF-i tuleb jälgida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

*Teiste ravimite toime mavakamteenile*
CYP2C19 keskmiste, tavapäraste, kiirete ja ülikiirete metaboliseerijate puhul metaboliseeritakse mavakamteen peamiselt CYP2C19 ja vähemal määral CYP3A4 vahendusel. CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel toimub metaboliseerumine peamiselt CYP3A4 vahendusel (vt lõik 5.2). Seetõttu võivad CYP2C19 inhibiitorid/indutseerijad ning CYP3A4 inhibiitorid/indutseerijad mõjutada mavakamteeni kliirensit ja suurendada/vähendada mavakamteeni plasmakontsentratsiooni ja see oleneb CYP2C19 fenotüübist.
Kõikidesse kliinilistesse ravimite koostoimete uuringutesse kaasati peamiselt CYP2C19 tavapäraseid metaboliseerijaid. CYP2C19 aeglaseid metaboliseerijaid ravimite koostoimeuuringutesse ei kaasatud ning seetõttu ei ole CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitorite ja mavakamteeni koosmanustamise toime CYP2C19 aeglastele metaboliseerijatele täpselt teada.
Tabelis 2 on esitatud soovitused annuse kohandamiseks ja/või nende patsientide täiendavaks jälgimiseks, kes alustavad või lõpetavad ravi samaaegselt kasutatavate ravimitega, mis on CYP2C19 või CYP3A4 inhibiitorid või CYP2C19 või CYP3A4 indutseerijad või kellel muudetakse neist mõne annust.

*Tugev CYP2C19 koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega*
Mavakamteeni koosmanustamine tugeva CYP2C19 inhibiitori ja tugeva CYP3A4 inhibiitori kombinatsiooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*CYP2C19 inhibiitorid*
Mõõduka ja tugeva CYP2C19 inhibiitori mõju mavakamteeni farmakokineetikale kliinilises ravimite koostoimeuuringus ei uuritud. Tugeva CYP2C19 inhibiitori (nt tiklopidiin) mõju on sarnane CYP2C19 aeglase metaboliseerija toimega (vt tabel 1).
Mavakamteeni manustamisel koos nõrga CYP2C19 inhibiitoriga (omeprasool) suurenes mavakamteeni $AUC_{inf}$ 48% võrra, kuid CYP2C19 tavapärase metaboliseerija korral see $C_{max}$-i ei mõjutanud.
CYP2C19 inhibiitori (nt omeprasooli või esomeprasooli) vaheldumisi manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

*CYP3A4 inhibiitorid*
Mavakamteeni manustamisel koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (itrakonasool) CYP2C19 tavapärase metaboliseerija korral oli tulemuseks mavakamteeni plasmakontsentratsiooni suurenemine, $AUC_{0-24}$ suurenes kuni 59% ja $C_{max}$ kuni 40% võrra.
Mavakamteeni manustamisel koos mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga (verapamiil) CYP2C19 tavapärase metaboliseerija korral oli tulemuseks mavakamteeni plasmakontsentratsiooni suurenemine, $AUC_{inf}$ suurenes 16% ja $C_{max}$ 52% võrra. Seda muutust ei peetud kliiniliselt oluliseks.

*CYP2C19 ja CYP3A4 indutseerijad*
Tugeva CYP3A4 ja CYP2C19 indutseerija koosmanustamise uurimiseks ei ole läbi viidud kliinilisi koostoimeuuringuid. Mavakamteeni koosmanustamine tugeva CYP2C19 ja CYP3A4 indutseerijaga (nt rifampitsiin) mõjutab eeldatavalt tugevalt mavakamteeni farmakokineetikat ja põhjustab efektiivsuse langust ja seetõttu ei ole CYP2C19 ja CYP3A4 tugevate indutseerijate koosmanustamine soovitatav. Kui lõpetatakse samaaegset ravi CYP2C19 või CYP3A4 tugeva indutseerijaga, tuleb tõsta kliinilise hindamise sagedust ja vähendada mavakamteeni annust (vt lõik 4.2).

**Tabel 2. Mavakamteeni annuse kohandamine/jälgimine kasutamisel koos teiste ravimitega**

| Samal ajal kasutatav ravim | CYP2C19 aeglase metaboliseerija fenotüüp* | CYP2C19 keskmise, tavapärase, kiire ja ülikiire metaboliseerija fenotüüp |
|---|---|---|
| **Inhibiitorid** | | |
| Samaaegne tugeva CYP2C19 inhibiitori ja tugeva CYP3A4 inhibiitori kasutamine | Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). | Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). |
| Tugev CYP2C19 inhibiitor (nt tiklopidiin, flukonasool, fluvoksamiin) | Annust mitte kohandada. 4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2).<br><br>**Kui CYP2C19 fenotüüp ei ole veel määratud:**<br>Algannuse 2,5 mg kohandamine ei ole vajalik. Annust tuleb vähendada 5 mg-lt 2,5 mg-le või ravi peatada, kui annus juba on 2,5 mg.<br>4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2). | Alustada mavakamteeni annustamist 2,5 mg-st.<br>Annust tuleb vähendada 15 mg-lt 5 mg-le ning 10 mg-lt ja 5 mg-lt 2,5 mg-le või ravi peatada, kui annus juba on 2,5 mg.<br>4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2). |
| Tugev CYP3A4 inhibiitor (nt klaritromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, ritonaviir, kobitsistaat, tseritiniib, idelalisiib, tukatiniib) | Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). | Annust mitte kohandada.<br>4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2). |
| Mõõdukas CYP2C19 inhibiitor (nt flukonasool, fluoksetiin, omeprasool[a]) | Annust mitte kohandada. 4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt. Kohandada mavakamteeni annust lähtuvalt kliinilisest hindamisest (vt lõik 4.2).<br><br>**Kui CYP2C19 fenotüüp ei ole veel määratud:**<br>Algannuse 2,5 mg kohandamine ei ole vajalik. Annust tuleb vähendada 5 mg-lt 2,5 -le või ravi peatada, kui annus juba on 2,5 mg.<br>4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt. Kohandada mavakamteeni annust lähtuvalt kliinilisest hindamisest (vt lõik 4.2). | Algannuse 5 mg kohandamine ei ole vajalik.<br>*Mõõduka inhibiitori annusega alustamine või selle suurendamine mavakamteeniga ravi ajal:*<br>Annust tuleb vähendada ühe annusetaseme võrra või ravi peatada, kui annus on 2,5 mg.<br>4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2). |

| Samal ajal kasutatav ravim | CYP2C19 aeglase metaboliseerija fenotüüp* | CYP2C19 keskmise, tavapärase, kiire ja ülikiire metaboliseerija fenotüüp |
|---|---|---|
| Mõõdukas CYP3A4 inhibiitor (nt erütromütsiin, greibimahl, verapamiil, diltiaseem) | Kui ravimit võetakse mavakamteeniga alustades, ei ole algannuse 2,5 mg kohandamine vajalik.<br><br>*Ravi alustamine mõõduka inhibiitoriga või annuse suurendamine mavakamteeniga ravi ajal:*<br>Kui patsient saab mavakamteeni annust 5 mg, siis tuleb annus vähendada 2,5 mg-ni või katkestada ravi 4 nädalaks, kui annus on juba 2,5 mg.<br>4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2). | Annust mitte kohandada.<br>4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2). |
| Nõrk CYP2C19 inhibiitor (nt tsimetidiin, tsitalopraam, omeprasool[a], esomeprasool) | Annust mitte kohandada. 4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt. Kohandada mavakamteeni annust lähtuvalt kliinilisest hindamisest (vt lõik 4.2). | *Ravi alustamine nõrga inhibiitoriga või annuse suurendamine mavakamteeniga ravi ajal:*<br>4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt. Kohandada mavakamteeni annust lähtuvalt kliinilisest hindamisest (vt lõik 4.2). |
| Nõrk CYP3A4 inhibiitor (nt tsimetidiin, omeprasool, esomeprasool) | Kui ravimit võetakse mavakamteeniga alustades, ei ole algannuse 2,5 mg kohandamine vajalik.<br><br>*Ravi alustamine nõrga inhibiitoriga või annuse suurendamine mavakamteeniga ravi ajal:*<br>Kui patsient saab mavakamteeni annust 5 mg, siis tuleb annus vähendada 2,5 mg-ni või katkestada ravi 4 nädalaks, kui annus on juba 2,5 mg.<br>4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2). | *Ravi alustamine nõrga inhibiitoriga või annuse suurendamine mavakamteeniga ravi ajal:*<br>Annust mitte kohandada.<br>4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt. Kohandada mavakamteeni annust lähtuvalt kliinilisest hindamisest (vt lõik 4.2). |

| Samal ajal kasutatav ravim | CYP2C19 aeglase metaboliseerija fenotüüp* | CYP2C19 keskmise, tavapärase, kiire ja ülikiire metaboliseerija fenotüüp |
|---|---|---|
| **Indutseerijad** | | |
| Tugev CYP2C19 indutseerija ja tugev CYP3A4 indutseerija (nt rifampitsiin, apalutamiid, ensalutamiid, mitotaan, fenütoiin, karbamasepiin, efavirens, liht-naistepuna) | *Ravi alustamine tugeva indutseerijaga või annuse suurendamine mavakamteeniga ravi ajal:*<br>Kontrollida LVOT-i gradienti ja LVEF-i 4 nädala pärast. Kohandada mavakamteeni annust lähtuvalt kliinilisest hindamisest ja jätkata siis patsiendi ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2). Maksimaalne annus on 5 mg.<br><br>*Ravi katkestamine tugeva indutseerijaga või annuse vähendamine mavakamteeniga ravi ajal:*<br>Vähendada mavakamteeni annust 5 mg-lt 2,5 mg-ni või katkestada ravi, kui annus on juba 2,5 mg. 4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2). | *Ravi alustamine tugeva indutseerijaga või annuse suurendamine mavakamteeniga ravi ajal:*<br>Kontrollida LVOT-i gradienti ja LVEF-i 4 nädala pärast. Kohandada mavakamteeni annust lähtuvalt kliinilisest hindamisest ja jätkata siis patsiendi ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2).<br><br>*Ravi katkestamine tugeva indutseerijaga või annuse vähendamine mavakamteeniga ravi ajal:*<br>Annusetasemel 5 mg ja üle selle vähendada mavakamteeni ühe annusetaseme võrra. Kui mavakamteeni annus on 2,5 mg jätkata sama annusega. 4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2). |
| Mõõdukas või nõrk CYP2C19 indutseerija (nt letermoviir, noretindroon, prednisoon) | Annust mitte kohandada. 4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt. Kohandada mavakamteeni annust lähtuvalt kliinilisest hindamisest (vt lõik 4.2). | *Ravi alustamine mõõduka või nõrga indutseerijaga mavakamteeniga ravi ajal:*<br>Kontrollida LVOT-i gradienti ja LVEF-i 4 nädala pärast. Kohandada mavakamteeni annust lähtuvalt kliinilisest hindamisest ja jätkata siis patsiendi ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2).<br><br>*Ravi katkestamine mõõduka või nõrga indutseerijaga mavakamteeniga ravi ajal:*<br>Annusetasemel 5 mg ja üle selle vähendada mavakamteeni ühe annusetaseme võrra. Annusel 2,5 mg jätkata sama mavakamteeni annusega. 4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt. Kohandada mavakamteeni annust lähtuvalt kliinilisest hindamisest (vt lõik 4.2). |

| Samal ajal kasutatav ravim | CYP2C19 aeglase metaboliseerija fenotüüp* | CYP2C19 keskmise, tavapärase, kiire ja ülikiire metaboliseerija fenotüüp |
|---|---|---|
| Mõõdukas või nõrk CYP3A4 indutseerija (nt fenobarbitaal, primidoon) | *Ravi alustamine mõõduka või nõrga indutseerijaga või annuse suurendamine mavakamteeniga ravi ajal:*<br>Kontrollida LVOT-i gradienti ja LVEF-i 4 nädala pärast. Kohandada mavakamteeni annust lähtuvalt kliinilisest hindamisest ja jätkata siis patsiendi ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2).<br><br>*Ravi katkestamine mõõduka või nõrga indutseerijaga või annuse vähendamine mavakamteeniga ravi ajal:*<br>Vähendada mavakamteeni annust 2,5 mg-ni või katkestada ravi, kui annus on juba 2,5 mg. 4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt (vt lõik 4.2). | Annust mitte kohandada.<br>4 nädala pärast kontrollida LVEF-i, seejärel jätkata patsiendi jälgimist ja annuse tiitrimist raviskeemi kohaselt. Kohandada mavakamteeni annust lähtuvalt kliinilisest hindamisest (vt lõik 4.2). |

* Hõlmab patsiente, kelle CYP2C19 fenotüüp ei ole veel määratud.
[a] Omeprasooli loetakse nõrgaks CYP2C19 inhibiitoriks annusel 20 mg üks kord ööpäevas ning mõõdukaks CYP2C19 inhibiitoriks ööpäevasel koguannusel 40 mg.

*Mavakamteeni toime muudele ravimitele*
*In vitro* saadud andmed mavakamteeni kohta viitavad CYP3A4 substraatide võimalikule induktsioonile. Mavakamteeni 17-päevase ravikuuri samaaegne manustamine CYP2C19 tavapärasele, kiirele ja ülikiirele metaboliseerijale ei vähendanud kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures etünüülöstradiooli ega noretindrooni ekspositsiooni, mis on levinud suukaudsete kontratseptiivide koostisosad ja CYP3A4 substraadid. Lisaks põhjustas mavakamteeni 16-päevane samaaegne manustamine CYP2C19 tavapärastele metaboliseerijatele kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures midasolaami plasmakontsentratsiooni vähenemise 13% võrra. Seda muutust ei peetud kliiniliselt oluliseks.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased meetodid naistele

CAMZYOS on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.3). Seetõttu peab rasestumisvõimelistel naistel enne ravi alustamist rasedustest olema negatiivne ning neid tuleb nõustada seoses tõsise riskiga lootele. Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast CAMZYOS'ega ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, sest mavakamteeni organismist eritumiseks kulub CYP2C19 tavapärasel metaboliseerijal 5 poolväärtusaega (ligikaudu 45 ööpäeva) ja CYP2C19 aeglasel metaboliseerijal 115 ööpäeva (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Juhul kui ravi mavakamteeniga lõpetatakse raseduse planeerimise tõttu, peab arvestama LVOT obstruktsiooni ja sümptomaatika võimaliku tagasitulekuga (vt lõik 4.4).

Rasedus

Mavakamteeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Mavakamteeni kasutamine raseduse ajal võib põhjustada lootetoksilisust. Seetõttu on CAMZYOS raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). CAMZYOS'e võtmine tuleb lõpetada 6 kuud enne raseduse planeerimist (vt lõik 4.4). Kui patsient rasestub, tuleb ravi mavakamteeniga peatada. Patsiente tuleb meditsiiniliselt nõustada raviga seotud lootele kahjulike mõjude riski osas, samuti tuleb teha ultraheliuuringuid.

Imetamine

Ei ole teada, kas mavakamteen või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Mavakamteeni või selle metaboliitide eritumise kohta loomade piima andmed puuduvad (vt lõik 5.3). Kuna mavakamteeni kõrvaltoimed vastsündinutele/imikutele on teadmata, ei tohi naised ravi ajal mavakamteeniga rinnaga toita.

Fertiilsus

Mavakamteeni toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimet meeste ega naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mavakamteen mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mavakamteeni kasutamise ajal võib esineda pearinglust. Patsientidele tuleb soovitada pearingluse korral mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Mavakamteeni kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on pearinglus (17%), düspnoe (12%), süstoolne düsfunktsioon (5%) ja sünkoop (5%).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Kahes III faasi uuringus mavakamteeniga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimed on esitatud allolevas tabelis. Kokku 179 patsienti said mavakamteeni annuses 2,5 mg, 5 mg, 10 mg või 15 mg ööpäevas. Mavakamteeni saanud patsientide ravi mediaankestus oli 30,1 nädalat (vahemik 1,6...40,3 nädalat).

Tabelis 3 toodud kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud esinemissageduse ja -tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks on kõrvaltoimete esinemissagedused määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000).

**Tabel 3. Kõrvaltoimed**

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Esinemissagedus |
|---|---|---|
| **Närvisüsteemi häired** | Pearinglus | Väga sage |
| | Sünkoop | Sage |
| **Südame häired** | Süstoolne düsfunktsioon[a] | Sage |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired** | Düspnoe | Väga sage |

[a] Määratletud kui sümptomaatiline või asümptomaatiline LVEF < 50%.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Süstoolne düsfunktsioon*
III faasi kliinilistes uuringutes esines 5%-l (9/179) mavakamteenirühma patsientidest ravi ajal LVEF-i pöörduv vähenemine, mis oli < 50% (mediaan 45%; vahemik 35...49%). 56%-l patsientidest (5/9) esines vähenemine ilma muude kliiniliste ilminguteta. Kõigil mavakamteeniga ravitud patsientidel paranes LVEF mavakamteeniga ravi peatamisel ja nad jätkasid raviga uuringu lõpuni (vt lõik 4.4).

*Düspnoe*
III faasi kliinilistes uuringutes teatati düspnoest 12,3%-l mavakamteenirühma patsientidest *vs*. 8,7%-l platseeborühma patsientidest. EXPLORER-HC uuringus teatati enamikust (67%) düspnoe juhtudest pärast mavakamteeniga ravi lõpetamist, mediaanaeg tekkeni oli 2 nädalat (vahemik 0,1...4,9 nädalat) pärast viimast annust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Inimuuringuid on mavakamteeni üleannustamise kohta läbi viidud piiratud hulgal. Hüpertroofilise kardiomüopaatiaga patsientidele on mavakamteeni antud ühekordse annusena kuni 144 mg. Selle annuse korral teatati ühest raskest kõrvaltoimest, milleks oli vasovagaalne reaktsioon, hüpotensioon ja südameseisak, mis kestis 38 sekundit. Tervetele uuringus osalejatele on manustatud kuni 25 mg annuseid kuni 25 päeva jooksul. 25 mg annusega ravitud 8 patsiendist 3-l vähenes LVEF 20% võrra või enam. Kõige tõenäolisem mavakamteeni üleannustamise tulemus on süstoolne düsfunktsioon. Vajaduse korral tuleb mavakamteeni üleannustamisel ravi mavakamteeniga lõpetada ja kasutada hemodünaamika säilitamiseks toetavaid ravivõtteid (nt inotroopse toetusravi alustamine adrenergiliste ainetega), sealhulgas patsiendi elutähtsate näitajate ja LVEF-i hoolikas jälgimine ning kliinilise seisundi käsitlus. Mavakamteeni üleannustamise korral võib imendumise vähendamiseks kaaluda viivitamatut aktiivsöe manustamist. See soovitus põhineb ravimite üleannustamise standardravil, kuna aktiivsöe kasutamist mavakamteeni imendumise vähendamiseks ei ole eraldi uuritud.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: südamehaiguste ravi, teised südamesse toimivad preparaadid, ATC-kood: C01EB24

Toimemehhanism

Mavakamteen on südame müosiini selektiivne, allosteeriline ja pöörduva toimega inhibiitor. Mavakamteen moduleerib müosiinipeade hulka, mis suudavad minna energiat tootvasse olekusse, vähendades (või hüpertroofilise kardiomüopaatia korral normaliseerides) seeläbi jõudu tekitavate süstoolsete ja diastoolsete jääkristsildade moodustumise tõenäosust. Samuti viib mavakamteen suurema osa müosiinikogumist energiat säästvasse, kuid siiski kasutusele võetavasse, ülilõdvestunud olekusse. Ülemäärane ristsildade moodustumine ja müosiini ülilõdvestunud oleku regulatsiooni häire on hüpertroofilise kardiomüopaatia mehhanismi iseloomulikud tunnused, mis põhjustavad hüperkontraktiilsust, lõdvestumishäireid, ülemäärast energiatarbimist ja müokardi pinget. Hüpertroofilise kardiomüopaatiaga patsientidel normaliseerub südame müosiini mavakamteeniga inhibeerimisel kontraktiilsus, väheneb dünaamiline LVOT-i obstruktsioon ja paraneb südame täitumisrõhk.

Farmakodünaamilised toimed

*LVEF*
Uuringus EXPLORER-HCM oli keskmine (SD) rahuoleku LVEF mõlemas ravirühmas enne ravi 74% (6), 30-nädalase raviperioodi jooksul oli LVEF-i keskmine absoluutne muutus võrreldes ravieelsega mavakamteenirühmas –4% (95% CI: –5,3; –2,5) ja platseeborühmas 0% (95% CI: -1,2; 1,0). Pärast 8-nädalast katkestust ravis mavakamteeniga ehk 38. nädalal oli keskmine LVEF mõlemas ravirühmas sarnane ravieelsega.

*LVOT-i obstruktsioon*
Uuringus EXPLORER-HCM saavutasid patsiendid 4. nädalaks rahuoleku ja pingutusega kaasneva (Valsalva manööver) LVOT-gradiendi keskmise vähenemise, mis säilis kogu 30-nädalase uuringu vältel. 30. nädalal oli keskmine muutus võrreldes ravieelsega rahuoleku ja Valsalva LVOT-gradiendis mavakamteenirühmas vastavalt –39 (95% CI: –44,0; –33,2) mmHg ja –49 (95% CI: –55,4; -43,0) mmHg ning platseeborühmas vastavalt –6 (95% CI: –10,5; –0,5) mmHg ja –12 (95% CI: -17,6; –6,6) mmHg. Pärast 8-nädalast mavakamteenist puhastumist ehk 38. nädalal olid keskmine LVEF ja gradiendid LVOT-s mõlemas ravirühmas sarnased ravieelsetega.

*Südame elektrofüsioloogia*
Hüpertroofilise kardiomüopaatia korral võib QT-intervall pikeneda kas otseselt haiguse tõttu või seoses ventrikulaarse stimulatsiooniga või hüpertroofilise kardiomüopaatia korral sageli kasutatavate QT-intervalli pikendada võivate ravimitega. Hüpertroofilise kardiomüopaatiaga patsientidel läbi viidud kõigi kliiniliste uuringute andmetel põhinev ekspositsiooni ja ravivastuse analüüs näitas ravi korral mavakamteeniga QTcF-intervalli kontsentratsioonist sõltuvat lühenemist. Obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatiaga patsientidel oli tasakaalukontsentratsiooni $C_{max}$-i mediaani 452 ng/ml korral keskmine platseebo järgi kohandatud muutus võrreldes ravieelsega –8,7 ms (90% CI ülemine ja alumine piir vastavalt –6,7 ms ja –10,8 ms). Patsientidel, kellel oli enne ravi algust pikem QTcF-intervall, oli lühenemine enamasti suurim.

Sarnaselt normaalse südame mittekliiniliste uuringute tulemustele seostati ühes tervetel osalejatel läbi viidud kliinilises uuringus pidevat raviannuseid ületavat mavakamteeni ekspositsiooni, mis pärssis oluliselt süstoolset funktsiooni, QTc-intervalli pikenemisega (< 20 ms). Võrreldavate (või suuremate) ekspositsioonide korral pärast ühekordset annust ei ole akuutseid QTc-intervalli muutusi täheldatud. Neid leide seostatakse terve südame korral adaptiivse vastusega funktsionaalsetele muutustele (vasaku vatsakese funktsiooni oluline pärssumine), mis tekivad normaalse füsioloogia ja vasaku vatsakese kontraktiilsusega südames vastusena müosiini inhibitsioonile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*EXPLORER-HCM*
Mavakamteeni efektiivsust hinnati topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekeskuselises rahvusvahelises III faasi uuringus, kuhu kaasati 251 NYHA II...III klassi obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatiaga täiskasvanud patsienti, kellel oli LVEF ≥ 55% ja rahuoleku või pingutusega kaasnev maksimaalne gradient LVOT-s obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia diagnoosimise ajal ≥ 50 mmHg ning Valsalvaga gradient LVOT-s sõelumisel ≥ 30 mmHg. Enamik patsientidest said hüpertroofilise kardiomüopaatia tavaravi, mavakamteenirühmas kokku 96% (76% beetablokaatorid, 20% kaltsiumikanali blokaatorid) ja platseeborühmas 87% (74% beetablokaatorid, 13% kaltsiumikanali blokaatorid).

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama kas ravi mavakamteeniga algannuses 5 mg (123 patsienti) või välimuselt sarnast platseebot (128 patsienti) üks kord ööpäevas 30 nädala jooksul. Patsientide ravivastuse (LVOT gradiendi vähenemine Valsalva manöövriga) optimeerimiseks, LVEF-i hoidmiseks ≥ 50% kohandati annust regulaarselt, lähtudes mavakamteeni plasmakontsentratsiooni näitajatest. Annusevahemikus 2,5 mg...15 mg, kokku 60 patsienti said 5 mg ja 40 patsienti 10 mg. Uuringu ajal katkestasid annustamise ajutiselt 3 patsienti 7-st mavakamteeni saanud patsiendist, kellel oli enne 30. nädala visiiti LVEF < 50%; 2 neist alustas ravi uuesti sama annusega ja 1-l vähendati annust 10 mg-lt 5 mg-le.

Ravirühmad stratifitseeriti ravieelse NYHA klassi (II või III), beetablokaatorite kasutamise (jah või ei) ja maksimaalse hapnikutarbimise ($pVO_2$) hindamiseks kasutatava ergomeetri tüübi (jooksulint või velotrenažöör) järgi. Patsiendid, kes said tavaravi kahe ravimiga, beetablokaatori ja kaltsiumikanali blokaatori või disopüramiidi või ranolasiiniga, jäeti uuringust välja. Samuti jäeti välja patsiendid, kellel esines teadaolev infiltratiivne või ladestushaigus, mis põhjustas obstruktiivsele hüpertroofilisele kardiomüopaatiale sarnanevat südame hüpertroofiat, nt Fabry tõbi, amüloidoos või vasaku vatsakese hüpertroofiaga Noonani sündroom.

Ravieelsed demograafilised tunnused ja haigusnäitajad olid mavakamteeni- ja platseeborühmas sarnased. Keskmine vanus oli 59 aastat, 54% (mavakamteen) *vs*. 65% (platseebo) olid meessoost, keskmine kehamassiindeks (KMI) oli 30 kg/m$^2$, keskmine pulsisagedus 63 lööki minutis, keskmine vererõhk 128/76 mmHg ja 90% olid europiidsest rassist. Enne ravi algust ligikaudu 73% randomiseeritud osalejatest kuulusid NYHA II klassi ja 27% NYHA III klassi. Keskmine LVEF oli 74% ja keskmine gradient LVOT-s Valsalva manöövriga 73 mmHg. 8%-le patsientidest oli varem tehtud südameseina õhendav protseduur, 75% said beetablokaatoreid, 17% kaltsiumikanali blokaatoreid, 14%-l oli varem esinenud kodade virvendust ja 23%-l oli paigaldatud kardioverter-defibrillaator (23%). Uuringus EXPLORER-HCM olid 85 patsienti 65-aastased või vanemad, 45 neist said mavakamteeni.

Esmane tulemusnäitaja hõlmas $pVO_2$-ga mõõdetavat koormustaluvust ja NYHA funktsionaalse klassifikatsiooni alusel hinnatud sümptomeid 30. nädalal, mis määratleti vastavalt kui $pVO_2$ paranemine ≥ 1,5 ml/kg/min ja NYHA klassi paranemine vähemalt 1 klassi võrra VÕI $pVO_2$ paranemine ≥ 3,0 ml/kg/min ja NYHA klassi mittehalvenemine.

30. nädalal nii esmaste kui ka teiseste tulemusnäitajate saavutanud patsientide osakaal oli mavakamteeniga ravitud patsientide rühmas suurem kui platseeborühmas (vt tabel 4).

**Tabel 4. Uuringu EXPLORER-HCM esmaste liittulemusnäitajate ja teiseste tulemusnäitajate analüüs**

| | **Mavakamteen N = 123** | **Platseebo N = 128** |
|---|---|---|
| **30. nädalal esmase tulemusnäitaja saavutanud patsiendid, n (%)** | 45 (37%) | 22 (17%) |
| Erinevus ravirühmade vahel (95% CI) | 19,4 (8,67; 30,13) | |
| p-väärtus | 0,0005 | |
| **Suurima koormusjärgse LVOT-i gradiendi muutus 30. nädalaks võrreldes ravieelsega, mmHg** | N = 123 | N = 128 |
| Keskmine (SD) | –47 (40) | –10 (30) |
| Erinevus ravirühmade vahel* (95% CI) | –35 (–43; –28) | |
| p-väärtus | < 0,0001 | |
| **$pVO_2$ muutus 30. nädalaks võrreldes ravieelsega, ml/kg/min** | N = 123 | N = 128 |
| Keskmine (SD) | 1,4 (3) | –0,05 (3) |
| Erinevus ravirühmade vahel* (95% CI) | 1,4 (0,6; 2) | |
| p-väärtus | < 0,0006 | |
| **Patsiendid, kelle NYHA klassi paranemine 30. nädalaks oli ≥ 1** | N = 123 | N = 128 |
| N, (%) | 80 (65%) | 40 (31%) |
| Erinevus ravirühmade vahel (95% CI) | 34 (22; 45) | |
| p-väärtus | < 0,0001 | |
| **KCCQ-23 CSS-i† muutus 30. nädalaks võrreldes ravieelsega** | N = 92 | N = 88 |
| Keskmine (SD) | 14 (14) | 4 (14) |
| Erinevus ravirühmade vahel* (95% CI) | 9 (5; 13) | |
| p-väärtus | < 0,0001 | |
| **Ravieelne** | N = 99 | N = 97 |
| Keskmine (SD) | 71 (16) | 71 (19) |

| | **Mavakamteen N = 123** | **Platseebo N = 128** |
|---|---|---|
| **HCMSQ SoB skoori‡ muutus 30. nädalaks võrreldes ravieelsega** | N = 85 | N = 86 |
| Keskmine (SD) | –2,8 (2,7) | –0,9 (2,4) |
| Erinevus ravirühmade vahel* (95% CI) | –1,8 (–2,4; –1,2) | |
| p-väärtus | < 0,0001 | |
| **Ravieelne** | N = 108 | N = 109 |
| Keskmine (SD) | 4,9 (2,5) | 4,5 (3,2) |

* Vähimruutude meetodil hinnatud keskmine erinevus
† KCCQ-23 CSS = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score* (Kansas City 23 küsimusega kardiomüopaatiaküsimustiku kokkuvõtlik kliiniline skoor). KCCQ-23 kokkuvõtlik kliiniline skoor saadakse KCCQ-23 sümptomite koguskoorist (*Total Symptoms Score*, TSS) ja kehaliste piirangute (*Physical Limitations*, PL) skoorist. Kokkuvõtlik kliiniline skoor on vahemikus 0...100, kus kõrgem skoor näitab paremat terviseseisundit. KCCQ-23 CSS näitas mavakamteeni ravitoime olulist paremust esmakordselt 6. nädalal ja see kestis järjepidevalt 30. nädalani.
‡ HCMSQ SoB = *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath* (hüpertroofilise kardiomüopaatia sümptomite küsimustiku hingamisraskuste osa). HCMSQ SoB-osa skoor näitab hingamisraskuste esinemissagedust ja raskusastet. HCMSQ SoB-osa skoor jääb vahemikku 0...18, kus väiksem skoor tähistab vähem hingamisraskusi. HCMSQ SoB skoor näitas mavakamteeni ravitoime olulist paremust esmakordselt 4. nädalal ja see kestis järjepidevalt 30. nädalani.

Uuriti mitmete demograafiliste tunnuste, haiguse ravieelsete näitajate ja enne ravi algust võetud ravimite mõju ravitulemustele. Esmaanalüüsi tulemused näitasid järjepidevalt mavakamteeni paremust kõigis analüüsitud alarühmades.

*VALOR-HCM*
Mavakamteeni efektiivsust hinnati 16-nädalases topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga III faasi uuringus 112 patsiendil, kellel oli sümptomaatiline obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia ja kes sobisid südameseina õhendava protseduuri jaoks. Uuringus osalesid raskete sümptomitega ravile allumatu obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatiaga patsiendid, kes kuulusid kas NYHA III/IV klassi või NYHA II klassi ja kellel tekkis pingutusel sünkoop või sünkoobilähedane seisund. Patsientidel pidi olema rahuoleku või pingutusega kaasnev maksimaalne gradient LVOT-s ≥ 50 mmHg ja LVEF ≥ 60%. Patsiendid pidid olema saanud viimase 12 kuu jooksul suunamise südameseina õhendavale protseduurile või oli seda tõsiselt kaalutud (kaasa arvatud protseduuri aja määramine).

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama üks kord ööpäevas ravi kas mavakamteeni või platseeboga. Patsiendi ravivastuse optimeerimiseks kohandati annust regulaarselt annusevahemikus 2,5 mg kuni 15 mg.

Ravieelsed demograafilised tunnused ja haigusnäitajad olid mavakamteeni- ja platseeborühmas sarnased. Keskmine vanus oli 60,3 aastat, 51% olid meessoost, keskmine kehamassiindeks oli 31 kg/m$^2$, keskmine pulsisagedus 64 lööki minutis, keskmine vererõhk 131/74 mmHg ja 89% olid europiidsest rassist. Enne ravi algust kuulus ligikaudu 7% randomiseeritud osalejatest NYHA II klassi ja 92% NYHA III klassi. Patsientidest 46% said beetablokaatoreid monoteraapiana, 15% kaltsiumikanali blokaatoreid monoteraapiana, 33% said nii beetablokaatoreid kui ka kaltsiumikanali blokaatoreid ning 20% said disopüramiidi kas monoteraapiana või kombinatsioonis mõne muu ravimiga. Uuringus VALOR-HCM olid 45 patsienti 65-aastased või vanemad, 24 patsienti said mavakamteeni.

Mavakamteen oli võrreldes platseeboga parem esmase liittulemusnäitaja saavutamises 16. nädalal (vt tabel 5). Esmane liittulemusnäitaja oli
- patsiendi otsus jätkata südameseina õhendava protseduuriga 16. nädalal või
- patsiendid, kes sobisid 16. nädalal jätkuvalt südameseina õhendava protseduuri jaoks (gradient LVOT-s ≥ 50 mmHg ja NYHA III...IV klass või NYHA II klass ja pingutusel sünkoobi või sünkoobilähedase seisundi teke).

Mavakamteeni ravitoimet LVOT obstruktsioonile, funktsionaalsele suutlikkusele, terviseseisundile ja kardiaalsetele biomarkeritele hinnati koormusjärgse LVOT gradiendi, NYHA klassi paranemisega patsientide osakaalu, KCCQ-23 CSS-i, NT-proBNP-i ja kardiaalse troponiin I näitude muutuste põhjal alates ravieelsest ajast kuni 16. nädalani. Uuringus VALOR-HCM näitas teiseste tulemusnäitajate hierarhiline testimine mavakamteenirühmas platseeborühmaga võrreldes olulist paranemist (tabel 5).

**Tabel 5. VALOR-HCM uuringu esmaste liittulemusnäitajate ja teiseste tulemusnäitajate analüüs**

| | **Mavakamteen N = 56** | **Platseebo N = 56** |
|---|---|---|
| **16. nädalal esmase liittulemusnäitaja saavutanud patsiendid, n (%)** | 10 (17,9) | 43 (76,8) |
| Erinevus ravirühmade vahel (95% CI) | 58,9 (44,0; 73,9) | |
| p-väärtus | < 0,0001 | |
| Patsiendi otsus jätkata südameseina õhendava protseduuriga | 2 (3,6) | 2 (3,6) |
| Südameseina õhendava protseduuri jaoks sobivad patsiendid (juhiste kriteeriumide põhjal) | 8 (14,3) | 39 (69,6) |
| Südameseina õhendava protseduuri olek ei ole hinnatav (võrdsustatud esmasele tulemusnäitajale vastavusega) | 0 (0,0) | 2 (3,6) |
| **Suurima koormusjärgse LVOT gradiendi muutus 16. nädalaks võrreldes ravieelsega (mmHg)** | N = 55 | N = 53 |
| Keskmine (SD) | –39,1 (36,5) | –1,8 (28,8) |
| Erinevus ravirühmade vahel* (95% CI) | –37,2 (–48,1; –26,2) | |
| p-väärtus | < 0,0001 | |
| **Patsiendid, kelle NYHA klassi paranemine 16. nädalaks oli ≥ 1** | N = 55 | N = 53 |
| N, (%) | 35 (62,5%) | 12 (21,4%) |
| Erinevus ravirühmade vahel (95% CI) | 41,1 (24,5%; 57,7%) | |
| p-väärtus | < 0,0001 | |
| **KCCQ-23 CSS-i muutus 16. nädalaks võrreldes ravieelsega**† | N = 55 | N = 53 |
| Keskmine (SD) | 10,4 (16,1) | 1,8 (12,0) |
| Erinevus ravirühmade vahel* (95% CI) | 9,5 (4,9; 14,0) | |
| p-väärtus | < 0,0001 | |
| Ravieelne | N = 56 | N = 56 |
| keskmine (SD) | 69,5 (16,3) | 65,6 (19,9) |
| **NT-proBNP-i muutus 16. nädalaks võrreldes ravieelsega** | N = 55 | N = 53 |
| ng/l geomeetriliste keskmiste suhe | 0,35 | 1,13 |
| Mavakamteeni/platseebo geomeetriliste keskmiste suhe (95% CI) | 0,33 (0,27; 0,42) | |
| p-väärtus | < 0,0001 | |
| **Kardiaalse troponiin I muutus 16. nädalaks võrreldes ravieelsega** | N = 55 | N = 53 |
| ng/l geomeetriliste keskmiste suhe | 0,50 | 1,03 |
| Mavakamteeni/platseebo geomeetriliste keskmiste suhe (95% CI) | 0,53 (0,41; 0,70) | |
| p-väärtus | < 0,0001 | |

* Vähimruutude meetodil hinnatud keskmine erinevus.
† KCCQ-23 CSS = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score* (Kansas City 23 küsimusega kardiomüopaatiaküsimustiku kokkuvõtlik kliiniline skoor). KCCQ-23 kokkuvõtlik kliiniline skoor saadakse KCCQ-23 sümptomite koguskoorist (*Total Symptoms Score*, TSS) ja kehaliste piirangute (*Physical Limitations*, PL) skoorist. Kokkuvõtlik kliiniline skoor on vahemikus 0...100, kus kõrgem skoor näitab paremat terviseseisundit.

Uuringus VALOR-HCM näitas NT-proBNP näitajate teisene tulemusnäitaja 16. nädalal (vt tabel 5) mavakamteeniga ravi korral ravieelsega võrreldes vähenenud tulemuste püsimist võrreldes platseeboga, mis sarnanes uuringu EXPLORER-HCM tulemustega 30. nädalal.

Vasaku vatsakese massiindeksi (*left ventricular mass index*, LVMI) ja vasaku koja mahuindeksi (*left atrial volume index*, LAVI) esmane andmeanalüüs näitas mavakamteeniga ravitud patsientide puhul platseebot saanutega võrreldes vähenemist nii uuringus EXPLORER-HCM kui ka uuringus VALOR-HCM.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada CAMZYOS'ega läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta hüpertroofilise kardiomüopaatia ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Mavakamteen imendub suukaudsel manustamisel kiiresti, $t_{max}$-i mediaan on 1 tund (vahemik: 0,5...3 tundi) ning hinnanguline suukaudne biosaadavus terapeutilises annusevahemikus on ligikaudu 85%. Mavakamteeni ekspositsiooni suurenemine on mavakamteeni annustamisel (2 mg...48 mg) üks kord ööpäevas üldjuhul annusega proportsionaalne.

Pärast ühekordset 15 mg mavakamteeniannust on $C_{max}$ ja $AUC_{inf}$ CYP2C19 aeglasel metaboliseerijal võrreldes CYP2C19 tavapärase metaboliseerijaga vastavalt 47% ja 241% suuremad. Keskmine poolväärtusaeg pikenes CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel võrreldes CYP2C19 tavapäraste metaboliseerijatega (vastavalt 23 päeva *versus* 6...9 päeva).

Farmakokineetika varieeruvus uuringus osalejate vahel oli mõõdukas, ekspositsiooni, $C_{max}$-i ja AUC varieeruvuskoefitsient oli ligikaudu 30...50%.

Suure rasvasisalduse ja kõrge kalorsusega eine aeglustas imendumist, nii et $t_{max}$-i mediaan oli täis kõhuga 4 tundi (vahemik: 0,5...8 tundi) võrreldes 1 tunniga tühja kõhu korral. Manustamisel koos söögiga vähenes $AUC_{0\text{-}inf}$ 12% võrra, kuid seda vähenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks. Mavakamteeni võib manustada koos söögiga või ilma.

Kuna mavakamteeni tiitrimine toimub kliinilise ravivastuse põhjal (vt lõik 4.2), on simuleeritud tasakaalukontsentratsiooni ekspositsioonid kokku võetud, kasutades individuaalseid annuseid fenotüübi alusel (tabel 6).

**Tabel 6. Simuleeritud keskmine tasakaaluoleku kontsentratsioon annuse ning CYP2C19 fenotüübi alusel Valsalva LVOT ja LVEF-i järgi toimeni tiitritud patsientidel.**

| **Annus** | **Mediaanne kontsentratsioon (ng/ml)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Aeglased metaboliseerijad** | **Keskmised metaboliseerijad** | **Tavapärased metaboliseerijad** | **Kiired metaboliseerijad** | **Ülikiired metaboliseerijad** |
| 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 |

Jaotumine

Kliinilistes uuringutes leiti, et mavakamteeni võime siduda plasmavalke oli 97...98%. Vere- ja plasmakontsentratsioonide suhe on 0,79. Jaotusruumala (Vd/F) ulatus 114 liitrist 206 liitrini. Mavakamteeni jaotumist ei ole inimestel otseselt uuritud, kuid olemasolevad andmed on iseloomulikud suurele jaotusruumalale.

Lähtudes 10 meesosaleja andmetest, kellele manustati mavakamteeni kuni 28 päeva jooksul, peetakse spermasse jaotuva mavakamteeni kogust väikeseks.

Biotransformatsioon

*In vitro* reaktsioonifenotüüpimise andmetel metaboliseerub mavakamteen ulatuslikult, peamiselt CYP2C19 (74%), CYP3A4 (18%) ja CYP2C9 (7,6%) vahendusel. CYP2C19 keskmistel, tavapärastel, kiiretel ja ülikiiretel metaboliseerijatel metaboliseerub mavakamteen eeldatavalt kolmel viisil, peamiselt CYP2C19 vahendusel. Inimese plasmas on leitud kolme metaboliiti. Inimese plasmas kõige enam leiduva metaboliidi MYK-1078 ekspositsioon oli vähem kui 4% mavakamteeni ekspositsioonist ning mõlema teise metaboliidi ekspositsioonid olid vähem kui 3% mavakamteeni ekspositsioonist, mis viitab sellele, et nende mõju mavakamteeni toimele on minimaalne või puudub üldse. CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel metaboliseerub mavakamteen peamiselt CYP3A4 vahendusel. CYP2C19 aeglaste metaboliseerijate metaboolse profiili kohta andmed puuduvad.

*Mavakamteeni toime teistele CYP ensüümidele*
Prekliiniliste andmete kohaselt ei ole mavakamteen kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides annuses kuni 5 mg CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel ning annuses kuni 15 mg CYP2C19 keskmistel kuni ülikiiretel metaboliseerijatel CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 ega 3A4 inhibiitor.

*Mavakamteeni toime transporteritele*
*In vitro* andmed viitavad sellele, et terapeutilistes kontsentratsioonides ei ole mavakamteen annuses kuni 5 mg CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel ning annuses kuni 15 mg CYP2C19 keskmistel kuni ülikiiretel metaboliseerijatel peamiste väljavoolutransporterite (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 või MATE2-K) ega peamiste sissevoolutransporterite (orgaanilised anioone transportivad polüpeptiidid (OATP-d), orgaaniliste katiooni transporterite (OCT-d) või orgaaniliste aniooni transporterite (OAT-d)) inhibiitor.

Eritumine

Mavakamteen viiakse plasmast välja peamiselt tsütokroom P450 ensüümide vahendatud metabolismi kaudu. CYP2C19 tavapärastel metaboliseerijatel on lõplik poolväärtusaeg 6...9 ööpäeva ja CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel 23 ööpäeva.
CYP2C19 ülikiiretel metaboliseerijatel on poolväärtusaeg eeldatavalt 6 ööpäeva, CYP2C19 kiiretel metaboliseerijatel 8 ööpäeva ning CYP2C19 keskmistel metaboliseerijatel 10 ööpäeva.

Ravimi akumuleerumisel on CYP2C19 tavapärastel metaboliseerijatel akumulatsioonimäär $C_{max}$-i puhul 2-kordne ja AUC puhul 7-kordne. Akumuleerumine oleneb CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel kõige suuremast täheldatud CYP2C19 akumulatsioonist. Tasakaalukontsentratsiooni korral on suurimate ja väikseimate plasmakontsentratsioonide suhe üks kord ööpäevas annustamisel ligikaudu 1,5.

Pärast CYP2C19 tavapärastele metaboliseerijatele manustatud ühekordset $^{14}C$-ga märgistatud mavakamteeni 25 mg annust väljutati koguradioaktiivsusest CYP2C19 tavapärastel metaboliseerijatel 7% väljaheitega ja 85% uriiniga. Muutumatul kujul esines toimeainet väljaheites ligikaudu 1% ja uriinis ligikaudu 3% manustatud annusest.

*CYP2C19 aeglase metaboliseerija fenotüüp*
Peamine mavakamteeni metabolismiga tegelev ensüüm on polümorfne CYP2C19. Kahte tavapärase funktsiooniga alleeli kandev isik on CYP2C19 tavapärane metaboliseerija (nt *1/*1). Kaht mittefunktsionaalset alleeli kandev isik on CYP2C19 aeglane metaboliseerija (nt *2/*2, *2/*3, *3/*3). CYP2C19 aeglase metaboliseerija fenotüübi esinemissagedus on europiidsel rassil ligikaudu 2% ja aasialastel 18%.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Mavakamteeni ekspositsioon suurenes vahemikus 2...48 mg ligikaudu proportsionaalselt annusega ja annab eeldatavalt tulemuseks annusega proportsionaalse ekspositsiooni kasvu terapeutilises vahemikus 2,5 mg kuni 5 mg CYP2C19 aeglasel metaboliseerijal ning 2,5 mg kuni 15 mg CYP2C19 keskmisel kuni ülikiirel metaboliseerijal.

Erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika mudelites vanuse, soo ja rassilise või etnilise päritolu alusel ei täheldatud mavakamteeni farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

*Maksakahjustus*
Kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel ja normaalse maksafunktsiooniga kontrollrühmal viidi läbi üksikannuse farmakokineetika uuring. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega suurenes kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel mavakamteeni ekspositsioon (AUC) vastavalt 3,2-kordselt ja 1,8-kordselt. $C_{max}$-i maksafunktsioon ei mõjutanud, samuti nagu see ei mõjutanud imendumiskiirust ja/või jaotusruumala. Uriiniga erituva mavakamteeni hulk oli kõigis kolmes uuringurühmas 3%. Raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel ei ole farmakokineetikat eraldi uuritud.

*Neerukahjustus*
Ligikaudu 3% mavakamteeni annusest eritub uriiniga lähteainena. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis, milles uuriti eGFR-i kuni aegluseni 29,5 ml/min/1,73 $m^2$, ei leitud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja ekspositsiooni vahel. Raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$) patsientidel ei ole farmakokineetikat eraldi uuritud.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Toksikoloogilised leiud olid enamasti seotud südamefunktsiooni liigse nõrgenemisega, mis on kooskõlas liiga tugeva esmase farmakoloogilise toimega tervetel loomadel. Need toimed ilmnesid kliiniliselt oluliste ekspositsioonide korral.

Reproduktsioonitoksilisus ja fertiilsus

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud ei tõendanud, et mavakamteen mõjutaks üheski uuritud annuses isaste või emaste rottide paaritumist või fertiilsust või emasloomade järglaste elujõulisust või fertiilsust. Mavakamteeni plasmakontsentratsioon (AUC) jäi siiski ka suurimate uuritud annuste korral väiksemaks kui inimestel maksimaalse soovitatava annuse korral.

Loote ja sünnijärgne areng

Rottidel ja küülikutel avaldas mavakamteen loote arengule kahjulikku mõju. Kui tiinetele rottidele manustati organogeneesi perioodil suukaudselt mavakamteeni, täheldati kliiniliselt oluliste ekspositsioonide korral loote keskmise kaalu vähenemist, sagedasemat implantatsioonijärgset tiinuse katkemist ja loote väärarendeid (siseelundid ja skelett). Siseelundite väärarendid hõlmasid loote südame väärarendeid, sealhulgas üks täielik *situs inversus*, skeleti väärarendid väljendusid peamiselt sagenenud rinnakulülide kokkukasvamise juhtudena.

Kui tiinetele küülikutele manustati organogeneesi perioodil suukaudselt mavakamteeni, täheldati siseelundite ja skeleti väärarendeid, sealhulgas suurte veresoonte väärarendid (kopsutüve ja/või aordikaare laienemine), suulaelõhe ja sagenenud rinnakulülide kokkukasvamise juhud. Mõlemal liigil oli emaslooma plasmakontsentratsioon (AUC) loote arengut mittemõjutava annuse korral väiksem kui inimestel maksimaalse soovitatava annuse korral.

Sünnieelse ja -järgse arengu uuringus ei andnud mavakamteeni manustamine tiinetele rottidele gestatsiooni 6. päevast kuni laktatsiooni-/poegimisjärgse perioodi 20. päevani kõrvaltoimeid ei emasloomadel ega järglastel, kes said iga päev ravimit alates sünnieelsest (*in utero*) perioodist kuni laktatsiooniperioodi lõpuni. Emasloomade ekspositsioon jäi alla maksimaalse inimesele soovitatava annuse. Mavakamteeni eritumise kohta loomade piima andmed puuduvad.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid
Mannitool (E421)
Hüpromelloos (E464)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

*Kõik tugevused*
Želatiin
Titaandioksiid (E171)

*CAMZYOS 2,5 mg kõvakapslid*
Must raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

*CAMZYOS 5 mg kõvakapslid*
Kollane raudoksiid (E172)

*CAMZYOS 10 mg kõvakapslid*
Punane raudoksiid (E172)

*CAMZYOS 15 mg kõvakapslid*
Must raudoksiid (E172)

Trükitint

Must raudoksiid (E172)
Šellak (E904)
Propüleenglükool (E1520)
Kontsentreeritud ammoniaagi vesilahus (E527)
Kaaliumhüdroksiid (E525)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriidist (PVC) / polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE) / alumiiniumfooliumist blister, mis sisaldab 14 kõvakapslit.

Pakendi suurus 14, 28 või 98 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/23/1716/001-012

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 26.juuni 2023

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://www.ema.europa.eu.

# II LISA

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne CAMZYOS'e turuletoomist liikmesriigis peab müügiloa hoidja liikmesriigi pädeva asutusega kooskõlastama koolitusprogrammi vormi ja sisu, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, materjalide jaotamise korra ja kõik muud programmi aspektid.
Koolitusprogrammi eesmärk on teavitada tervishoiutöötajaid ja patsiente CAMZYOS'ega seotud olulistest riskidest.
Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus CAMZYOS't turustatakse, saavad kõik CAMZYOS't välja kirjutavad tervishoiutöötajad tervishoiutöötajatele mõeldud infopaketi, milles on
- teave, kust leida uusim ravimi omaduste kokkuvõte;
- kontroll-loend tervishoiutöötajale;
- juhend patsiendile;
- patsiendikaart.

**Kontroll-loend tervishoiutöötajale** peab sisaldama järgmist teavet.

Enne ravi alustamist
*Rasestumisvõimelised patsiendid*
- Kontrollida, et rasedustest on negatiivne.
- Teavitada CAMZYOS'e tarvitamisega seotud lootetoksilisuse riski osas.
- Nõustada naisi raseduse vältimise vajalikkuse osas ja teavitada neid vajadusest kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid nii ravi ajal CAMZYOS'ega kui ka 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.
- Juhendada patsiente rasestumise või raseduse kahtluse korral viivitamatult arsti või mõne teise tervishoiutöötaja poole pöörduma.

*Kõik patsiendid*
- Enne ravi alustamist tuleb teha patsiendile ehhokardiograafiauuring ja veenduda, et tema vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) on ≥ 55%.
- Patsientidele tuleb teha CYP2C19 fenotüübi suhtes genotüüpimine, et määrata sobiv CAMZYOS'e annus.
- Hinnata CAMZYOS'e ja mis tahes ravimi (sealhulgas retsepti- ja käsimüügiravimid), taimsete toidulisandite ja greibimahla võimalikke koostoimeid. Üksikasjalik juhend annuse muutmise / vastunäidustuste kohta samaaegselt kasutatavate ravimite puhul lähtuvalt patsiendi CYP2C19 fenotüübist on esitatud ravimi omaduste kokkuvõttes (lõik 4, tabel 1 ja tabel 2).
- Teavitada patsienti CAMZYOS'e kasutamisega seotud südamepuudulikkuse riskist ning sellest, et patsient peab viivitamatult pöörduma tervishoiutöötaja poole või meditsiiniasutusse, kui süveneb, püsib või tekib õhupuudus, valu rinnus, kurnatus, südamepekslemine või jalgade turse.
- Anda patsiendile nõu CAMZYOS'e võimalike koostoimete kohta ning juhendada teda mitte alustama või lõpetama ühegi ravimi võtmist ega muutma ühegi ravimi annust ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.
- Anda patsiendile juhend ja juhtida tähelepanu patsiendikaardile.

Ravi ajal igal kliinikuvisiidil (nagu on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõttes)
*Rasestumisvõimelised patsiendid*
- Tuletada patsientidele meelde CAMZYOS'e tarvitamisega seotud lootetoksilisuse riski.
- Nõustada patsienti raseduse vältimise vajalikkuse ja vajaduse osas kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid nii ravi ajal kui ka 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.
- Kontrollida kogu raviperioodi vältel regulaarselt ega patsient ei ole rase.
- Juhendada patsiente rasestumise või raseduse kahtluse korral viivitamatult arsti või mõne teise tervishoiutöötaja poole pöörduma.

*Kõik patsiendid*
- Kinnitada ehhokardiograafiauuringu abil, et LVEF-i tase on ≥ 50%. Kui ükskõik millisel visiidil on patsiendi LVEF < 50%, tuleb ravi katkestada vähemalt 4 nädalaks ja seniks, kuni LVEF on jälle ≥ 50%.
- Hinnata gradienti LVOT-s Valsalva manöövriga ja kohandada annust vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 esitatud juhistele.
- Hinnata patsienti südamepuudulikkuse nähtude, sümptomite ja kliiniliste leidude suhtes vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 4.2 ja 4.4 esitatud juhistele.
- Hinnata kaasuva haiguse, näiteks infektsiooni või arütmia (sealhulgas kodade virvendus või muu kontrollimata tahhüarütmia) esinemise suhtes.
- Hinnata kõigi ravimite (sealhulgas retsepti- ja käsimüügiravimid), taimsete toidulisandite ja greibimahla, mille võtmist patsient on alustanud või plaanib edaspidi alustada või mille annust ta on muutnud, võimalikke koostoimeid CAMZYOS'ega. Üksikasjalik juhend annuse muutmise / vastunäidustuste kohta samaaegselt kasutatavate ravimite puhul lähtuvalt patsiendi CYP2C19 fenotüübist on esitatud ravimi omaduste kokkuvõttes (lõik 4, tabel 1 ja tabel 2).
- Tuletada patsiendile meelde CAMZYOS'e kasutamisega seotud riske ning seda, et patsient peab viivitamatult pöörduma tervishoiutöötaja poole, kui süveneb, püsib või tekib õhupuudus, valu rinnus, kurnatus, südamepekslemine või jalgade turse.
- Nõustada patsienti CAMZYOS'e võimalike koostoimete riski osas.
- Nõustada patsienti, mida teha üleannustamise ja vahelejäänud või hilinenud annuste korral.
- Vajaduse korral anda patsiendile juhend ja patsiendikaart.

Pärast ravi
*Rasestumisvõimelised patsiendid*
- Nõustada patsiente raseduse vältimise vajalikkuse osas ja teavitada neid vajadusest kasutada 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist CAMZYOS'ega efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

**Patsiendikaart** sisaldab järgmist olulist teavet.

- Juhised patsiendile. Kandke kaarti alati kaasas. Teavitage kõiki tervishoiutöötajaid, kellega kokku puutute, et kasutate ravimit CAMZYOS.
- CAMZYOS on näidustatud sümptomaatilise obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia raviks. Lisateabe kohta vt patsiendi juhendit ja pakendi infolehte või võtke ühendust < link>.

*Ohutusteave rasestumisvõimelistele patsientidele* (kanda kaardile esimesena):
- Raseduse ajal kasutamise korral võib CAMZYOS kahjustada sündimata last.
- CAMZYOS't ei tohi kasutada, kui olete rase või rasestumisvõimeline ega kasuta ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Kui olete rasestumisvõimeline, siis peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit 6 kuud pärast viimase annuse manustamist.
- Kui te kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.
- Kui kahtlustate rasedust või olete rase, peate viivitamatult teavitama ravimi määranud arsti.

*Ohutusteave kõikidele patsientidele*
- Teavitage ravimi määranud arsti või pöörduge viivitamatult tervishoiuasutusse, kui teil tekivad või süvenevad järgmised sümptomid: südamepuudulikkus, õhupuudus, valu rinnus, kurnatus, südamepekslemine (palpitatsioonid) või jalgade paistetus.
- Teavitage ravimi määranud arsti kõigist uutest või varasematest terviseseisunditest.
- Enne uute ravimite (sealhulgas retsepti- ja käsimüügiravimid) või taimsete toidulisandite kasutama hakkamist teavitage ravimi määranud arsti või apteekrit ravist CAMZYOS'ega, sest osa neist ravimitest võivad suurendada CAMZYOS'e kogust teie organismis ning muuta kõrvaltoimete esinemise tõenäolisemaks (millest osa võivad olla rasked). Juba manustatavate ravimite või taimsete toidulisandite võtmist ei tohi lõpetada ega nende annuseid muuta ilma eelnevalt arsti või apteekriga konsulteerimata, sest muud ravimid võivad mõjutada CAMZYOS'e toimimist.

Täitke see jaotis ise või paluge see täita CAMZYOS't määranud arstil.
Patsiendi nimi:
Ravimi määranud arsti nimi:
Asutuse telefoninumber:
Telefoninumber tööväliselt ajal:
Haigla nimi (kui on kohaldatav)

**Juhend patsiendile** sisaldab järgmist olulist teavet.

*Teated lootetoksilisuse riski kohta, mis on loetletud esimesena väljarebitaval lehel.*
Kui te olete rasestumisvõimeline, tutvuge enne CAMZYOS'ega ravi alustamist allpool esitatud teabega ja hoidke see leht alles.
- CAMZYOS't ei tohi võtta, kui te olete rase või rasestumisvõimeline ega kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, sest CAMZYOS võib kahjustada teie sündimata last.
- Kui te olete rasestumisvõimeline, peab teie rasedustest olema negatiivne enne CAMZYOS'ega ravi alustamist.
- Te peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid nii ravi ajal kui ka 6 kuu jooksul pärast viimase CAMZYOS'e annuse võtmist. Arutage oma arstiga, milline rasestumisvastane meetod on teile kõige sobivam.

- Kui te kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.
- Kui te kahtlustate CAMZYOS'e kasutamise ajal rasedust või olete rase, teavitage viivitamatult ravimi määranud arsti. Ravimi väljakirjutaja või arst arutab teiega teie ravivõimalusi.

*Järgmistel lehekülgedel:*
- Kandke patsiendikaarti alati kaasas ja teavitage igat tervishoiutöötajat sellest, et tarvitate CAMZYOS't;
- ehhokardiogrammi ja selle tähtsuse lühikirjeldus;
- CAMZYOS ja südamepuudulikkus
  - Südamepuudulikkus süstoolse düsfunktsiooni tõttu on tõsine haigus, mis võib lõppeda surmaga.
  - Teavitage ravimi määranud arsti, või pöörduge viivitamatult tervishoiuasutusse, kui teil tekivad või süvenevad järgmised sümptomid: südamepuudulikkus, õhupuudus, valu rinnus, kurnatus, südamepekslemine (palpitatsioonid) või jalgade paistetus.
  - Teavitage ravimi määranud arsti ükskõik millistest uu(t)est või olemasoleva(te)st terviseseisundi(te)st, mis ilmnes(id) enne CAMZYOS'e kasutamist või selle kasutamise ajal.
- CAMZYOS ja koostoimed
  - Mõned ravimid, sealhulgas käsimüügiravimid ja mõned taimsed ravimid võivad mõjutada CAMZYOS'e kogust organismis ning suurendada kõrvaltoimete tekke riski (millest osad võivad olla rasked).
  - Teavitage ravimi välja kirjutanud isikut, arsti või apteekrit kõikidest retseptiravimitest, käsimüügiravimitest ja taimsetest toidulisanditest, mida te kasutate, isegi juhul, kui te ei kasuta neid iga päev.
  - Ühegi ravimi ega taimse toidulisandi võtmist ei tohi alustada ega lõpetada või nende annust muuta ilma ravimi määranud arsti või apteekriga nõu pidamata.
  - Mõned näited toodete kohta, mis võivad mõjutada CAMZYOS'e sisaldust organismis, on esitatud tabelis 1. Juhime teie tähelepanu sellele, et need on vaid näited ja mitte täielik nimekiri kõikidest ravimitest, mis võivad sellesse kategooriasse kuuluda. Toodete, sealhulgas retsepti- ja käsimüügiravimid, taimsed toidulisandid ning greibimahl, mis võivad mõjutada CAMZYOS'e sisaldust organismis, perioodi kasutamine ei ole soovitatav.
    Tabelis 1 „Näited toodetest, mis võivad CAMZYOS'e toimet mõjutada" loetletud tooted:
    - omeprasool, esomeprasool;
    - verapamiil, diltiaseem;
    - klaritromütsiin, rifampitsiin;
    - flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool;
    - fluoksetiin, fluvoksamiin;
    - ritonaviir, kobitsistaat;
    - greibimahl.
- Millal peaksin arsti poole pöörduma?
  - Teavitage igat tervishoiutöötajat, kellega kokku puutute, kõigist CAMZYOS'e kasutamisel ilmnenud kõrvaltoimetest, sealhulgas nendest, mida ei ole käesolevas patsiendi juhendis mainitud.
  - Teavitage ravimi määranud arsti, või pöörduge viivitamatult tervishoiuasutusse, kui teil tekivad või süvenevad järgmised sümptomid: südamepuudulikkus, õhupuudus, valu rinnus, kurnatus, südamepekslemine (palpitatsioonid) või jalgade paistetus.

# III LISA

# PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

# A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CAMZYOS 2,5 mg kõvakapslid
*mavacamtenum*

## 2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 2,5 mg mavakamteeni.

## 3. ABIAINED

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

14 kõvakapslit
28 kõvakapslit
98 kõvakapslit

## 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Kasutage ühte ettenähtud annusega kapslit.

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/23/1716/001 (pakendi suurus 14 kõvakapslit)
EU/1/23/1716/002 (pakendi suurus 28 kõvakapslit)
EU/1/23/1716/009 (pakendi suurus 98 kõvakapslit)

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CAMZYOS 2,5 mg

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CAMZYOS 2,5 mg kapslid
*mavacamtenum*

## 2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bristol-Myers Squibb

## 3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 4. PARTII NUMBER

Lot

## 5. MUU

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CAMZYOS 5 mg kõvakapslid
*mavacamtenum*

## 2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 5 mg mavakamteeni.

## 3. ABIAINED

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

14 kõvakapslit
28 kõvakapslit
98 kõvakapslit

## 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Kasutage ühte ettenähtud annusega kapslit.

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/23/1716/003 (pakendi suurus 14 kõvakapslit)
EU/1/23/1716/004 (pakendi suurus 28 kõvakapslit)
EU/1/23/1716/010 (pakendi suurus 98 kõvakapslit)

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CAMZYOS 5 mg

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CAMZYOS 5 mg kapslid
*mavacamtenum*

## 2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bristol-Myers Squibb

## 3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 4. PARTII NUMBER

Lot

## 5. MUU

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CAMZYOS 10 mg kõvakapslid
*mavacamtenum*

## 2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg mavakamteeni.

## 3. ABIAINED

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

14 kõvakapslit
28 kõvakapslit
98 kõvakapslit

## 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Kasutage ühte ettenähtud annusega kapslit.

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/23/1716/005 (pakendi suurus 14 kõvakapslit)
EU/1/23/1716/006 (pakendi suurus 28 kõvakapslit)
EU/1/23/1716/011 (pakendi suurus 98 kõvakapslit)

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CAMZYOS 10 mg

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CAMZYOS 10 mg kapslid
*mavacamtenum*

## 2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bristol-Myers Squibb

## 3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 4. PARTII NUMBER

Lot

## 5. MUU

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CAMZYOS 15 mg kõvakapslid
*mavacamtenum*

## 2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 15 mg mavakamteeni.

## 3. ABIAINED

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

14 kõvakapslit
28 kõvakapslit
98 kõvakapslit

## 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Kasutage ühte ettenähtud annusega kapslit.

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

## 12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/23/1716/007 (Pakendi suurus 14 kõvakapslit)
EU/1/23/1716/008 (Pakendi suurus 28 kõvakapslit)
EU/1/23/1716/012 (Pakendi suurus 98 kõvakapslit)

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CAMZYOS 15 mg

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## 18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTRID**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CAMZYOS 15 mg kapslid
*mavacamtenum*

## 2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bristol-Myers Squibb

## 3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 4. PARTII NUMBER

Lot

## 5. MUU

## B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**CAMZYOS 2,5 mg kõvakapslid**
**CAMZYOS 5 mg kõvakapslid**
**CAMZYOS 10 mg kõvakapslid**
**CAMZYOS 15 mg kõvakapslid**
mavakamteen (*mavacamtenum*)

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile patsiendikaardi ja patsiendi juhendi. Lugege see hoolikalt läbi ja järgige sellel olevaid juhiseid.
- Näidake patsiendikaarti alati arstile või meditsiiniõele, kui te neid näete või haiglasse lähete.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**


1. Mis ravim on CAMZYOS ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CAMZYOS'e võtmist
3. Kuidas CAMZYOS't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CAMZYOS't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave


## 1. Mis ravim on CAMZYOS ja milleks seda kasutatakse

**Mis ravim on CAMZYOS**
CAMZYOS sisaldab toimeainena mavakamteeni. Mavakamteen on pöörduva toimega kardiaalse müosiini inhibiitor, mis tähendab, et see muudab südamelihase rakkudes lihasevalgu müosiini toimet.

**Milleks CAMZYOS't kasutatakse**
CAMZYOS't kasutatakse täiskasvanutel sellise südamehaiguse raviks, mida nimetatakse obstruktiivseks hüpertroofiliseks kardiomüopaatiaks.

**Obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia**
Hüpertroofiline kardiomüopaatia on seisund, mille korral vasakpoolse südamekambri (vatsakese) seinad tõmbuvad tugevamini kokku ja muutuvad normaalsest paksemaks. Südameseina paksenemine võib takistada (blokeerida) vere väljavoolu südamest ning muuta südamelihase jäigaks. Takistus raskendab vere voolu südamesse ja sealt välja ning iga südamelöögiga toimuvat vere pumpamist kogu organismi. Sellist seisundit nimetatakse obstruktiivseks hüpertroofiliseks kardiomüopaatiaks. Obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia sümptomid on valu rinnus ja õhupuudus (eriti kehalise koormuse korral), väsimus, südame rütmihäired, pearinglus, minestuseelne tunne, minestamine (sünkoop) ning pahkluude, jalalabade, jalgade, kõhu ja/või kaelaveenide turse.

**Kuidas CAMZYOS toimib**
CAMZYOS vähendab südame liiga tugevat kokkutõmbumist ja verevoolu takistust kehas. Selle tulemusena võivad leeveneda teie sümptomid ja suureneda võime aktiivselt tegutseda.

## 2. Mida on vaja teada enne CAMZYOS'e võtmist

**CAMZYOS't ei tohi võtta**
- kui olete mavakamteeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid;
- kui te kasutate muid ravimeid, mis võivad tõsta CAMZYOS'e taset teie veres, näiteks:
  - seennakkuste raviks kasutatavad suukaudsed ravimid, nt itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool;
  - teatud bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatavad ravimid, näiteks antibiootikum klaritromütsiin;
  - teatud HIV-infektsiooni ravis kasutatavad ravimid, näiteks kobitsistaat, ritonaviir;
  - teatud vähiravimid, näiteks tseritiniib, idelalisiib, tukatiniib.

Küsige oma arstilt, kas ravim, mida te võtate, takistab teil mavakamteeni võtmist. Vt lõik „Muud ravimid ja CAMZYOS".

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

**Rutiinsed uuringud**
Enne esimest CAMZYOS'e annust ja regulaarselt ravi ajal hindab arst ehhokardiograafia abil (ultraheliuuring südamest kujutiste saamiseks), kui hästi teie süda töötab. On väga oluline käia kokkulepitud ehhokardiograafiauuringutel, et arst saaks kontrollida CAMZYOS'e toimet teie südamele. Parema ravivastuse saamiseks või kõrvaltoimete vähendamiseks võib vaja olla teie raviannust kohandada.
Kui olete rasestumisvõimeline naine, siis võib teie arst enne CAMZYOS'ega ravi alustamist paluda teil teha rasedustesti.
Teie arst võib teha analüüsi, et kontrollida, kuidas teie organism seda ravimit lagundab (metaboliseerib), sest selle alusel saab kohandada teie ravi CAMZYOS'ega (vt lõik 3).

**Teatage viivitamatult oma arstile või apteekrile,**
- **kui teil tekib või süveneb ravi ajal CAMZYOS'ega mõni järgmistest sümptomitest:**
  - õhupuudus,
  - valu rinnus,
  - väsimus,
  - südamepekslemine (tugevad südamelöögid, mis võivad olla kiired või ebakorrapärased) või
  - jalgade turse.

  Need võivad olla süstoolse düsfunktsiooni (seisund, mille korral süda ei suuda piisavalt tugevalt pumbata ning mis võib olla eluohtlik ja viia südamepuudulikkuseni) nähud ja sümptomid;
- **kui teil tekib** raske nakkus või ebakorrapärane südamerütm (arütmia), kuna see võib suurendada südamepuudulikkuse tekkeriski.

Võimalik, et arst peab teile tegema südamefunktsiooni lisauuringuid, katkestama ravi või muutma annust, sõltuvalt sellest, kuidas te ennast tunnete.

**Rasestumisvõimelised naised**
Raseduse ajal kasutades võib CAMZYOS kahjustada teie sündimata last. Enne ravi alustamist CAMZYOS'ega selgitab arst teile seda riski ja palub teil teha rasedustest kinnitamaks, et te ei ole rase. Arst annab teile patsiendikaardi, millel on selgitatud, miks te ei tohi CAMZYOS'e võtmise ajal rasestuda. Samuti on sellel selgitatud, kuidas peab CAMZYOS'e tarvitamise ajal rasedusest hoiduma. Ravi ajal ja 6 kuu jooksul päras ravi lõpetamist peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõiku „Rasedus ja imetamine").
Kui te CAMZYOS'e võtmise ajal rasestute, teatage sellest viivitamatult oma arstile. Arst lõpetab teie ravi (vt lõik 3 „Kui te lõpetate CAMZYOS'e võtmise").

**Lapsed ja noorukid**
Ärge andke seda ravimit (alla 18 aasta vanustele) lastele, sest CAMZYOS'e kasutamise tõhusust ja ohutust lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

**Muud ravimid ja CAMZYOS**
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, kuna mõned ravimid võivad mõjutada CAMZYOS'e toimet. Mõned ravimid võivad suurendada CAMZYOS'e sisaldust organismis ja seeläbi ka uute kõrvaltoimete, mis võivad olla rasked, tekkimise tõenäosust. Mõned ravimid võivad vähendada CAMZYOS'e sisaldust organismis ja võivad seeläbi vähendada ka selle kasulikku toimet.
Eriti oluline on enne CAMZYOS'e võtmist teatada oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mõnda järgmistest ravimitest või kui te muudate neist mõne annust:

- mõned maohappe tootmist vähendavad ravimid (tsimetidiin, omeprasool, esomeprasool, pantoprasool);
- antibiootikumid bakteriaalsete nakkuste raviks (nt klaritromütsiin, erütromütsiin);
- seennakkuste raviks kasutatavad ravimid (nt itrakonasool, flukonasool, ketokonasool, posakonasool ja vorikonasool);
- depressiooniravimid (nt fluoksetiin, fluvoksamiin, tsitalopraam);
- HIV-nakkuse ravimid (nt ritonaviir, kobitsistaat, efavirens);
- rifampitsiin (antibiootikum bakteriaalsete nakkuste, nt tuberkuloosi raviks);
- apalutamiid, ensalutamiid, mitotaan, tseritiniib, idelalisiib, ribotsikliib, tukatiniib (teatud vähitüüpide raviks kasutatavad ravimid);
- tõmbluste (krambihood) vastased või epilepsiaravimid (nt karbamasepiin ja fenütoiin, fenobarbitaal, primidoon);
- naistepuna (taimne depressiooniravim);
- südame tööd mõjutavad ravimid (nt beetablokaatorid ja kaltsiumikanali blokaatorid, nt verapamiil ja diltiaseem);
- ravimid, mis suurendavad südame vastupanuvõimet kõrvalekalletele (nt naatriumikanali blokaatorid, nt disopüramiid);
- tiklopidiin (ravim, millega hoitakse ära südamerabandust ja infarkti);
- letermoviir (ravim, millega ravitakse tsütomegaloviiruse infektsioone);
- noretindroon (ravim, millega ravitakse mitmesuguseid menstruaalprobleeme);
- prednisoon (steroid).

Kui te olete võtnud mõnda neist ravimitest või muutnud neist mõne annust, peab arst teid tähelepanelikult jälgima ning võimalik, et muutma CAMZYOS'e annust või kaaluma teisi ravivõimalusi.

Kui te ei ole kindel, kas te võtate mõnda ülalmainitud ravimitest, pidage enne CAMZYOS'e võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Teatage oma arstile või apteekrile, enne kui te lõpetate mõne ravimi võtmise või muudate selle annust või hakkate uut ravimit võtma.

Ärge võtke ühtegi ülalmainitud ravimit vahetevahel ega aeg-ajalt (ebaregulaarselt), kuna see võib muuta CAMZYOS'e sisaldust teie organismis.

**CAMZYOS koos toidu ja joogiga**
Ravi ajal CAMZYOS'ega tuleb olla ettevaatlik greibimahla joomisel, kuna see võib muuta CAMZYOS'e sisaldust organismis.

**Rasedus ja imetamine**
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus
Ärge võtke CAMZYOS't raseduse ajal ega 6 kuud enne rasestumist või juhul, kui te olete rasestumisvõimeline naine ega kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. CAMZYOS võib kahjustada teie sündimata last. Kui te olete rasestumisvõimeline naine, räägib teie arst teile sellest

riskist ning kontrollib nii enne ravi alustamist kui ka regulaarselt ravi ajal, ega te ei ole rase. Arst annab teile patsiendikaardi, millel on selgitatud, miks te ei tohi CAMZYOS'e võtmise ajal rasestuda. Kui te CAMZYOS'e võtmise ajal rasestute, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, teatage sellest viivitamatult oma arstile.

Imetamine
Ei ole teada, kas CAMZYOS eritub rinnapiima. Kui te võtate CAMZYOS't, ei tohi te last rinnaga toita.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**
Mavakamteenil võib olla väike mõju autojuhtimisele ja masinatega töötamisele. Kui teil tekib seda ravimit võttes pearinglus, ärge juhtige sõidukeid ega sõitke jalgrattaga ega käsitsege tööriistu või masinaid.

**CAMZYOS sisaldab naatriumi**
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

## 3. Kuidas CAMZYOS't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

**Kui palju tuleb ravimit võtta**
Soovitatav algannus on 2,5 mg või 5 mg suu kaudu üks kord ööpäevas. Teie arst võib teha analüüsi, et kontrollida, kuidas teie organism seda ravimit lagundab (metaboliseerib). Selle tulemusel saab kohandada teie ravi CAMZYOS'ega. Kui teil on maksaprobleeme, siis võib arst samuti määrata väiksema algannuse.

CAMZYOS'e võtmise ajal jälgib arst teie südame tööd ehhokardiograafiauuringutega ning võib selle tulemuste põhjal teie annust muuta (annust suurendada või vähendada või ravi ajutiselt katkestada).

Arst ütleb teile, kui palju CAMZYOS't võtta.
Arst määrab teile annuse 2,5 mg, 5 mg, 10 mg või 15 mg üks kord ööpäevas. Maksimaalne ühekordne annus on 15 mg üks kord ööpäevas. Teil tuleb arsti määratud annuse saamiseks võtta ainult üks kapsel üks kord ööpäevas, et CAMZYOS'e kogus oleks kindlasti õige.

Võtke CAMZYOS't alati nii, nagu arst teile määras.

Esimene ehhokardiogramm tehakse enne ravi algust ja seejärel uuesti 4., 8. ja 12. nädala järelkontrolli visiidi ajal, et hinnata teie ravivastust CAMZYOS'ele. Seejärel tehakse ehhokardiogramme regulaarselt iga 12 nädala järel. Kui arst otsustab teie CAMZYOS'e annust millal tahes muuta, tehakse teile 4 nädalat pärast seda ehhokardiogramm, et veenduda, kas teil on saadavast annusest kasu.

**Kuidas ravimit võtta**
- Võtke ravimit iga päev enam-vähem samal ajal; neelake kapsel tervelt alla, juues peale klaasi vett.
- Võite ravimit võtta kas koos toiduga või söögiaegade vahel.

**Kui te võtate CAMZYOS't rohkem, kui ette nähtud**
Kui te võtate rohkem kapsleid, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arstiga, või kui olete võtnud soovitatavast annusest 3 kuni 5 korda suurema annuse, pöörduge viivitamatult haiglasse. Kui võimalik, võtke ravimipakend ja infoleht kaasa.

**Kui te unustate CAMZYOS't võtta**
Kui te unustate CAMZYOS't õigel ajal võtta, võtke ravimiannus samal päeval, niipea kui see teile meelde tuleb, ning järgmine annus järgmisel päeval tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui kapsel jäi eelmisel korral võtmata.

**Kui te lõpetate CAMZYOS'e võtmise**
Ärge lõpetage CAMZYOS'e võtmist, välja arvatud juhul, kui arst seda soovitab. Kui soovite CAMZYOS'e võtmise lõpetada, teavitage sellest oma arsti ning pidage temaga nõu, kuidas seda oleks kõige parem teha.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Rasked kõrvaltoimed**
**Teatage viivitamatult oma arstile või apteekrile**, kui teil tekib ravi ajal CAMZYOS'ega mõni järgmistest sümptomitest:
- õhupuudus, valu rinnus, väsimus, südamepekslemine (tugevad südamelöögid, mis võivad olla kiired või ebakorrapärased) või jalgade turse või kui mõni neist sümptomitest süveneb. Need võivad olla süstoolse düsfunktsiooni (seisund, mille korral süda ei suuda piisavalt tugevalt pumbata) nähud ja sümptomid, mis võivad viia südamepuudulikkuse tekkeni ja olla eluohtlikud. *(Sage kõrvaltoime)*

**Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)**
- pearinglus;
- hingamisraskused;

**Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)**
- minestamine.

**Kõrvaltoimetest teatamine**
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas CAMZYOS't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

**Mida CAMZYOS sisaldab**
- Toimeaine on mavakamteen. Üks kõvakapsel sisaldab kas 2,5 mg, 5 mg, 10 mg või 15 mg mavakamteeni.

- Teised koostisosad on
  - kapsli sisu: kolloidne hüdreeritud ränidioksiid, mannitool (E421), hüpromelloos (E464), naatriumkroskarmelloos (E468, vt lõik 2 „CAMZYOS sisaldab naatriumi“), magneesiumstearaat;
  - kapsli kest:
    *CAMZYOS 2,5 mg kõvakapslid*
    želatiin, titaandioksiid (E171), must raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172)
    *CAMZYOS 5 mg kõvakapslid*
    želatiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172)
    *CAMZYOS 10 mg kõvakapslid*
    želatiin, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172)
    *CAMZYOS 15 mg kõvakapslid*
    želatiin, titaandioksiid (E171), must raudoksiid (E172)
  - trükitint: must raudoksiid (E172), šellak (E904), propüleenglükool (E1520), kontsentreeritud ammoniaagi vesilahus (E527), kaaliumhüdroksiid (E525).

**Kuidas CAMZYOS välja näeb ja pakendi sisu**

- CAMZYOS 2,5 mg kõvakapslil (kapslil), mis on ligikaudu 18,0 mm pikk, on helelilla läbipaistmatu kapslikaas ja valge läbipaistmatu kapslikeha, kaanele on musta tindiga trükitud „2.5 mg“ ja kehale „Mava“.
- CAMZYOS 5 mg kõvakapslil (kapslil), mis on ligikaudu 18,0 mm pikk, on kollane läbipaistmatu kapslikaas ja valge läbipaistmatu kapslikeha, kaanele on musta tindiga trükitud „5 mg“ ja kehale „Mava“.
- CAMZYOS 10 mg kõvakapslil (kapslil), mis on ligikaudu 18,0 mm pikk, on roosa läbipaistmatu kapslikaas ja valge läbipaistmatu kapslikeha, kaanele on musta tindiga trükitud „10 mg“ ja kehale „Mava“.
- CAMZYOS 15 mg kõvakapslil (kapslil), mis on ligikaudu 18,0 mm pikk, on hall läbipaistmatu kapslikaas ja valge läbipaistmatu kapslikeha, kaanele on musta tindiga trükitud „15 mg“ ja kehale „Mava“.

Kõvakapslid on pakendatud alumiiniumfooliumiga blistritesse, mis sisaldavad 14 kõvakapslit.

Üks pakend sisaldab kas 14, 28 või 98 kõvakapslit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Iirimaa

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.