

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CAMZYOS 2,5 mg kovat kapselit
CAMZYOS 5 mg kovat kapselit
CAMZYOS 10 mg kovat kapselit
CAMZYOS 15 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

CAMZYOS 2,5 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 2,5 mg mavakamteenia (mavacamten).

CAMZYOS 5 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg mavakamteenia (mavacamten).

CAMZYOS 10 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg mavakamteenia (mavacamten).

CAMZYOS 15 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää 15 mg mavakamteenia (mavacamten).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli)

CAMZYOS 2,5 mg kovat kapselit

Vaaleanliila läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla merkintä ”2.5 mg”, ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, johon on painettu mustalla merkintä ”Mava”. Molemmat merkinnät kulkevat poikittain. Kapselin pituus on noin 18,0 mm.

CAMZYOS 5 mg kovat kapselit

Keltainen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla merkintä ”5 mg”, ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, johon on painettu mustalla merkintä ”Mava”. Molemmat merkinnät kulkevat poikittain. Kapselin pituus on noin 18,0 mm.

CAMZYOS 10 mg kovat kapselit

Vaaleanpunainen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla merkintä ”10 mg”, ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, johon on painettu mustalla merkintä ”Mava”. Molemmat merkinnät kulkevat poikittain. Kapselin pituus on noin 18,0 mm.

CAMZYOS 15 mg kovat kapselit

Harmaa läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla merkintä ”15 mg”, ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, johon on painettu mustalla merkintä ”Mava”. Molemmat merkinnät kulkevat poikittain. Kapselin pituus on noin 18,0 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CAMZYOS on tarkoitettu aikuisille oireisen obstruktiivisen hypertrofisen kardiomyopatian (New York Heart Association, NYHA-luokka II–III) hoitoon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava kardiomyopatiapotilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Potilaan vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) on arvioitava sydämen ultraäänitutkimuksella ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4). Jos LVEF on < 55 %, hoitoa ei pidä aloittaa.

Ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti, jonka tuloksen on oltava negatiivinen (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Potilaille on tehtävä sytokromi P450 (CYP) 2C19:n (CYP 2C19:n) genotyyppitys, jotta voidaan määrittää sopiva mavakamteeniannos. Potilailla, jotka ovat fenotyyppiltään hitaita CYP 2C19:n metaboloijia, mavakamteenialtistus voi olla suurentunut (jopa 3-kertaisesti), mikä voi suurentaa systolisen toimintahäiriön riskiä verrattuna normaaleihin metaboloijiin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Jos hoito aloitetaan ennen CYP 2C19:n fenotyypin määrittämistä, potilaiden on noudatettava hitaiden metaboloijien annostusohjeita (ks. kuvat 1 ja 3 ja taulukko 1), kunnes CYP 2C19:n fenotyyppi on määritetty.

Annostus

Annos voi olla 2,5–15 mg (eli joko 2,5 mg, 5 mg, 10 mg tai 15 mg).

Fenotyyppiltään hidas CYP 2C19:n metaboloija

Suositeltu aloitusannos on 2,5 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Enimmäisannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Potilaan varhainen kliininen vaste arvioidaan Valsalvan kokeen aikana mitatulla vasemman kammion ulosvirtauskanavan (LVOT) gradientilla 4 ja 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kuva 1).

Fenotyyppiltään normaalia hitaampi, normaali, normaalia nopeampi tai erittäin nopea CYP 2C19:n metaboloija

Suositeltu aloitusannos on 5 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Enimmäisannos on 15 mg kerran vuorokaudessa. Potilaan varhainen kliininen vaste arvioidaan Valsalvan kokeen aikana mitatulla LVOT:n gradientilla 4 ja 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kuva 2).

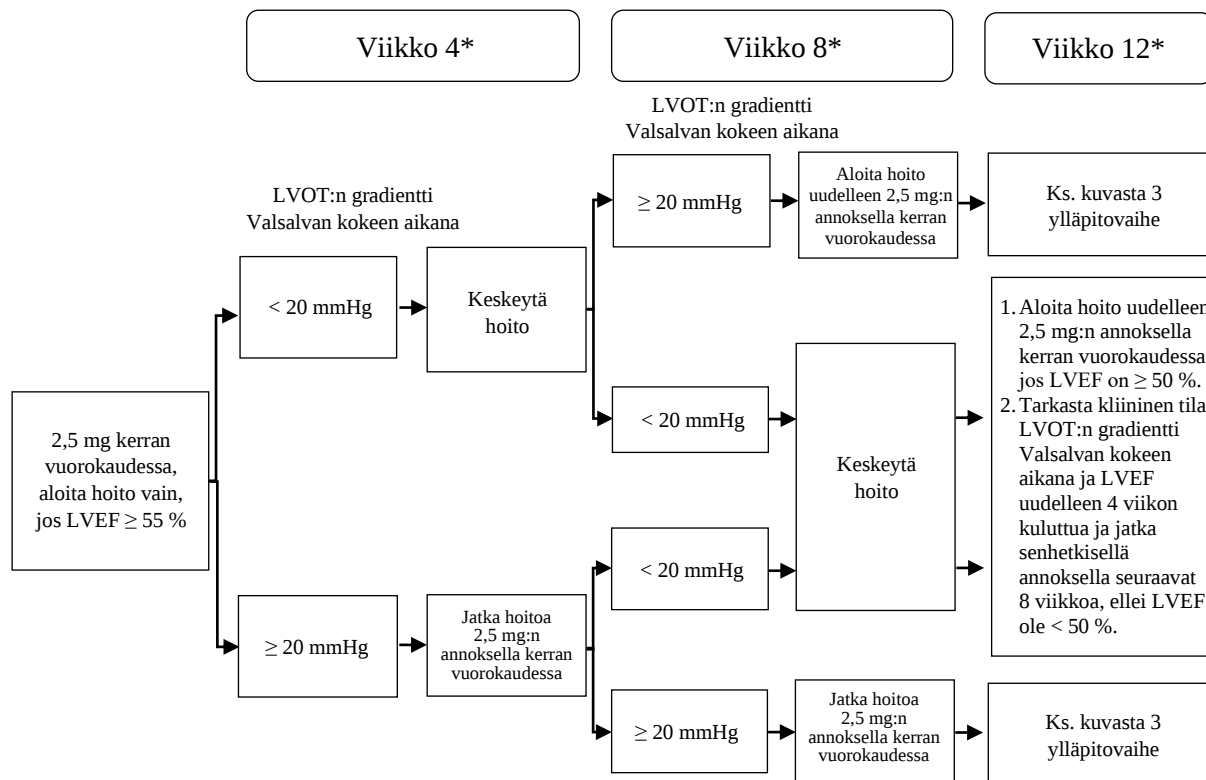
Kun yksilöllinen ylläpitoannos on saavutettu ja LVEF on ≥ 55 %, potilaan tila on arvioitava 6 kuukauden välein. Jos potilaan LVEF on $50 < 55$ % Valsalvan kokeen LVOT:n gradientista riippumatta, potilaan tila on arvioitava 3 kuukauden välein (ks. kuva 3). Jos potilaan LVEF on yhdelläkin käynnillä < 50 %, hoito on keskeytettävä 4 viikon ajaksi ja kunnes LVEF on jälleen ≥ 50 % (ks. kuva 4).

Jos potilaalla on samanaikaisesti jokin muu sairaus, kuten vakava infektio tai rytmihäiriö (mukaan lukien eteisvärinä tai muu hoitamaton takyarytmia), joka voi heikentää systolista toimintaa, suositellaan LVEF:n arviointia. Annoksen suurentamista ei suositella ennen kuin muu samanaikainen

sairaus on parantunut (ks. kohta 4.4).

Hoidon lopettamista on harkittava, jos vastetta ei ole todettu (esimerkiksi oireet eivät ole lievittyneet eivätkä elämänlaatu, fyysinen suorituskyky tai LVOT:n gradientti ole parantuneet) sen jälkeen, kun potilas on saanut suurinta siedettyä annosta 4–6 kuukautta.

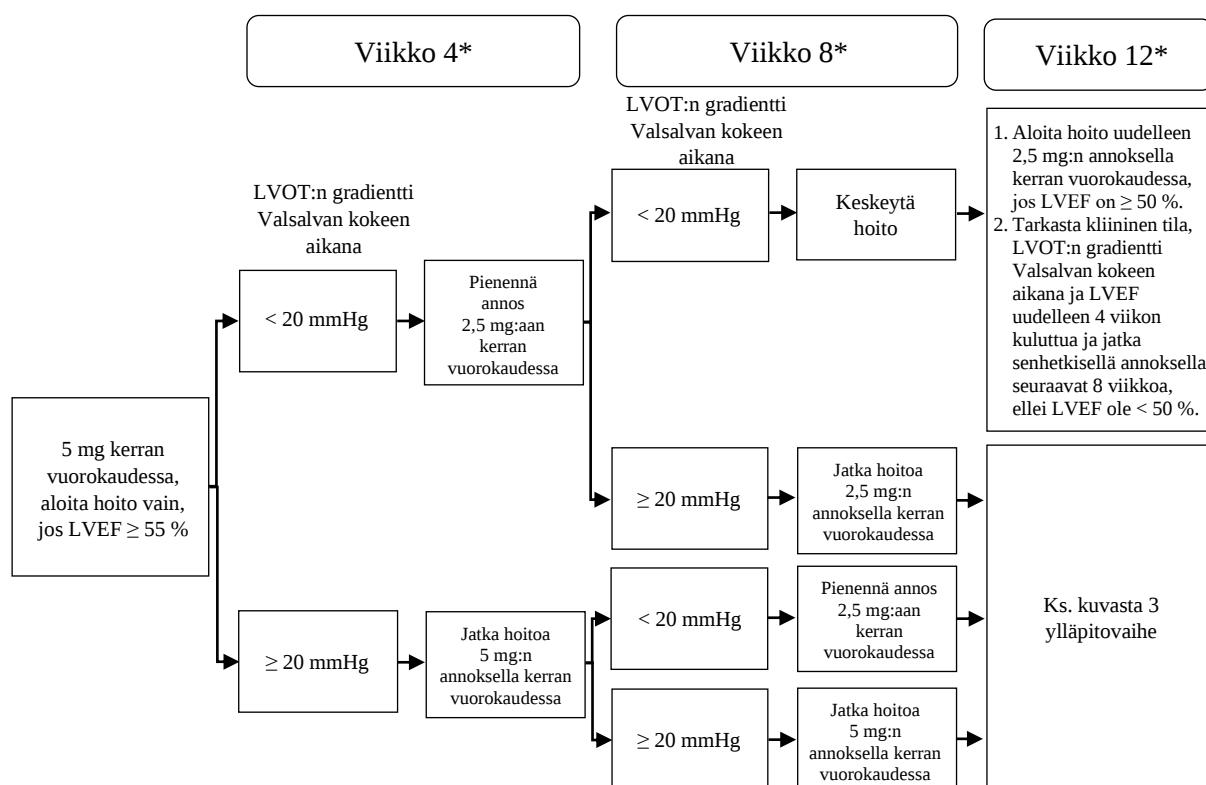
Kuva 1. Hoidon aloittaminen fenotyypiltään hitaalle CYP 2C19:n metaboloijalle



* Keskeytä hoito, jos LVEF on < 50 % millä tahansa vastaanottokäynnillä; aloita hoito uudelleen 4 viikon kuluttua, jos LVEF on ≥ 50 % (ks. kuva 4).

LVEF = vasemman kammion ejektiofraktio; LVOT = vasemman kammion ulosvirtauskanava

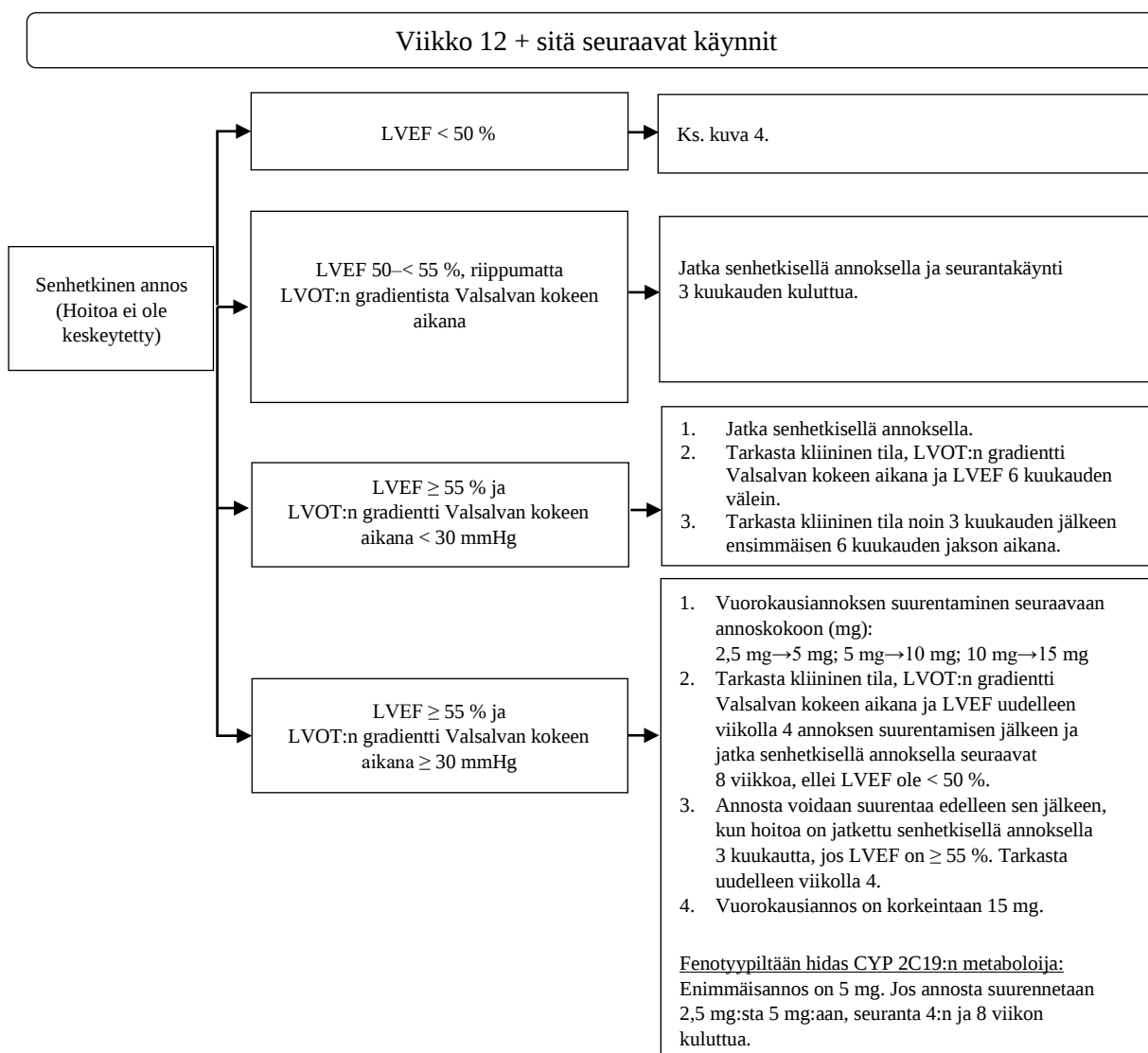
Kuva 2. Hoidon aloittaminen fenotyybiltään normaalia hitaammalle, normaalille, normaalia nopeammalle tai erittäin nopealle CYP 2C19:n metaboloijalle



* Keskeytä hoito, jos LVEF on < 50 % millä tahansa vastaanottokäynnillä; aloita hoito uudelleen 4 viikon kuluttua, jos LVEF on ≥ 50 % (ks. kuva 4).

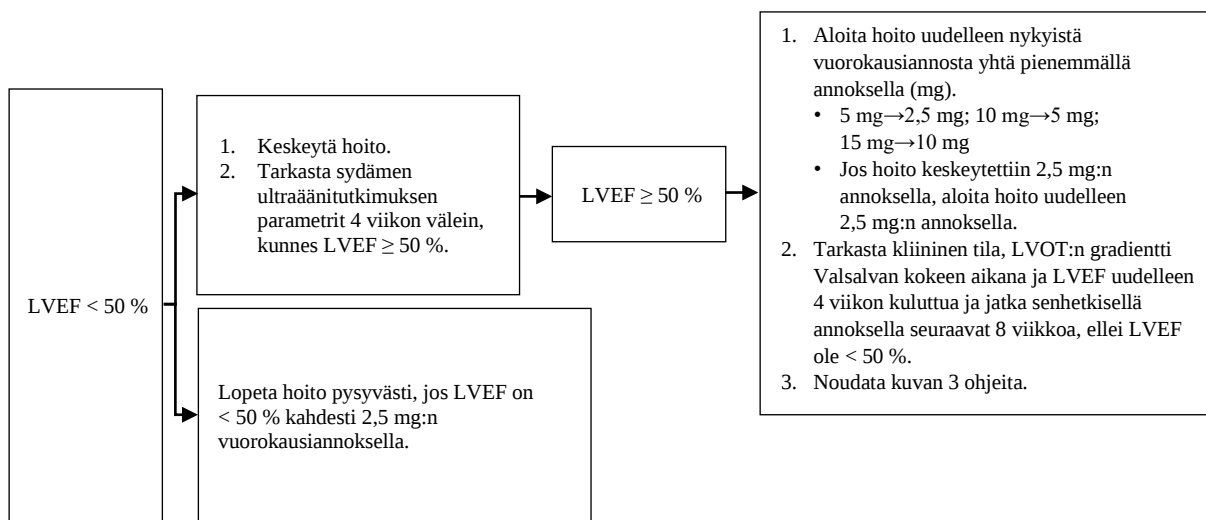
LVEF = vasemman kammion ejektiofraktio; LVOT = vasemman kammion ulosvirtauskanava

Kuva 3. Ylläpitovaihe



LVEF = vasemman kammion ejektiofraktio; LVOT = vasemman kammion ulosvirtauskanava

Kuva 4. Hoidon keskeyttäminen millä tahansa vastaanottokäynnillä, jos LVEF < 50 %



LVEF = vasemman kammion ejektiofraktio; LVOT = vasemman kammion ulosvirtauskanava

Annoksen säätäminen käytettäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä

Jos potilaan hoidossa käytetään samanaikaisesti CYP 2C19:n tai CYP 3A4:n estäjiä tai indusoreita, on noudatettava taulukon 1 vaiheita (ks. myös kohta 4.5).

Taulukko 1. Mavakamteeniannoksen säätäminen käytettäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä

Muu samanaikaisesti käytettävä lääke	Fenotyyppiltään hidas CYP 2C19:n metaboloija*	Fenotyyppiltään normaalia hitaampi, normaali, normaalia nopeampi tai erittäin nopea CYP 2C19:n metaboloija
Estäjät		
Voimakkaan CYP 2C19:n estäjän ja voimakkaan CYP 3A4:n estäjän yhdistelmäkäyttö	Käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)	Käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
Voimakas CYP 2C19:n estäjä	Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.5). Jos CYP 2C19:n fenotyyppiä ei ole vielä määritetty: Aloitusannosta 2,5 mg ei tarvitse muuttaa. Annos on pienennettävä 5 mg:sta 2,5 mg:aan, tai hoito on keskeytettävä, jos annos on 2,5 mg (ks. kohta 4.5).	Aloita mavakamteeni 2,5 mg:n annoksella. Annos on pienennettävä 15 mg:sta 5 mg:aan ja 10 mg:sta ja 5 mg:sta 2,5 mg:aan tai hoito on keskeytettävä, jos annos on 2,5 mg (ks. kohta 4.5).
Voimakas CYP 3A4:n estäjä	Käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)	Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.5).
Keskivahva CYP 2C19:n estäjä	Annosta ei tarvitse muuttaa. Jos CYP 2C19:n fenotyyppiä ei ole vielä määritetty: Aloitusannosta 2,5 mg ei tarvitse muuttaa. Annos on pienennettävä 5 mg:sta 2,5 mg:aan, tai hoito on keskeytettävä, jos annos on 2,5 mg (ks. kohta 4.5).	Aloitusannosta 5 mg ei tarvitse muuttaa. Annosta on pienennettävä yhdellä annoskoolla tai hoito on keskeytettävä, jos annos on 2,5 mg (ks. kohta 4.5).
Keskivahva tai heikko CYP 3A4:n estäjä	Aloitusannosta 2,5 mg ei tarvitse muuttaa. Jos potilaan mavakamteeniannos on 5 mg, annos on pienennettävä 2,5 mg:aan (ks. kohta 4.5).	Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.5).
Indusorit		
Voimakkaan CYP 2C19:n indusorin ja voimakkaan CYP 3A4:n indusorin lopettaminen tai annoksen pienentäminen	Annos on pienennettävä 5 mg:sta 2,5 mg:aan, tai hoito on keskeytettävä, jos annos on 2,5 mg (ks. kohta 4.5).	Annosta on pienennettävä yhdellä annostasolla, jos annos on 5 mg tai suurempi, kun vahvojen indusoreiden hoito keskeytetään tai annosta pienennetään mavakamteenihoidon aikana (ks. kohta 4.5). Annosta ei tarvitse muuttaa, jos annoskoko on 2,5 mg.
Keskivahvan tai heikon CYP 3A4:n indusorin lopettaminen tai annoksen pienentäminen	Mavakamteeniannos on pienennettävä 2,5 mg:aan, tai hoito on keskeytettävä, jos annoskoko on 2,5 mg (ks. kohta 4.5).	Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.5).

* sisältää potilaat, joiden CYP 2C19:n fenotyyppiä ei ole vielä määritetty.

Annoksen ottaminen unohtuu tai viivästyy

Jos annos unohtuu, se on otettava mahdollisimman pian ja seuraava annos on otettava seuraavana päivänä totutun aikataulun mukaisesti. Saman vuorokauden aikana ei pidä ottaa kahta annosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ja titrausaikataulua ei tarvitse muuttaa 65 vuotta täyttäneille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] 60–89 ml/min/1,73 m²) tai keskivaikeaa (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ja titrausaikataulua ei tarvitse muuttaa. Annossuosituksista ei voida antaa vaikeaa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska mavakamteenia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Mavakamteenin aloitusannos on 2,5 mg kaikille lievää (Child-Pughin luokka A) tai keskivaikeaa (Child-Pughin luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, sillä mavakamteenialtistus todennäköisesti suurenee (ks. kohta 5.2). Annossuosituksia ei voida antaa vaikeaa (Child-Pughin luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska mavakamteenia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Mavakamteenin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Turvallisuussyistä mavakamteenia ei pidä antaa alle 12-vuotiaille lapsille.

Antotapa

Suun kautta.

Hoito otetaan kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan kellonaikaan joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Kapseli on nielaistava kokonaisena veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskauden aikana ja käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien samanaikainen käyttö potilaille, jotka ovat fenotyypiltään hitaita CYP 2C19:n metaboloijia tai joiden CYP 2C19:n fenotyyppiä ei ole määritetty (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).
- Samanaikainen hoito voimakkaan CYP 2C19:n estäjän ja voimakkaan CYP 3A4:n estäjän yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systolinen toimintahäiriö, jonka määritelmänä on oireinen LVEF < 50 %

Mavakamteeni pienentää vasemman kammion ejektiofraktiota (LVEF) ja saattaa aiheuttaa sydämen vajaatoimintaa systolisen toimintahäiriön seurauksena, jonka määritelmänä on oireinen LVEF < 50 %. Systolisen toimintahäiriön riski ja riski sen etenemiselle sydämen vajaatoiminnaksi saattaa olla suurentunut potilailla, joilla on samanaikaisesti jokin vakava sairaus, kuten infektio tai rytmihäiriö (mukaan lukien eteisvärinä tai muu hoitamaton takyarytmia) tai joille tehdään vaativa sydänleikkaus (ks. kohta 4.8). Seuraavat oireet ja löydökset voivat viitata systoliseen toimintahäiriöön ja edellyttävät sydäntoiminnan välitöntä arviointia: hengenahdistuksen alkaminen tai paheneminen, rintakipu, uupumus, sydämentykytykset, jalkojen turvotus ja B-tyypin natriureettisen N-terminaalisen propeptidin (NT-proBNP) pitoisuuden suureneminen. LVEF on mitattava ennen hoidon aloittamista, ja sitä on seurattava tarkasti myös hoidon aikana. Hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen, jotta voidaan varmistaa, että LVEF pysyy ≥ 50 % (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutuksista johtuva sydämen vajaatoiminnan riski tai mavakamteenivasteen häviäminen

Mavakamteeni metaboloituu pääasiassa CYP 2C19:n ja vähäisemmässä määrin CYP 3A4:n välityksellä sekä enimmäkseen CYP 3A4:n välityksellä hitailla CYP 2C19:n metaboloijilla, mikä saattaa johtaa seuraaviin yhteisvaikutuksiin (ks. kohta 4.5):

- Voimakkaan tai keskivahvan CYP 3A4:n estäjän tai minkä tahansa CYP 2C19:n estäjän aloittaminen tai annoksen suurentaminen saattaa suurentaa systolisen toimintahäiriön aiheuttaman sydämen vajaatoiminnan riskiä.
- Minkä tahansa CYP 3A4:n tai CYP 2C19:n estäjän lopettamisen tai annoksen pienentämisen seurauksena hoitovaste mavakamteenille voi hävitä.
- Voimakkaan CYP 3A4:n tai voimakkaan CYP 2C19:n indusorin aloittamisen seurauksena hoitovaste mavakamteenille voi hävitä.
- Voimakkaan CYP 3A4:n tai voimakkaan CYP 2C19:n indusorin lopettaminen saattaa suurentaa systolisen toimintahäiriön aiheuttaman sydämen vajaatoiminnan riskiä.

Sekä ennen mavakamteenihoidon aloittamista että hoidon aikana on huomioitava mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden, myös itsehoitolääkkeiden (kuten omepratsolin ja esomepratsolin) kanssa.

- Samanaikainen hoito voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien kanssa on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat fenotyypiltään hitaita CYP 2C19:n metaboloijia tai joiden CYP 2C19:n fenotyyppiä ei ole määritetty (ks. kohta 4.3).
- Samanaikainen hoito voimakkaan CYP 2C19:n estäjän ja voimakkaan CYP 3A4:n estäjän yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
- Mavakamteenin annosta on mahdollisesti säädettävä ja/tai potilasta seurattava tarkasti, jos samanaikainen hoito lääkevalmisteilla, jotka ovat CYP 2C19:n tai CYP 3A4:n estäjiä tai indusoreita, aloitetaan tai lopetetaan tai näiden annosta muutetaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Näiden lääkevalmisteiden antoa jaksoittaisesti ei suositella (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö negatiivisten inotrooppien kanssa

Mavakamteenin ja disopyramidin samanaikaisen käytön turvallisuutta tai mavakamteenin käytön turvallisuutta potilailla, jotka ottavat beetasalpaajia yhdessä verapamiilin tai diltiatseemin kanssa, ei ole varmistettu. Siksi näitä lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttäviä potilaita on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.5).

Alkio- ja sikiötoksisuus

Eläinkokeiden perusteella mavakamteenin epäillään aiheuttavan alkio- ja sikiötoksisuutta, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille (ks. kohta 5.3). Sikiöön kohdistuvan riskin takia CAMZYOS on vasta-aiheista raskauden aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä. Ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava sikiöön kohdistuvasta riskistä ja tehtävä raskaustesti, jonka tuloksen on oltava negatiivinen. Lisäksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Jos mavakamteenihoitoa saavalle potilaalle aloitetaan hoito uudella negatiivisella inotroopilla tai jos negatiivisen inotroopin annosta suurennetaan, tarvitaan tarkkaa lääketieteellistä valvontaa LVEF-

seurantoineen, kunnes annos on vakiintunut ja kliininen vaste on saavutettu (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus mavakamteeniin

Normaalia hitaammilla, normaaleilla, normaalia nopeammilla tai erittäin nopeilla CYP 2C19:n metaboloijilla mavakamteeni metaboloituu pääasiassa CYP 2C19:n välityksellä ja vähäisemmässä määrin CYP 3A4:n välityksellä. Hitailla CYP 2C19:n metaboloijilla metaboloituminen tapahtuu enimmäkseen CYP 3A4:n välityksellä (ks. kohta 5.2). Siksi CYP 2C19:n estäjät tai indusorit ja CYP 3A4:n estäjät tai indusorit voivat vaikuttaa mavakamteenin puhdistumaan ja joko suurentaa tai pienentää mavakamteenin pitoisuutta plasmassa; tämä riippuu CYP 2C19:n fenotyypistä. Kaikissa kliinisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa oli mukana pääasiassa normaaleja CYP 2C19:n metaboloijia eikä hitaita CYP 2C19:n metaboloijia otettu mukaan lääkkeiden yhteisvaikutusten arviointiin. Siksi ei ole täysin varmaa, miten CYP 2C19:n ja CYP 3A4:n estäjien samanaikainen anto mavakamteenin kanssa vaikuttaa hitailla CYP 2C19:n metaboloijilla. Taulukossa 2 on suositukset annoksen säätämiseen ja/tai lisäseurantaan potilaille, jotka aloittavat tai lopettavat samanaikaisen hoidon lääkevalmisteella, joka on CYP 2C19:n tai CYP 3A4:n estäjä tai CYP 2C19:n tai CYP 3A4:n indusori, tai joilla näiden annosta muutetaan.

Voimakas CYP 2C19:n estäjä yhdessä voimakkaan CYP 3A4:n estäjän kanssa

Mavakamteenin samanaikainen anto voimakkaan CYP 2C19:n estäjän ja voimakkaan CYP 3A4:n estäjän yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

CYP 2C19:n estäjät

Keskivahvan ja voimakkaan CYP 2C19:n estäjän vaikutusta mavakamteenin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu kliinisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa. Voimakkaan CYP 2C19:n estäjän (esim. tiklopidiinin) vaikutus on samankaltainen kuin hitaan CYP 2C19:n metaboloijan vaikutus (ks. taulukko 1).

Kun mavakamteenia annettiin yhdessä heikon CYP 2C19:n estäjän (omepratsolin) kanssa, mavakamteenin AUC_{inf} -arvo suureni 48 %, mutta C_{max} -arvoon tällä ei ollut vaikutusta normaaleilla CYP 2C19:n metaboloijilla.

CYP 2C19:n estäjän (kuten omepratsolin tai esomepratsolin) jaksoittaista antoa ei suositella (ks. kohta 4.4).

CYP 3A4:n estäjät

Voimakkaan CYP 3A4:n estäjän vaikutusta mavakamteenin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu kliinisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa. Kun mavakamteenia annetaan yhdessä voimakkaan CYP 3A4:n estäjän (itrakonatsolin) kanssa normaaleille CYP 2C19:n metaboloijille, mavakamteenin pitoisuus plasmassa odotettavasti suurenee: AUC_{0-24} suurenee enimmillään 59 % ja C_{max} enimmillään 40 %.

Kun mavakamteenia annettiin yhdessä kohtalaisen CYP 3A4:n estäjän (verapamiilin) kanssa normaaleille CYP 2C19:n metaboloijille, mavakamteenin pitoisuus plasmassa suureni siten, että AUC_{inf} oli 16 % ja C_{max} oli 52 % suurempi. Tätä muutosta ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

CYP 2C19:n ja CYP 3A4:n indusorit

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty voimakkaan CYP 3A4:n ja CYP 2C19:n indusoreiden samanaikaisen annon vaikutuksen tutkimiseksi. Mavakamteenin samanaikainen käyttö sekä voimakkaan CYP 2C19:n että CYP 3A4:n indusorin (esim. rifampisiinin) kanssa oletettavasti vaikuttaa mavakamteenin farmakokinetiikkaan merkittävästi ja heikentää sen tehoa. Siksi voimakkaiden sekä CYP 2C19:n että CYP 3A4:n indusoreiden samanaikaista antoa ei suositella. Jos voimakkaan CYP 2C19:n tai CYP 3A4:n indusorin samanaikainen käyttö lopetetaan, potilaan kliinistä arviointia on lisättävä ja mavakamteeniannosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Taulukko 2. Mavakamteeniannoksen säätäminen/seuranta käytettäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä

Muu samanaikaisesti käytettävä lääke	Fenotyybiltään hidas CYP 2C19:n metaboloija*	Fenotyybiltään normaalia hitaampi, normaali, normaalia nopeampi tai erittäin nopea CYP 2C19:n metaboloija
Estäjät		
Voimakkaan CYP 2C19:n estäjän ja voimakkaan CYP 3A4:n estäjän yhdistelmäkäyttö	Käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)	Käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
Voimakas CYP 2C19:n estäjä (esim. tiklopidiini, flukonatsoli, fluvoksamiini)	Annosta ei tarvitse muuttaa. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2). Jos CYP 2C19:n fenotyyppiä ei ole vielä määritetty: Aloitusannosta 2,5 mg ei tarvitse muuttaa. Annos on pienennettävä 5 mg:sta 2,5 mg:aan, tai hoito on keskeytettävä, jos annos on 2,5 mg. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2).	Aloita mavakamteeni 2,5 mg:n annoksella. Annos on pienennettävä 15 mg:sta 5 mg:aan ja 10 mg:sta ja 5 mg:sta 2,5 mg:aan tai hoito on keskeytettävä, jos annos on 2,5 mg. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2).
Voimakas CYP 3A4:n estäjä (esim. klaritromysiini, itraconatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, ritonaviiri, kobisistaatti, seritinibi, idelalisibi tai tukatinibi)	Käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)	Annosta ei tarvitse muuttaa. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2).
Keskivahva CYP 2C19:n estäjä (esim. flukonatsoli, fluoksetiini tai omepratsoli ^{a)})	Annosta ei tarvitse muuttaa. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti. Säädä mavakamteeniannosta kliinisen arvioinnin perusteella (ks. kohta 4.2). Jos CYP 2C19:n fenotyyppiä ei ole vielä määritetty: Aloitusannosta 2,5 mg ei tarvitse muuttaa. Annos on pienennettävä 5 mg:sta 2,5 mg:aan, tai hoito on keskeytettävä, jos annos on 2,5 mg. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti. Säädä mavakamteeniannosta kliinisen arvioinnin perusteella (ks. kohta 4.2).	Aloitusannosta 5 mg ei tarvitse muuttaa. <i>Keskivahvan estäjän aloittaminen tai annoksen suurentaminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Annosta on pienennettävä yhdellä annostasolla tai hoito on keskeytettävä, jos annos on 2,5 mg. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Muu samanaikaisesti käytettävä lääke	Fenotyyppiltään hidas CYP 2C19:n metaboloija*	Fenotyyppiltään normaalia hitaampi, normaali, normaalia nopeampi tai erittäin nopea CYP 2C19:n metaboloija
Keskivahva CYP 3A4:n estäjä (esim. erytromysiini, greippimehu, verapamiili tai diltiatseemi)	Jos potilaalla on jo lääkitys, kun mavakamteenihoito aloitetaan, aloitusannosta 2,5 mg ei tarvitse muuttaa. <i>Keskivahvan estäjän aloittaminen tai annoksen suurentaminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Jos potilaan mavakamteeniannos on 5 mg, annos on pienennettävä 2,5 mg:aan, tai jos annos on 2,5 mg, hoito on keskeytettävä 4 viikoksi. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2).	Annosta ei tarvitse muuttaa. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2).
Heikko CYP 2C19:n estäjä (esim. simetidiini, sitalopraami, omepratsoli ^a tai esomepratsoli)	Annosta ei tarvitse muuttaa. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti. Säädä mavakamteeniannosta kliinisen arvioinnin perusteella (ks. kohta 4.2).	<i>Heikon estäjän aloittaminen tai annoksen suurentaminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti. Säädä mavakamteeniannosta kliinisen arvioinnin perusteella (ks. kohta 4.2).
Heikko CYP 3A4:n estäjä (esim. simetidiini, esomepratsoli, omepratsoli tai pantopratsoli)	Jos potilaalla on jo lääkitys, kun mavakamteenihoito aloitetaan, aloitusannosta 2,5 mg ei tarvitse muuttaa. <i>Heikon estäjän aloittaminen tai annoksen suurentaminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Jos potilaan mavakamteeniannos on 5 mg, annos on pienennettävä 2,5 mg:aan, tai jos annos on 2,5 mg, hoito on keskeytettävä 4 viikoksi. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2).	<i>Heikon estäjän aloittaminen tai annoksen suurentaminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Annosta ei tarvitse muuttaa. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti. Säädä mavakamteeniannosta kliinisen arvioinnin perusteella (ks. kohta 4.2).

Muu samanaikaisesti käytettävä lääke	Fenotyyplitään hidas CYP 2C19:n metaboloija*	Fenotyyplitään normaalia hitaampi, normaali, normaalia nopeampi tai erittäin nopea CYP 2C19:n metaboloija
Indusorit		
Voimakas CYP 2C19:n indusori ja voimakas CYP 3A4:n indusori (esim. rifampisiini, apalutamidi, entsalutamidi, mitotaani, fenytoiini, karbamatsepiini, efavirentsi tai mäkikuisma)	<i>Voimakkaan indusorin aloittaminen tai annoksen suurentaminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Arvioi LVOT:n gradientti ja LVEF 4 viikon kuluttua. Säädä mavakamteeniannosta kliinisen arvioinnin perusteella ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2). Enimmäisannos on 5 mg. <i>Voimakkaan indusorin lopettaminen tai annoksen pienentäminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Pienennä mavakamteeniannos 5 mg:sta 2,5 mg:aan tai keskeytä hoito, jos annos on 2,5 mg. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2).	<i>Voimakkaan indusorin aloittaminen tai annoksen suurentaminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Arvioi LVOT:n gradientti ja LVEF 4 viikon kuluttua. Säädä mavakamteeniannosta kliinisen arvioinnin perusteella ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2). <i>Voimakkaan indusorin lopettaminen tai annoksen pienentäminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Pienennä mavakamteeniannosta yhdellä annostasolla, jos annos on 5 mg tai suurempi. Jatka samalla mavakamteeniannoksella, jos annos on 2,5 mg. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Muu samanaikaisesti käytettävä lääke	Fenotyyplitään hidas CYP 2C19:n metaboloija*	Fenotyyplitään normaalia hitaampi, normaali, normaalia nopeampi tai erittäin nopea CYP 2C19:n metaboloija
Keskivahva tai heikko CYP 2C19:n indusori (esim. letermoviiri, noretindroni tai prednisoni)	Annosta ei tarvitse muuttaa. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti. Säädä mavakamteeniannosta kliinisen arvioinnin perusteella (ks. kohta 4.2).	<i>Keskivahvan tai heikon indusorin aloittaminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Arvioi LVOT:n gradientti ja LVEF 4 viikon kuluttua. Säädä mavakamteeniannosta kliinisen arvioinnin perusteella ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2). <i>Keskivahvan tai heikon indusorin lopettaminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Pienennä mavakamteeniannosta yhdellä annostasolla, jos annos on 5 mg tai suurempi. Jatka samalla mavakamteeniannoksella, jos annos on 2,5 mg. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti. Säädä mavakamteeniannosta kliinisen arvioinnin perusteella (ks. kohta 4.2).
Keskivahva tai heikko CYP 3A4:n indusori (esim. fenobarbitaali, primidoni)	<i>Keskivahvan tai heikon indusorin aloittaminen tai annoksen suurentaminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Arvioi LVOT:n gradientti ja LVEF 4 viikon kuluttua. Säädä mavakamteeniannosta kliinisen arvioinnin perusteella ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2). <i>Keskivahvan tai heikon indusorin lopettaminen tai annoksen pienentäminen mavakamteenihoidon aikana:</i> Pienennä mavakamteeniannos 2,5 mg:aan tai keskeytä hoito, jos annoskoko on 2,5 mg. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti (ks. kohta 4.2).	Annosta ei tarvitse muuttaa. Arvioi LVEF 4 viikon kuluttua ja jatka sitten potilaan seurantaa ja annostitrausta aikataulun mukaisesti. Säädä mavakamteeniannosta kliinisen arvioinnin perusteella (ks. kohta 4.2).

* Sisältää potilaat, joiden CYP 2C19:n fenotyyppiä ei ole vielä määritetty.

^a Omepratsolin katsotaan olevan heikko CYP 2C19:n estäjä annoksella 20 mg kerran vuorokaudessa ja keskivahva CYP 2C19:n estäjä 40 mg:n kokonaisvuorokausiannoksella.

Mavakamteenin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tutkimusten perusteella mavakamteeni saattaa olla CYP 3A4:n indusori. 17 vuorokauden mavakamteenihoito kliinisesti merkityksellisillä altistuksilla normaaleilla, normaalia nopeammilla tai erittäin nopeilla CYP 2C19:n metaboloijilla ei pienentänyt altistusta samanaikaisesti annetuille etinyyliestradiolille ja noretindronille (suun kautta otettavien tavanomaisten ehkäisyvalmisteiden aineosille, jotka ovat CYP 3A4:n substraatteja). Lisäksi 16 vuorokauden mavakamteenihoito kliinisesti merkityksellisillä altistuksilla normaaleilla CYP 2C19:n metaboloijilla pienensi samanaikaisesti annetun midatsolaamin pitoisuutta plasmassa 13 %. Tätä muutosta ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / naisten ehkäisy

CAMZYOS on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.3). Siksi ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti, jonka tuloksen on oltava negatiivinen, ja heille on kerrottava sikiöön kohdistuvasta vakavasta riskistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan CAMZYOS-hoidon päättymisen jälkeen, koska mavakamteenin poistuminen elimistöstä kestää noin 5 puoliintumisaikaa (noin 45 vuorokautta normaaleilla CYP 2C19:n metaboloijilla ja 115 vuorokautta hitailla CYP 2C19:n metaboloijilla) sen jälkeen, kun hoito on päättynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos mavakamteenihoito lopetetaan raskauden suunnittelemisen takia, on otettava huomioon, että LVOT:n ahtauma ja oireitaakka saattavat palata (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja mavakamteenin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mavakamteenin oletetaan aiheuttavan alkio- ja sikiötoksisuutta, jos sitä annetaan raskauden aikana. Siksi CAMZYOS on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). CAMZYOS-hoito on lopetettava 6 kuukautta ennen raskauden suunnittelemista (ks. kohta 4.4). Jos potilas tulee raskaaksi, mavakamteenihoito on lopetettava. Potilaalle on kerrottava hoitoon liittyvistä sikiöön kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskistä, ja potilaalle on tehtävä ultraäänitutkimuksia.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö mavakamteeni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Ei ole tietoa mavakamteenin tai sen metaboliittien erittymisestä koe-eläinten rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Koska mavakamteenin aiheuttamia haittavaikutuksia rintaruokituissa lapsissa ei tunneta, rintaruokinta ei ole sallittua mavakamteenihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Mavakamteenin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu ihmisillä. Eläinkokeet eivät riitä sen selvittämiseksi, miten mavakamteeni vaikuttaa miesten tai naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Mavakamteenilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Mavakamteenin käytön aikana saattaa esiintyä huimausta. Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin ilmoitetut mavakamteenin haittavaikutukset olivat huimaus (17 %), hengenahdistus (12 %), systolinen toimintahäiriö (5 %) ja pyörtyminen (5 %).

Haittavaikutustaulukko

Mavakamteenihoitoa saaneilla potilailla kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa (EXPLORER-HCM ja VALOR-HCM) ilmoitetut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa. Yhteensä 179 potilasta sai mavakamteenia 2,5 mg, 5 mg, 10 mg tai 15 mg vuorokaudessa. Potilaiden mavakamteenihoidon keston mediaani oli 30,1 viikkoa (vaihteluväli: 1,6–40,3 viikkoa).

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 3 MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty haittavaikutuksen yleisyyden ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Lisäksi jokaiselle haittavaikutukselle on määritelty yleisyysluokka seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Taulukko 3. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Hermosto	Huimaus	Hyvin yleinen
	Pyörtyminen	Yleinen
Sydän	Systolinen toimintahäiriö ^a	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Hyvin yleinen

^aMääritelmä: LVEF < 50 %, oireinen tai oireeton

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Systolinen toimintahäiriö

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa mavakamteeniryhmän potilaista 5 %:lla (9/179) esiintyi hoidon aikana palautuva vasemman kammion ejektiofraktion pienentyminen < 50 %:iin (mediaani 45 %; vaihteluväli 35–49 %). Näistä potilaista 56 %:lla (5/9) ei esiintynyt ejektiofraktion pienentymisen lisäksi muita kliinisiä ilmentymiä. Kaikilla mavakamteenihoitoa saaneilla potilailla LVEF korjaantui mavakamteenihoidon keskeyttämisen jälkeen, ja he saivat hoitoa tutkimuksessa sen loppuun saakka (ks. kohta 4.4).

Hengenahdistus

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa hengenahdistusta ilmoitettiin mavakamteenihoitoa saaneista potilaista 12,3 %:lla ja lumelääkeryhmässä 8,7 %:lla. EXPLORER-HCM-tutkimuksessa suurin osa hengenahdistustapahtumista (67 %) ilmoitettiin mavakamteenin keskeyttämisen jälkeen; mediaaniaika hengenahdistuksen alkamiseen oli 2 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–4,9 viikkoa) viimeisen annoksen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tietoa mavakamteenin yliannostuksesta ihmisillä on vähän. Mavakamteenia on annettu hypertrofista kardiomyopatiaa (HCM) sairastaville potilaille enintään 144 mg:n kerta-annoksena. Kyseisellä annoksella ilmoitettiin yksi vakava haittavaikutus, jossa vasovagaalinen reaktio, hypotensio ja asystolia kestivät 38 sekuntia. Terveille tutkittaville on annettu enintään 25 mg:n annoksia enintään 25 vuorokauden ajan. Kolmella kahdeksasta tutkittavasta, jotka saivat hoitoa 25 mg:n mavakamteeniannoksella, LVEF heikkeni vähintään 20 %. Mavakamteenin yliannostuksen todennäköisin seuraus on systolinen toimintahäiriö. Mavakamteenin yliannostusta hoidetaan tarvittaessa keskeyttämällä mavakamteenihoito ja ylläpitämällä hemodynaamista tilaa lääketieteellisin tukitoimin (esimerkiksi aloittamalla inotrooppinen tuki adrenergisillä aineilla), seuraamalla tarkasti peruselintoimintoja ja vasemman kammion ejektiofraktiota (LVEF) sekä huolehtimalla potilaan kliinisestä tilasta.

Kun yön yli paastonneet terveet tutkittavat saivat ensin suun kautta 15 mg kerta-annoksena

mavakamteenia ja sitten aktiivihiihtä 2 tunnin (noin $t_{\max}$) kuluttua, mavakamteenin imeytyminen väheni 20 %:lla AUC-arvon (AUC_{0-72}) perusteella. Aktiivihiihteen anto 6 tunnin kuluttua mavakamteeniannoksesta ei vaikuttanut imeytymiseen. Aktiivihiihteen varhaista antoa (ennen $t_{\max}$:n saavuttamista tai mahdollisimman pian sen jälkeen) voidaan siten harkita mavakamteenin yliannostuksen tai tahattoman nielemisen hoidossa. Ravitulle potilaalle aktiivihiihti saattaa silti tehota vielä 2 tunnin jälkeenkin mavakamteeniannoksesta enimmäispitoisuuden ($t_{\max}$) saavuttamisen hidastumisen vuoksi (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydänlääkkeet, muut sydänlääkkeet, ATC-koodi: C01EB24

Vaikutusmekanismi

Mavakamteeni on selektiivinen, allosteerinen ja reversiibeli sydämen myosiiniestäjä. Mavakamteeni muuttaa niiden myosiinipäiden lukumäärää, jotka voivat siirtyä voimaa tuottavaan tilaan, mikä vähentää (tai HCM:ssä normalisoi) todennäköisyyttä voimaa tuottavien systolisten ja jäännösdiaastolisten ristisiltojen muodostumiselle. Mavakamteeni myös siirtää koko myosiinikannan energiaa säästävään, mutta aktivoitavissa olevaan täysin relaksoituneeseen tilaan (super relaksoitunut tila, SRX). Hypertrofisen kardiomyopatian mekanistisia tunnusmerkkejä ovat ristisiltojen liiallinen muodostuminen ja myosiinin SRX-tilan säätelyhäiriö, joiden seurauksena voi ilmetä liiallista supistumisvireyttä, relaksoitumisen häiriöitä, ylenmääräistä energiankulutusta ja sydänlihaksen seinämään kohdistuvaa räsitusta. HCM-potilailla sydämen myosiinin esto mavakamteenilla normalisoi supistumista, vähentää dynaamista LVOT:n ahtaumaa ja parantaa sydämen täyttöpaineita.

Farmakodynaamiset vaikutukset

LVEF

EXPLORER-HCM-tutkimuksessa lähtötason keskimääräinen (SD) LVEF lepotilassa oli 74 % (6) molemmissa hoitohaaroissa ja LVEF:n keskimääräisen absoluuttisen muutoksen pieneneminen lähtötasosta oli mavakamteenihaarassa -4 % (95 %:n luottamusväli -5,3– -2,5) ja lumehaarassa 0 % (95 %:n luottamusväli -1,2–1,0) 30 viikon hoitojaksolla. Kahdeksan viikon kuluttua mavakamteenihoidon keskeyttämisestä eli viikolla 38 keskimääräinen LVEF vastasi lähtötasoa molemmissa hoitohaaroissa.

Vasemman kammion ulosvirtauskanavan (LVOT) ahtauma

EXPLORER-HCM-tutkimuksessa keskimääräinen LVOT:n gradientti lepotilassa ja Valsalvan kokeen aikana pieneni viikkoon 4 mennessä ja säilyi koko tutkimuksen keston ajan (30 viikkoa). Viikolla 30 LVOT:n gradienttien keskimääräinen muutos lähtötasosta oli mavakamteenihaarassa lepotilassa -39 mmHg (95 %:n luottamusväli -44,0 – -33,2 mmHg) ja Valsalvan kokeen aikana -49 mmHg (95 %:n luottamusväli -55,4 – -43,0 mmHg). Lumehaarassa vastaavat arvot olivat -6 mmHg (95 %:n luottamusväli -10,5 – -0,5 mmHg) ja -12 mmHg (95 %:n luottamusväli -17,6 – -6,6 mmHg). Kahdeksan viikon kuluttua mavakamteenihoidon keskeyttämisestä eli viikolla 38 keskimääräinen LVEF ja keskimääräiset LVOT:n gradientit vastasivat lähtötasoa molemmissa hoitohaaroissa.

Sydämen elektrofysiologia

Hypertrofisessa kardiomyopatiassa QT-väli saattaa olla luontaisesti pidentynyt perussairauden vuoksi, kammiotahdistuksen yhteydessä tai HCM-potilaiden hoidossa yleisesti käytettyjen QT-väliä mahdollisesti pidentävien lääkkeiden takia. Yhdistetyssä HCM-potilaiden kaikkien kliinisten tutkimusten altistus-vasteanalyysissä mavakamteenilla on osoitettu pitoisuudesta riippuvainen QTcF-välin lyheneminen. Keskimääräinen lumekorjattu muutos lähtötasosta oli oHCM-potilailla -8,7 ms (90 %:n luottamusvälin yläraja -6,7 ms ja alaraja -10,8 ms) vakaan tilan huippupitoisuuden ($C_{\max}$) mediaanissa (452 ng/ml). QTcF-väli pyrki lyhenemään eniten potilailla, joilla QTcF-väli oli lähtötasolla pidempi.

Yhdessä terveille tutkittaville tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa pitkä altistus terapeuttisia mavakamteenipitoisuuksia suuremmille pitoisuuksille heikensi systolista toimintaa merkittävästi ja tähän liittyi QTc-välin pidentyminen (< 20 ms). Tämä on yhdenmukaista normaalien sydänten prekliinisten löydösten kanssa. Akuutteja QTc-välin muutoksia ei ole havaittu vastaavilla (tai suuremmilla) altistuksilla kerta-annoksen jälkeen. Löydökset terveillä sydämillä selittyvät sydämen mukautumisella mekaanisiin tai toiminnallisiin muutoksiin (vasemman kammion merkittävä mekaaninen heikkeneminen), joita ilmenee vasteena myosiiniin estoon sydämessä, jonka fysiologia ja vasemman kammion supistumisvireys ovat normaalit.

Kliininen teho ja turvallisuus

EXPLORER-HCM

Mavakamteenin tehoa arvioitiin vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kansainvälisessä, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 251 aikuispotilasta, joilla oli NYHA-luokan II tai III oHCM, LVEF ≥ 55 % ja LVOT:n huippugradientti ≥ 50 mmHg levossa tai provosoitaessa oHCM:n diagnosointihetkellä, ja Valsalvan kokeen aikana LVOT:n gradientti ≥ 30 mmHg seulonnassa. Suurin osa potilaista sai muuta hoitoa hypertrofiseen kardiomyopatiaan (HCM): mavakamteenihaarassa yhteensä 96 % (beetasalpaajia 76 %, kalsiuminestäjiä 20 %) ja lumehaarassa 87 % (beetasalpaajia 74 %, kalsiuminestäjiä 13 %).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 5 mg:n aloitusannos mavakamteenia (123 potilasta) tai samannäköistä lumelääkettä (128 potilasta) kerran vuorokaudessa 30 viikon ajan. Annosta säädettiin säännöllisin väliajoin, jotta voitiin optimoida potilaan vaste hoitoon (LVOT:n gradientin pienentyminen Valsalvan kokeen aikana) ja säilyttää LVEF tasolla ≥ 50 %. Annoksen säätämisessä huomioitiin myös mavakamteenin pitoisuus plasmassa. Annos oli 2,5–15 mg, ja yhteensä 60 potilaalla annos oli 5 mg ja 40 potilaalla 10 mg. Tutkimuksen aikana kolmella seitsemästä mavakamteenia saaneesta potilaasta LVEF oli < 50 % ennen viikon 30 käyntiä, ja heidän hoitonsa keskeytettiin tilapäisesti. Näistä potilaista kaksi jatkoi hoitoa samalla annoksella ja yhden potilaan annos pienennettiin 10 mg:sta 5 mg:aan.

Hoidon määräytyminen ositettiin lähtötason NYHA-luokan (II tai III), senhetkisen beetasalpaajahoidon (kyllä tai ei) ja hapen huippukulutuksen (pVO_2) arvioinnissa käytetyn ergometrin tyypin (juoksumatto tai kuntopyörä) perusteella. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, jotka saivat jatkuvana kaksoishoitona beetasalpaajaa yhdistettynä kalsiuminestäjään, disopyramidia tai ranolatsiinia. Tutkimuksesta poissuljettiin myös potilaat, joilla oli infiltoiva tai kertymäsairauden aiheuttama, oHCM:ää muistuttava sydämen hypertrofia, kuten Fabryn tauti, amyloidoosi tai Noonanin oireyhtymä, johon liittyy vasemman kammion hypertrofia.

Lähtötason demografiset ominaisuudet ja taudin ominaisuudet olivat samankaltaiset mavakamteeni- ja lumehaarassa. Keski-ikä oli 59 vuotta, mavakamteenihaarassa miehiä oli 54 % ja lumehaarassa 65 %, keskimääräinen painoindeksi (BMI) oli 30 kg/m^2 , keskimääräinen syke 63 lyöntiä/min, keskimääräinen verenpaine 128/76 mmHg, ja 90 % tutkittavista oli valkoihoisia. Satunnaistetuista tutkittavista 73 % kuului lähtötasolla NYHA-luokkaan II ja 27 % NYHA-luokkaan III. Keskimääräinen LVEF oli 74 %, ja keskimääräinen LVOT:n gradientti Valsalvan kokeen aikana oli 73 mmHg. 8 % oli saanut septumin reduktiohoitoa, 75 % käytti beetasalpaajia, 17 % kalsiuminestäjiä, 14 %:lla oli todettu eteisvärinä ja 23 %:lla oli rytmihäiriötahdistin. EXPLORER-HCM-tutkimuksen potilasta 85 oli täyttänyt 65 vuotta, ja heistä 45 potilasta sai mavakamteenia.

Ensisijaiseen tulostittariin kuuluivat fyysisen suorituskyvyn muutos hapen huippukulutuksen (pVO_2) mukaan arvioituna ja NYHA-luokituksen perusteella arvioitujen oireiden muutos viikolla 30. Muutokseksi määritettiin hapen huippukulutuksen (pVO_2) paraneminen $\geq 1,5 \text{ ml/kg/min}$ ja NYHA-luokan paraneminen vähintään yhden luokan verran TAI hapen huippukulutuksen (pVO_2) paraneminen $\geq 3,0 \text{ ml/kg/min}$ ja NYHA-luokan säilyminen ennallaan.

Lumehaaraan verrattuna suurempi osuus mavakamteenihoitoa saaneista potilasta saavutti ensisijaisen ja toissijaisen päätetapahtuman viikolla 30 (ks. taulukko 4).

Taulukko 4. EXPLORER-HCM-tutkimuksen ensisijaisten yhdistelmäpäätetapahtumien ja toissijaisten päätetapahtumien analyysi

	Mavakamteeni N = 123	Lumelääke N = 128
Ensisijaisen päätetapahtuman viikolla 30 saavuttaneet potilaat, n (%)	45 (37 %)	22 (17 %)
Ero hoidossa (95 %:n luottamusväli)	19,4 (8,67–30,13)	
p-arvo	0,0005	
Muutos lähtötasosta viikolle 30: raskituksen jälkeinen LVOT:n huippugradientti (mmHg)	N = 123	N = 128
Keskiarvo (keskihajonta)	–47 (40)	–10 (30)
Ero hoidossa* (95 %:n luottamusväli)	–35 (–43 – –28)	
p-arvo	< 0,0001	
Muutos lähtötasosta viikolle 30: pVO₂ (ml/kg/min)	N = 123	N = 128
Keskiarvo (keskihajonta)	1,4 (3)	–0,05 (3)
Ero hoidossa* (95 %:n luottamusväli)	1,4 (0,6–2)	
p-arvo	< 0,0006	
Muutos lähtötasosta viikolle 30: potilaat, joiden NYHA-luokka parani ≥ 1 luokalla	N = 123	N = 128
N (%)	80 (65 %)	40 (31 %)
Ero hoidossa (95 %:n luottamusväli)	34 (22–45)	
p-arvo	< 0,0001	
Muutos lähtötasosta viikolle 30: KCCQ-23 CSS†	N = 92	N = 88
Keskiarvo (keskihajonta)	14 (14)	4 (14)
Ero hoidossa* (95 %:n luottamusväli)	9 (5–13)	
p-arvo	< 0,0001	
Lähtötaso	N = 99	N = 97
Keskiarvo (keskihajonta)	71 (16)	71 (19)
Muutos lähtötasosta viikolle 30: HCMSQ SoB -pisteet‡	N = 85	N = 86
Keskiarvo (keskihajonta)	–2,8 (2,7)	–0,9 (2,4)
Ero hoidossa* (95 %:n luottamusväli)	–1,8 (–2,4 – –1,2)	
p-arvo	< 0,0001	
Lähtötaso	N = 108	N = 109
Keskiarvo (keskihajonta)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* pienimmän neliösumman keskimääräinen ero

† KCCQ-23 CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score. KCCQ-23 CSS saadaan oireiden kokonaispistemäärästä (Total Symptoms Score, TSS) ja KCCQ-23:n fyysisten rajoitusten (Physical Limitations, PL) pisteistä. CSS-pistemäärä voi olla 0–100. Mitä suurempi pistemäärä, sitä parempi terveydentila. KCCQ-23 CSS -pisteissä havaittiin merkitsevä ero hoidossa mavakamteenin eduksi ensimmäisen kerran viikolla 6, ja ero säilyi johdonmukaisesti viikon 30 loppuun saakka.

‡ HCMSQ SoB = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath.

HCMSQ SoB -asteikolla mitataan hengenahdistuksen esiintymistiheyttä ja vaikeusastetta.

HCMSQ SoB -pistemäärä voi olla 0–18. Mitä pienempi pistemäärä, sitä vähemmän hengenahdistusta.

HCMSQ SoB -asteikolla havaittiin merkitsevä ero hoidossa mavakamteenin eduksi ensimmäisen kerran viikolla 4, ja ero säilyi johdonmukaisesti viikon 30 loppuun saakka.

Demografisten ominaisuuksien, sairauden lähtötason ominaisuuksien ja lähtötasolla samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutusta lopputuloksiin tutkittiin. Ensisijaisen analyysin tuloksissa mavakamteeni oli yhdenmukaisesti parempi kaikissa analysoiduissa alaryhmissä.

VALOR-HCM

Mavakamteenin tehoa arvioitiin vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, 16 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 112 potilasta, joilla oli oireinen oHCM ja jotka soveltuivat sydämen väliseinää ohentavaan toimenpiteeseen (Septal Reduction Therapy, SRT). Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli vaikeasti oireileva ja lääkehoitoon vastaamaton oHCM, NYHA-luokan III tai IV oHCM tai NYHA-luokan II oHCM ja joilla oli ollut rasitukseen liittyvä pyörtyminen tai lähes pyörtyminen. Vaatimuksena oli LVOT:n huippugradientti ≥ 50 mmHg levossa tai provosoitaessa ja LVEF ≥ 60 %. Potilailla täytyi olla viimeisen 12 kuukauden aikana tehty lähete SRT-toimenpiteeseen tai se oli ollut suunnitteilla viimeisen 12 kuukauden aikana ja ajan varaaminen toimenpiteeseen oli suunnitelmissa.

Potilaat satunnaistettiin 1:1 saamaan mavakamteenia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa. Annosta säädettiin säännöllisin väliajoin annosvälillä 2,5–15 mg, jotta voitiin optimoida potilaan vaste hoitoon.

Lähtötason demografiset ominaisuudet ja taudin piirteet olivat samankaltaiset mavakamteeni- ja lumehaarassa. Keski-ikä oli 60,3 vuotta, miehiä oli 51 %, keskimääräinen painoindeksi (BMI) oli 31 kg/m², keskimääräinen syke oli 64 lyöntiä/min, keskimääräinen verenpaine oli 131/74 mmHg ja 89 % tutkittavista oli valkoihoisia. Satunnaistetuista tutkittavista 7 % kuului lähtötasolla NYHA-luokkaan II ja 92 % NYHA-luokkaan III. Beetasalpaajia monoterapiana käytti 46 %, kalsiuminestäjiä monoterapiana käytti 15 %, beetasalpaajien ja kalsiuminestäjien yhdistelmähoitoa sai 33 % ja 20 % käytti disopyramidia monoterapiana tai yhdessä muiden hoitojen kanssa. VALOR-HCM-tutkimuksen potilaista 45 oli täyttänyt 65 vuotta ja heistä 24 potilasta sai mavakamteenia.

Mavakamteeni täytti lumelääkettä paremmin ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman ehdot viikolla 16 (ks. taulukko 5). Ensisijainen yhdistelmäpäätetapahtuma oli

- potilaan päätös toteuttaa SRT-hoito viikolla 16 tai sitä ennen tai
- potilaiden soveltuminen edelleen SRT-hoitoon (eli LVOT:n gradientti ≥ 50 mmHg ja NYHA-luokka III tai IV, tai NYHA-luokka II ja rasitukseen liittyvä pyörtyminen tai lähes pyörtyminen) viikolla 16.

Mavakamteenihoidon vaikutusta vasemman kammion ulosvirtauskanavan (LVOT) ahtaumaan, toimintakykyyn, terveydentilaan ja sydämen biomarkkereihin arvioitiin vertaamalla lähtötason ja viikon 16 välistä muutosta rasituksen jälkeisessä LVOT:n gradientissa, niiden potilaiden määrässä, joiden NYHA-luokka parani, KCCQ-23 CSS -pisteissä, sekä NT-proBNP:n ja sydämen troponiini I:n pitoisuuksissa. VALOR-HCM-tutkimuksessa toissijaisten tehon päätetapahtumien hierarkkisessa testauksessa havaittiin merkitsevä paraneminen mavakamteeniryhmässä lumeryhmään verrattuna (ks. taulukko 5).

Taulukko 5. VALOR-HCM-tutkimuksen ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman ja toissijaisten päätetapahtumien analyysi

	Mavakamteeni N = 56	Lumelääke N = 56
Ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman viikolla 16 saavuttaneet potilaat, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Ero hoidossa (95 %:n luottamusväli)	58,9 (44,0–73,9)	
p-arvo	< 0,0001	
Potilaan päätös toteuttaa SRT-hoito	2 (3,6)	2 (3,6)
Potilaan soveltuminen SRT-hoitoon ohjeiden kriteerien perusteella	8 (14,3)	39 (69,6)
SRT-hoidon tilaa ei voitu arvioida (imputoitu vastaamaan ensisijaista päätetapahtumaa)	0 (0,0)	2 (3,6)

	Mavakamteeni N = 56	Lumelääke N = 56
Muutos lähtötasosta viikolle 16: rasituksen jälkeinen LVOT:n huippugradientti (mmHg)	N = 55	N = 53
Keskiarvo (keskihajonta)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Ero hoidossa* (95 %:n luottamusväli)	-37,2 (-48,1 – -26,2)	
p-arvo	< 0,0001	
Muutos lähtötasosta viikolle 16: potilaat, joiden NYHA-luokka parani ≥ 1 luokalla	N = 55	N = 53
N (%)	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)
Ero hoidossa (95 %:n luottamusväli)	41,1 (24,5–57,7)	
p-arvo	< 0,0001	
Muutos lähtötasosta viikolle 16: KCCQ-23 CSS[†]	N = 55	N = 53
Keskiarvo (keskihajonta)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Ero hoidossa* (95 %:n luottamusväli)	9,5 (4,9–14,0)	
p-arvo	< 0,0001	
Lähtötaso	N = 56	N = 56
Keskiarvo (keskihajonta)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Muutos lähtötasosta viikolle 16: NT-proBNP	N = 55	N = 53
ng/l geometrysten keskiarvojen suhde	0,35	1,13
Mavakamteenin ja lumelääkkeen geometrysten keskiarvojen suhde (95 %:n luottamusväli)	0,33 (0,27–0,42)	
p-arvo	< 0,0001	
Muutos lähtötasosta viikolle 16: sydämen troponiini I	N = 55	N = 53
ng/l geometrysten keskiarvojen suhde	0,50	1,03
Mavakamteenin ja lumelääkkeen geometrysten keskiarvojen suhde (95 %:n luottamusväli)	0,53 (0,41–0,70)	
p-arvo	< 0,0001	

* pienimmän neliösumman keskimääräinen ero

[†] KCCQ-23 CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score. KCCQ-23 CSS saadaan oireiden kokonaispistemäärästä (Total Symptoms Score, TSS) ja KCCQ-23:n fyysisten rajoitusten (Physical Limitations, PL) pisteistä. CSS-pistemäärä voi olla 0–100. Mitä suurempi pistemäärä, sitä parempi terveydentila.

VALOR-HCM-tutkimuksessa todettiin viikolla 16, että toissijainen päätetapahtuma NT-proBNP oli pitkäaikaisesti pienentynyt lähtötasosta mavakamteenihoidon yhteydessä lumeryhmään verrattuna (ks. taulukko 5), mikä vastasi EXPLORER-HCM-tutkimuksen havaintoa viikolla 30.

Vasemman kammion massaindeksi (LVMI) ja vasemman eteisen tilavuusindeksi (LAVI) eksploraatiivisessa analyysissä todettiin pienenemistä mavakamteenihoitoa saaneilla potilailla lumehaaraan verrattuna sekä EXPLORER-HCM-tutkimuksessa että VALOR-HCM-tutkimuksessa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset CAMZYOS-valmisteen käytöstä hypertrofisen kardiomyopatian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu mavakamteeni imeytyy nopeasti: $t_{\max}$ -arvon mediaani on 1 tunti (vaihteluväli: 0,5–3 tuntia). Suun kautta otetun mavakamteenin arvioitu biologinen hyötyosuus on noin 85 % kliinisellä annosalueella. Mavakamteenialtistus tavallisesti suurenee suhteessa kerran vuorokaudessa otettavan

annoksen suuruuteen (2–48 mg).

Kun mavakamteenia annetaan kerta-annoksena 15 mg, C_{max} on 47 % ja AUC_{inf} 241 % suurempi CYP 2C19:n hitailla metaboloijilla verrattuna normaaleihin metaboloijiin. Keskimääräinen puoliintumisaika on pitkittynyt CYP 2C19:n hitailla metaboloijilla (23 vuorokautta) verrattuna normaaleihin metaboloijiin (6–9 vuorokautta).

Yksilöiden välinen farmakokineettinen vaihtelu on kohtalaista; altistumisen variaatiokerroin on C_{max} - ja AUC-arvoille noin 30–50 %.

Runsaasti rasvaa ja kaloreita sisältävä aterian viivästytti mavakamteenin imeytymistä siten, että t_{max} -arvon mediaani oli 4 tuntia (vaihteluväli: 0,5–8 tuntia) aterian yhteydessä, verrattuna tyhjään mahaan otettuna 1 tunti. Kun mavakamteeni otettiin aterian yhteydessä, AUC_{0-inf} pieneni 12 %. Tätä pienenemistä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkittävänä. Mavakamteenin voi ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Koska mavakamteeni titrataan kliinisen vasteen perusteella (ks. kohta 4.2), simuloituista vakaan tilan altistuksista on tehty yhteenveto käyttäen fenotyyppiin perustuvaa yksilöllistä annostelua (ks. taulukko 6).

Taulukko 6. Simuloitu keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus annoksen ja CYP 2C19:n fenotyypin mukaan potilailla, joiden annos on titrattu Valsalvan kokeen aikana mitatun LVOT:n gradientin ja LVEF:n perusteella

Annos	Pitoisuuden mediaani (ng/ml)				
	Hitaat metaboloijat	Normaalia hitaammat metaboloijat	Normaalit metaboloijat	Normaalia nopeammat metaboloijat	Erittäin nopeat metaboloijat
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

Jakautuminen

Kliinisissä tutkimuksissa 97–98 % mavakamteenista on sitoutunut plasman proteiineihin. Veri-plasmapitoisuuksien suhde on 0,79. Näennäinen jakautumistilavuus (V_d/F) oli 114–206 l. Mavakamteenin jakautumista ei ole tutkittu erikseen ihmisille tehdyissä tutkimuksissa. Tietojen perusteella jakautumistilavuus on kuitenkin suuri.

Mavakamteenin jakautuminen siemennesteeseen arvioitiin vähäiseksi 10 miehellä, jotka saivat mavakamteenia pisimmillään 28 vuorokautta.

Biotransformaatio

Mavakamteeni metaboloituu laajasti, ensisijaisesti CYP 2C19:n (74 %), CYP 3A4:n (18 %) ja CYP 2C9:n (7,6 %) välityksellä *in vitro* -reaktioon perustuvan fenotyyppityksen mukaan. Metabolian oletetaan tapahtuvan kaikkien kolmen reitin kautta, mutta ensisijaisesti CYP 2C19:n välityksellä normaalia hitaammilla, normaaleilla, normaalia nopeammilla ja erittäin nopeilla CYP 2C19:n metaboloijilla. Ihmisen plasmasta on todettu kolme metaboliittia. Runsaimmin esiintyvä metaboliitti on MYK-1078, jota on ihmisen plasmassa alle 4 % mavakamteenialtistuksesta. Kahta muuta metaboliittia on alle 3 % mavakamteenialtistuksesta. Metaboliittien vaikutus mavakamteenin kokonaisaktiivisuuteen on siten vähäinen tai olematon. Hitailla CYP 2C19:n metaboloijilla mavakamteeni metaboloituu ensisijaisesti CYP 3A4:n välityksellä. Tietoja ei ole saatavilla hitaiden CYP 2C19:n metaboloijien metaboliittiprofiilista.

Mavakamteenin vaikutus muihin CYP-entsyymeihin

Prekliinisten tietojen perusteella enintään 5 mg:n mavakamteeniannos hitailla CYP 2C19:n metaboloijilla ja enintään 15 mg:n annos normaalia hitaammista erittäin nopeisiin metaboloijilla ei

estä kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla seuraavia CYP-entsyymejä: CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C8, CYP 2D6, CYP 2C9, CYP 2C19 ja CYP 3A4.

Mavakamteenin vaikutus kuljettajaproteiineihin

In vitro -tutkimusten mukaan mavakamteeni ei estä hoitopitoisuuksilla tärkeitä effluksikuljettajaproteiineja (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 tai MATE2-K) eikä merkittäviä sisäänkuljettajaproteiineja (orgaaniset anioninkuljettajapolypeptidit [OATP], orgaaniset kationinkuljettajaproteiinit [OCT] ja orgaaniset anioninkuljettajaproteiinit [OAT]) annoksen ollessa enintään 5 mg hitailla CYP 2C19:n metaboloijilla ja enintään 15 mg normaalia hitaammista erittäin nopeisiin CYP 2C19:n metaboloijilla.

Eliminaatio

Mavakamteeni eliminoituu plasmasta ensisijaisesti metaboloitumalla sytokromi P450 -entsyymien välityksellä. Terminaalinen puoliintumisaika on 6–9 vuorokautta normaaleilla CYP 2C19:n metaboloijilla ja 23 vuorokautta hitailla CYP 2C19:n metaboloijilla. Puoliintumisaajan arvioidaan olevan 6 vuorokautta erittäin nopeilla CYP 2C19:n metaboloijilla, 8 vuorokautta normaalia nopeammilla CYP 2C19:n metaboloijilla ja 10 vuorokautta normaalia hitaammilla CYP 2C19:n metaboloijilla.

Lääkeaine kertyy elimistöön: C_{max} :n akkumulaatiokerroin on noin kaksi ja AUC:n akkumulaatiokerroin noin 7 normaaleilla CYP 2C19:n metaboloijilla. Kertyminen riippuu CYP 2C19 -fenotyypistä; havaintojen mukaan kertyminen on suurinta hitailla CYP 2C19:n metaboloijilla. Plasman suurimman ja pienimmän pitoisuuden suhde on vakaassa tilassa noin 1,5, kun lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa.

Kun radiohiilellä (^{14}C) leimattua mavakamteenia annettiin yksi 25 mg:n annos normaaleille CYP 2C19:n metaboloijille, 7 % kokonaisradioaktiivisuudesta havaittiin ulosteesta ja 85 % virtsasta normaaleilla CYP 2C19:n metaboloijilla. Muuttumatonta vaikuttavaa ainetta löytyi noin 1 % annetusta annoksesta ulosteesta ja 3 % virtsasta.

CYP 2C19:n fenotyyppi

Tärkein entsyymi mavakamteenin metaboliassa on polymorfinen CYP 2C19. Henkilö, jolla on kaksi normaalisti toimivaa alleelia, on normaali CYP 2C19:n metaboloija (esim. *1/*1). Henkilö, jolla on kaksi toimimatonta alleelia, on hidas CYP 2C19:n metaboloija (esim. *2/*2, *2/*3, *3/*3). Noin 2 % valkoihoisista ja 18 % aasialaisista on CYP 2C19:n hitaita metaboloijia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Altistuminen mavakamteenille suureni suunnilleen annoksen mukaisesti annosvälillä 2–48 mg, joten altistuksen odotetaan suurenevan annoksen mukaisesti hitailla CYP 2C19:n metaboloijilla hoitoannoksella 2,5–5 mg ja normaalia hitaammista erittäin nopeisiin CYP 2C19:n metaboloijilla hoitoannoksella 2,5–15 mg.

Erityisryhmät

Farmakokineettisessä populaatiomallinnuksessa mavakamteenin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja iän, sukupuolen, rodun tai etnisyyden perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettinen kerta-annostutkimus tehtiin potilaille, joilla oli lievä (Child-Pughin luokka A) tai keskivaikea (Child-Pughin luokka B) maksan vajaatoiminta. Verrokeilla maksan toiminta oli normaalia. Altistus mavakamteenille (AUC) suureni 3,2-kertaiseksi lievää maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla ja 1,8-kertaiseksi keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaalia. Maksan toiminta ei vaikuttanut C_{max} -arvoon, mikä on yhdenmukaista sen kanssa, ettei imeytymisnopeus ja/tai jakautumistilavuus muuttunut. Mavakamteenia erittyi virtsaan 3 % kaikissa kolmessa tutkittavien ryhmässä. Erillistä

farmakokineettistä tutkimusta ei ole tehty potilaille, joilla maksan vajaatoiminta on vaikea (Child-Pughin luokka C).

Munuaisten vajaatoiminta

Noin 3 % mavakamteeniannoksesta erittyy virtsaan kanta-aineena. Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa eGFR oli pienimmillään 29,5 ml/min/1,73 m², ei todettu korrelaatiota munuaistoiminnan ja altistuksen välillä. Erillistä farmakokineettistä tutkimusta ei ole tehty potilaille, joilla munuaisten vajaatoiminta on vaikea (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toksikologiset löydökset liittyivät yleensä sydämen toiminnan haitalliseen heikentymiseen, mikä on yhdenmukaista terveissä eläimissä ilmenevän ylenmääräisen ensisijaisen farmakologian kanssa. Nämä vaikutukset ilmenivät kliinisesti merkityksellisillä altistuksilla.

Lisääntymistoksisuus ja hedelmällisyys

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä siitä, että mavakamteeni vaikuttaisi millään tutkitulla annoksella uros- tai naarasrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen tai emojen jälkeläisten elinkykyisyyteen ja hedelmällisyyteen. Suurimpien tutkittujen annosten aiheuttama mavakamteenialtistus plasmassa (AUC) jäi kuitenkin pienemmäksi kuin ihmisillä, jotka saavat ihmiselle suositeltua enimmäisannosta (MRHD).

Alkion- ja sikiönkehitys ja kehitys syntymän jälkeen

Mavakamteeni vaikutti haitallisesti rotan ja kanin alkion- ja sikiönkehitykseen. Tiineille rotille organogeneesin aikana suun kautta annettu mavakamteeni pienensi keskimääräistä sikiöpainoa, lisäsi implantaation jälkeisiä menetyksiä ja sikiöiden epämuodostumia (sisäelimissä ja luustossa), kun altistus oli kliinisesti merkityksellistä. Sisäelinten epämuodostumia ilmeni sikiöiden sydämessä, mukaan lukien yksi sydämen täydellinen peilikuvajainti. Luuston epämuodostumat ilmenivät enimmäkseen rintalastan yhteensulautumien tavanomaista suurempana ilmaantuvuutena.

Tiineille kaneille organogeneesin aikana suun kautta annettu mavakamteeni aiheutti sisäelinten ja luuston epämuodostumia. Epämuodostumat ilmenivät esimerkiksi suurissa verisuonissa (keuhkovaltimorungon ja/tai aortankaaren laajentuma), suulakihalkioina ja rintalastan yhteensulautumien tavanomaista suurempana ilmaantuvuutena. Kummallakin eläinlajilla emon altistus (plasman AUC) annoksella, joka ei vaikuta alkion- ja sikiönkehitykseen, oli pienempi kuin ihmisillä, jotka saavat ihmiselle suositeltua enimmäisannosta (MRHD).

Syntymää edeltävää ja sen jälkeistä kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa mavakamteenin anto tiineille rotille tiineyspäivästä 6 imetykseen tai synnytyksen jälkeiseen päivään 20 saakka ei aiheuttanut haittavaikutuksia emoille eikä jälkeläisille, joilla altistus oli päivittäistä jo ennen syntymää (kohdussa) ja imetysaikana. Emon altistus oli pienempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäisannos (MRHD). Ei ole tietoa siitä, erittyykö mavakamteeni eläinten maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Kolloidinen, hydratoitu piidioksidi
Mannitoli (E421)
Hypromelloosi (E464)

Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Kaikki vahvuudet

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

CAMZYOS 2,5 mg kovat kapselit

Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

CAMZYOS 5 mg kovat kapselit

Keltainen rautaoksidi (E172)

CAMZYOS 10 mg kovat kapselit

Punainen rautaoksidi (E172)

CAMZYOS 15 mg kovat kapselit

Musta rautaoksidi (E172)

Painomuste

Musta rautaoksidi (E172)
Sellakka (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Väkevä ammoniakki (E527)
Kaliumhydroksidi (E525)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (polyvinyylikloridi [PVC], polyklooritrifluorieteeni [PCTFE], alumiini), joka sisältää 14 kovaa kapselia.

Pakkauskoot: 14, 28 tai 98 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1716/001-012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. kesäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen CAMZYOS-valmisteen saattamista markkinoille kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista mahdollisista koulutusohjelmaan liittyvistä seikoista.

Koulutusohjelman tavoitteena on kertoa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille CAMZYOS-valmisteen käyttöön liittyvistä merkittävistä riskeistä.

Myyntiluvan haltija huolehtii, että jokaisessa jäsenmaassa, jossa CAMZYOS saatetaan markkinoille, CAMZYOS-valmistetta määräävät terveydenhuollon ammattilaiset saavat käyttöönsä tai itselleen terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun tietopaketin:

- tiedot siitä, mistä viimeisin valmisteyhteenvedo (SmPC) löytyy

- muistilista terveydenhuollon ammattilaiselle
- potilasopas
- potilaskortti.

Muistilista terveydenhuollon ammattilaiselle sisältää seuraavat tiedot:

Ennen hoidon aloittamista

Potilaat, jotka voivat tulla raskaaksi

- Varmista negatiivinen raskaustestin tulos.
- Kouluta CAMZYOS-valmisteseen liittyvästä alkio- ja sikiötoksisuuden riskistä.
- Kerro raskaaksi tulemisen välttämisen ja tehokkaan raskaudenehkäisymenetelmän tarpeellisuudesta CAMZYOS-hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.
- Ohjeista potilasta ottamaan välittömästi yhteyttä sinuun tai johonkin muuhun hoitotiimiin jäseneen, jos hän tulee raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana.

Kaikki potilaat

- Tee sydämen ultraäänitutkimus ja varmista, että potilaan vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) on $\geq 55\%$, ennen hoidon aloittamista.
- Potilaille on tehtävä CYP 2C19:n genotyypitys, jotta voidaan määrittää sopiva CAMZYOS-annos.
- Arvioi CAMZYOS-valmisteen ja muiden lääkkeiden (mukaan lukien resepti- ja itsehoitolääkkeet), rohdosvalmisteiden ja greippimehun mahdolliset yhteisvaikutukset. Yksityiskohtaiset ohjeet annoksen säätämisestä / vasta-aiheista potilaiden CYP 2C19:n fenotyypin perusteella käytettäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä ovat valmisteyhteenvedossa (kohdan 4 taulukko 1 ja taulukko 2).
- Kerro potilaalle CAMZYOS-valmisteseen liittyvästä sydämen vajaatoiminnan riskistä ja että hänen on otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen tai hakeuduttava hoitoon heti, jos hengenahdistus, rintakipu, uupumus, sydämentykytys tai jalkojen turvotus alkaa, ei hellitä tai pahenee.
- Kerro potilaalle CAMZYOS-valmisteen mahdollisista yhteisvaikutuksista muiden valmisteiden kanssa ja ettei hän saa aloittaa eikä lopettaa minkään lääkkeen käyttämistä tai muuttaa käyttämänsä lääkkeen annosta keskustelematta siitä ensin kanssasi.
- Anna potilaalle potilasopas ja kiinnitä huomio oppaassa olevaan potilaskorttiin.

Hoidon aikana jokaisella kliinisellä käynnillä (kuvattu valmisteyhteenvedossa)

Potilaat, jotka voivat tulla raskaaksi

- Muistuta potilaita CAMZYOS-valmisteseen liittyvästä alkio- ja sikiötoksisuuden riskistä.
- Kerro raskaaksi tulemisen välttämisen ja tehokkaan raskaudenehkäisymenetelmän tarpeellisuudesta hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.
- Tarkasta raskaustilanne säännöllisin väliajoin koko hoidon ajan.
- Ohjeista potilasta ottamaan välittömästi yhteyttä sinuun tai johonkin toiseen terveydenhuollon ammattilaiseen, jos hän tulee raskaaksi tai epäilee olevansa raskaana.

Kaikki potilaat

- Varmista sydämen ultraäänitutkimuksella, että LVEF on $\geq 50\%$. Jos LVEF on yhdelläkin käynnillä $< 50\%$, hoito on keskeytettävä vähintään 4 viikon ajaksi ja kunnes LVEF on jälleen $\geq 50\%$.
- Arvioi LVOT:n gradientti Valsalvan kokeella ja säädä annosta valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti.
- Tarkista, näkyykö potilaassa sydämen vajaatoiminnan oireita tai kliinisiä löydöksiä valmisteyhteenvedon kohdissa 4.2 ja 4.4 olevien ohjeiden mukaisesti.
- Arvioi samanaikaiset sairaudet, kuten infektiot tai rytmihäiriöt (esimerkiksi eteisvärinä tai muu hoitamaton takyarytmia).
- Arvioi CAMZYOS-valmisteen ja muiden lääkkeiden (mukaan lukien resepti- ja itsehoitolääkkeet), rohdosvalmisteiden ja greippimehun, joita potilas on äskettäin alkanut ottaa tai aikoo ottaa tai jonka annosta on muutettu, yhteisvaikutukset. Yksityiskohtaiset ohjeet annoksen säätämisestä / vasta-aiheista potilaiden CYP 2C19:n fenotyypin perusteella käytettäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä ovat valmisteyhteenvedossa (kohdan 4 taulukko 1 ja taulukko 2).

- Muistuta potilasta CAMZYOS-valmisteseen liittyvistä riskeistä ja että hänen on otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen tai hakeuduttava hoitoon heti, jos hengenahdistus, rintakipu, uupumus, sydämentykytys tai jalkojen turvotus alkaa, ei hellitä tai pahenee.
- Kerro potilaalle CAMZYOS-valmisteen mahdollisista yhteisvaikutuksista muiden valmisteiden kanssa.
- Kerro potilaalle, mitä tulee tehdä, jos hän ottaa lääkettä liikaa tai jos lääkkeen ottaminen unohtuu tai viivästyy.
- Anna potilaalle tarvittaessa potilasopas ja potilaskortti.

Hoidon jälkeen

Potilaat, jotka voivat tulla raskaaksi

- Kerro potilaille raskaaksi tulemisen välttämisen ja tehokkaan raskaudenehkäisymenetelmän tarpeellisuudesta 6 kuukauden ajan CAMZYOS-hoidon päättymisen jälkeen.

Potilaskortti sisältää seuraavat ydintiedot:

- Potilasohjeet: Pidä tämä potilaskortti aina mukana. Kerro kaikille sinua hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, että käytät CAMZYOS-valmistetta.
- CAMZYOS on tarkoitettu oireisen obstruktiivisen hypertrofisen kardiomyopatian hoitoon. Lisätietoja saat potilasoppaasta, pakkauselosteesta tai <insert local BMS contact>.

Turvallisuustietoa potilaille, jotka voivat tulla raskaaksi (ensimmäiseksi kortissa):

- CAMZYOS saattaa olla haitallinen syntymättömälle lapselle, jos sitä käytetään raskauden aikana.
- CAMZYOS-valmistetta ei saa ottaa, jos olet raskaana tai jos voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta ehkäisymenetelmää.
- Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen annoksesi jälkeen.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, ilmoita siitä heti lääkkeen määränneelle lääkärille tai muulle lääkärille.

Turvallisuustietoa kaikille potilaille:

- Kerro välittömästi lääkkeen määränneelle lääkärille tai muulle lääkärille tai hakeudu hoitoon, jos sinulla on uusia tai pahenevia sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua, uupumusta, sydämentykytyksiä tai jalkojen turvotusta.
- Kerro lääkkeen määränneelle lääkärille tai muulle lääkärille kaikista uusista ja olemassa olevista sairauksista.
- Kerro lääkkeen määränneelle lääkärille, muulle lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle CAMZYOS-hoidostasi, ennen kuin alat käyttää uutta lääkettä (mukaan lukien resepti- ja itsehoitolääkkeet) tai rohdosvalmistetta, sillä jotkin näistä voivat suurentaa CAMZYOS-valmisteen pitoisuutta elimistössäsi ja suurentaa haittavaikutusten (joista jotkin voivat olla vaikeita) todennäköisyyttä. Älä lopeta minkään lääkkeen tai rohdosvalmisteen käyttämistä tai muuta annosta keskustelematta siitä ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, koska muut lääkkeet voivat vaikuttaa siihen, miten CAMZYOS vaikuttaa.

Täytä tämän sivun tiedot tai pyydä CAMZYOS-valmisteen määrännyttä lääkärinä täyttämään nämä tiedot.

Potilaan nimi:

Lääkkeen määrännyt lääkäri:

Vastaanoton puhelinnumero:

Puhelinnumero virka-ajan jälkeen:

Sairaala (tarvittaessa):

Potilasopas sisältää seuraavat ydintiedot:

Irti repäistävällä sivulla luetellaan ensimmäiseksi alkio- ja sikiötoksisuusvaroitukset:

Jos voit tulla raskaaksi, tutustu seuraaviin tietoihin ennen kuin alat käyttää CAMZYOS-valmistetta ja säilytä tämä sivu tulevaa käyttöä varten.

- CAMZYOS-valmistetta ei saa ottaa, jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta ehkäisymenetelmää, koska CAMZYOS saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta.
- Jos voit tulla raskaaksi, sinun on tehtävä raskaustesti, jonka tuloksen on oltava negatiivinen, ennen kuin alat ottaa CAMZYOS-valmistetta.
- Käytä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen CAMZYOS-annoksen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa, mikä ehkäisymenetelmä tai mitkä ehkäisymenetelmät sopivat sinulle parhaiten.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- Kerro heti lääkkeen määränneelle lääkärille tai muulle lääkärille, jos epäilet olevasi raskaana tai tulet raskaaksi CAMZYOS-hoidon aikana. Lääkkeen määrännyt lääkäri tai muu lääkäri keskustelee kanssasi hoitovaihtoehtoista.

Seuraavilla sivuilla:

- Pidä tämä potilaskortti aina mukana ja kerro kaikille sinua hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, että käytät CAMZYOS-valmistetta.
- Lyhyt kuvaus sydämen ultraäänitutkimuksista ja miksi ne ovat tärkeitä.
- CAMZYOS ja sydämen vajaatoiminta
 - Systolisen toimintahäiriön aiheuttama sydämen vajaatoiminta on vakava sairaus, joka voi johtaa kuolemaan.
 - Kerro heti lääkkeen määränneelle lääkärille tai muulle lääkärille tai hakeudu hoitoon, jos sinulla on uusia tai pahenevia sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua, uupumusta, sydämentykytyksiä tai jalkojen turvotusta.
 - Kerro lääkkeen määränneelle lääkärille tai muulle lääkärille kaikista uusista ja olemassa olevista sairauksista, joita sinulla on ennen CAMZYOS-hoidon aloittamista ja hoidon aikana.
- CAMZYOS ja yhteisvaikutukset
 - Jotkin lääkkeet, mukaan lukien itsehoitolääkkeet ja eräät rohdosvalmisteet, voivat vaikuttaa CAMZYOS-valmisteen pitoisuuksiin elimistössä ja suurentaa haittavaikutusten (joista jotkin voivat olla vaikeita) todennäköisyyttä.
 - Kerro lääkkeen määränneelle lääkärille, muulle lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle kaikista käyttämästäsi resepti- ja itsehoitolääkkeistä, ja rohdosvalmisteista, vaikka et ottaisi niitä joka päivä.
 - Älä aloita tai lopeta minkään lääkkeen tai rohdosvalmisteen käyttämistä tai muuta annosta keskustelematta siitä ensin lääkkeen määränneen lääkärin, muun lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.
 - Taulukossa 1 on joitakin esimerkkejä valmisteista, jotka voivat vaikuttaa CAMZYOS-valmisteen määrään elimistössä. Huomaathan, että valmisteet ovat vain esimerkkejä eikä taulukko sisällä kaikkia mahdollisesti tähän kategoriaan kuuluvia lääkkeitä. CAMZYOS-valmisteen pitoisuuteen elimistössä mahdollisesti vaikuttavien valmisteiden (reseptilääke, itsehoitolääke, rohdosvalmiste, greippimehu) käyttöä jaksoittaisesti ei suositella. Tuotteet, jotka luetellaan taulukossa 1. Esimerkkejä tuotteista, jotka voivat vaikuttaa CAMZYOS-valmisteen pitoisuuteen:
 - omepratsoli, esomepratsoli
 - verapamiili, diltiatseemi
 - klaritromysiini, rifampisiini
 - flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli
 - fluoksetiini, fluvoksamiini
 - ritonaviiri, kobisistaatti
 - greippimehu
- Milloin on syytä hakeutua hoitoon
 - Jos sinulla on haittavaikutuksia, kun käytät CAMZYOS-valmistetta, kerro niistä sinua hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia

- haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä potilasoppaassa.
- Kerro heti lääkkeen määränneelle lääkärille tai muulle lääkärille tai hakeudu hoitoon, jos sinulla on uusia tai pahenevia sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua, uupumusta, sydämentykytyksiä tai jalkojen turvotusta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CAMZYOS 2,5 mg kovat kapselit
mavacamten

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 2,5 mg mavakamteenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kovat kapselit

14 kovaa kapselia

28 kovaa kapselia

98 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS**

TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1716/001 (Pakkauskoko: 14 kovaa kapselia)
EU/1/23/1716/002 (Pakkauskoko: 28 kovaa kapselia)
EU/1/23/1716/009 (Pakkauskoko: 98 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CAMZYOS 2,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CAMZYOS 2,5 mg kapselit
mavacamten

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CAMZYOS 5 mg kovat kapselit
mavacamten

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg mavakamteenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kovat kapselit

14 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
98 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS**

TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1716/003 (Pakkauskoko: 14 kovaa kapselia)
EU/1/23/1716/004 (Pakkauskoko: 28 kovaa kapselia)
EU/1/23/1716/010 (Pakkauskoko: 98 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CAMZYOS 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CAMZYOS 5 mg kapselit
mavacamten

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CAMZYOS 10 mg kovat kapselit
mavacamten

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg mavakamteenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kovat kapselit

14 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
98 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS**

TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1716/005 (Pakkauskoko: 14 kovaa kapselia)
EU/1/23/1716/006 (Pakkauskoko: 28 kovaa kapselia)
EU/1/23/1716/011 (Pakkauskoko: 98 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CAMZYOS 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CAMZYOS 10 mg kapselit
mavacamten

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CAMZYOS 15 mg kovat kapselit
mavacamten

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 15 mg mavakamteenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kovat kapselit

14 kovaa kapselia
28 kovaa kapselia
98 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS**

TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1716/007 (Pakkauskoko: 14 kovaa kapselia)
EU/1/23/1716/008 (Pakkauskoko: 28 kovaa kapselia)
EU/1/23/1716/012 (Pakkauskoko: 98 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CAMZYOS 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CAMZYOS 15 mg kapselit
mavacamten

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

CAMZYOS 2,5 mg kovat kapselit

CAMZYOS 5 mg kovat kapselit

CAMZYOS 10 mg kovat kapselit

CAMZYOS 15 mg kovat kapselit

mavakamteeni (mavacamten)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin ja potilasoppaan. Lue se tarkasti ja noudata siinä olevia ohjeita.
- Näytä aina potilaskortti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, kun käyt vastaanotolla tai apteekissa tai jos menet sairaalaan.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CAMZYOS on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CAMZYOS-valmistetta
3. Miten CAMZYOS-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CAMZYOS-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CAMZYOS on ja mihin sitä käytetään

Mitä CAMZYOS on

CAMZYOS-valmisteen vaikuttava aine on mavakamteeni. Mavakamteeni on reversiibeli sydämen myosiiniestäjä, mikä tarkoittaa, että se muuttaa lihasproteiinin, myosiinin, toimintaa sydämen lihassoluissa.

Mihin CAMZYOS-valmistetta käytetään

CAMZYOS-valmistetta käytetään aikuisten obstruktiivisen hypertrofisen kardiomyopatian (oHCM) hoitoon.

Obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia (sydänlihasta paksuntava ja sydäntä ahtauttava sairaus)

Hypertrofinen kardiomyopatia (HCM) on sydänlihassairaus, jossa sydämen vasemman kammion seinämät supistuvat voimakkaammin ja paksuuntuvat normaalista poiketen. Seinämien paksuuntuminen saattaa jäykistää sydäntä ja voi vaikeuttaa (estää) veren virtaamista pois sydäimestä. Ahtauma vaikeuttaa sekä verenvirtausta sydämeen ja sieltä pois, että veren pumppautumista jokaisella sydämenlyönnillä muualle elimistöön. Tätä sydämen paksuuntumisesta johtuvaa ahtaumaa kutsutaan obstruktiiviseksi hypertrofiseksi kardiomyopatiaksi (oHCM). Obstruktiivisen hypertrofisen kardiomyopatian oireisiin kuuluvat rintakipu ja hengenahdistus (erityisesti rasituksessa), väsymys, sydämen rytmihäiriöt, huimaus, pyörtymisen tunne, pyörtyminen sekä turvotus nilkoissa, jalkaterissä,

säärissä, vatsassa ja/tai kaulan suonissa.

Miten CAMZYOS vaikuttaa

CAMZYOS vähentää sydämen liiallista supistumista ja verenvirtauksen ahtaumaa. Näin oireet saattavat lieventyä ja fyysinen suorituskyky parantua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CAMZYOS-valmistetta

Älä ota CAMZYOS-valmistetta

- jos olet allerginen mavakamteenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta ehkäisyä.
- jos otat lääkkeitä, jotka saattavat suurentaa CAMZYOS-valmisteen pitoisuutta veressä, kuten
 - sieninfektioiden hoitoon käytettävät suun kautta otettavat lääkkeet, kuten itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli
 - tietyt bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten klaritromysiini (antibiootti)
 - tietyt HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten kobisistaatti ja ritonaviiri
 - tietyt syöpälääkkeet, kuten seritinibi, idelalisibi ja tukatinibi.

Kysy lääkäriltä, estääkö ottamasi lääke mavakamteenin ottamisen. Ks. kohta Muut lääkevalmisteet ja CAMZYOS.

Varoitukset ja varotoimet

Tavanomaiset tutkimukset

Lääkäri tutkii, miten hyvin sydämesi toimii, tekemällä sydämen ultraäänitutkimuksen (sydämen kuvantamistutkimus) ennen ensimmäistä annosta ja sen jälkeen säännöllisesti CAMZYOS-hoidon aikana. On hyvin tärkeää, että käyt sinulle määrättyissä sydämen ultraäänitutkimuksissa, jotta lääkäri voi seurata CAMZYOS-hoidon vaikutusta sydämeesi. Hoitoannosta voidaan joutua säätämään, jotta saat lääkkeestä paremman hyödyn tai haittavaikutusten pienentämiseksi.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri saattaa tehdä raskaustestin ennen CAMZYOS-hoidon aloittamista.

Lääkäri saattaa arvioida testin avulla, miten tämä lääke hajoaa (metaboloituu) elimistössäsi, sillä tämä tieto voi ohjata CAMZYOS-hoitoasi (ks. kohta 3).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti,

- **jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista CAMZYOS-hoidon aikana:**
 - hengenahdistus ensimmäistä kertaa tai hengenahdistuksen paheneminen,
 - rintakipu,
 - väsymys,
 - sydämentykytykset (syke on voimakas ja nopea tai epäsäännöllinen) tai
 - jalkojen turvotus.

Nämä voivat olla oireita ja löydöksiä systolisesta toimintahäiriöstä, jossa sydän ei jaksaa pumpata verta riittävän voimakkaasti. Tila voi olla hengenvaarallinen ja johtaa sydämen vajaatoimintaan.

- **jos sinulle kehittyy** vakava infektio tai rytmihäiriö (sydämenlyönnit ovat epäsäännöllisiä), koska nämä saattavat suurentaa sydämen vajaatoiminnan vaaraa.

Vointisi mukaan lääkäri voi joutua tekemään sydämen toimintaa selvittäviä lisätutkimuksia, keskeyttämään hoidon tai muuttamaan annosta.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

CAMZYOS saattaa olla haitallinen syntymättömälle lapselle, jos sitä käytetään raskauden aikana. Ennen CAMZYOS-hoidon aloittamista lääkäri kertoo sinulle riskeistä ja pyytää sinua tekemään raskaustestin, jotta voidaan varmistaa, ettet ole raskaana. Saat lääkäriltä kortin, jossa on selitetty, miksi et saa tulla raskaaksi CAMZYOS-hoidon aikana. Siinä on myös selitetty, miten voit välttää raskaaksi tulemistä sinä aikana, kun käytät CAMZYOS-valmistetta. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä

hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta Raskaus ja imetys). Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi CAMZYOS-hoidon aikana. Lääkäri keskeyttää CAMZYOS-hoidon (ks. Jos lopetat CAMZYOS-valmisteen oton kohdassa 3).

Lapset ja nuoret

Älä anna CAMZYOS-valmistetta lapsille (alle 18-vuotiaille), koska sen turvallisuutta ja tehoa lapsille ja nuorille ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja CAMZYOS

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Muista lääkkeistä on kerrottava, koska ne saattavat vaikuttaa CAMZYOS-valmisteen toimintaan.

Jotkin lääkkeet voivat suurentaa CAMZYOS-valmisteen määrää elimistössä, jolloin voit todennäköisemmin saada haittavaikutuksia, jotka voivat olla vaikeita. Toiset lääkkeet voivat pienentää CAMZYOS-valmisteen määrää elimistössä, jolloin valmisteen hyödylliset vaikutukset heikkenevät. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin otat CAMZYOS-valmistetta erityisesti, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut jotakin seuraavassa lueteltua lääkettä tai jos olet muuttanut ottamasi lääkkeen annosta:

- jotkin mahahapon erityistä vähentävät lääkkeet (simetidiini, omepratsoli, esomepratsoli ja pantopratsoli)
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit (kuten klaritromysiini ja erytromysiini)
- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten itrakonatsoli, flukonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli)
- masennuslääkkeet (kuten fluoksetiini, fluvoksamiini ja sitalopraami)
- HIV-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten ritonaviiri, kobisistaatti ja efavirentsi)
- rifampisiini (bakteeri-infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon käytettävä antibiootti)
- apalutamidi, entsalutamidi, mitotaani, seritinibi, idelalisibi, ribosiklibi ja tukatinibi (eräiden syöpien hoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- kouristuskohautusten tai epilepsian hoidossa käytettävät lääkkeet (kuten karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali ja primidoni)
- mäkikuisma (rohdosvalmiste masennuksen oireiden lievittämiseen)
- sydänlääkkeet (kuten beetasalpaajat ja kalsiuminestäjät, esimerkiksi verapamiili ja diltiatseemi)
- lääkkeet, jotka auttavat sydäntä kestämään poikkeavaa toimintaa (kuten natriumkanavan salpaajat, esimerkiksi disopyramidi)
- tiklopidiini (sydänkohtauksen ja aivohalvauksen ehkäisyyn käytettävä lääke)
- letermoviiri (sytomegalovirusinfektioiden hoitoon käytettävä lääke)
- noretisteroni (erilaisten kuukautishäiriöiden hoitoon käytettävä lääke)
- prednisoni (steroidi).

Jos otat tai olet ottanut edellä mainittuja lääkkeitä tai muuttanut niiden annosta, lääkärin on seurattava tilaasi tarkasti ja mahdollisesti muutettava CAMZYOS-valmisteen annostasi tai harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Ellet ole varma, onko käytössäsi jokin edellä luetelluista lääkkeistä, varmista asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, ennen kuin otat CAMZYOS-valmistetta. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, ennen kuin lopetat lääkkeen käytön, muutat annosta tai alat käyttää uutta lääkettä.

Älä ota edellä mainittuja lääkkeitä satunnaisesti tai silloin tällöin (epäsäännöllisesti), koska ne saattavat muuttaa CAMZYOS-valmisteen määrää elimistössäsi.

CAMZYOS ruuan ja juoman kanssa

Noudata CAMZYOS-hoidon aikana varovaisuutta greippimehun juomisen suhteen, koska greippimehu saattaa muuttaa CAMZYOS-valmisteen pitoisuutta elimistössä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy

lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Älä ota CAMZYOS-valmistetta raskausaikana, raskaaksituloa edeltävien 6 kuukauden aikana tai jos voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta ehkäisyä. CAMZYOS saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi. Jos voit tulla raskaaksi, lääkäri kertoo sinulle tästä riskistä ja tarkistaa oletko raskaana ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Saat lääkäriltä kortin, jossa on selitetty, miksi et saa tulla raskaaksi CAMZYOS-hoidon aikana. Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista CAMZYOS-hoidon aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö CAMZYOS rintamaitoon. Älä imetä CAMZYOS-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Mavakamteenilla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos sinulla esiintyy huimausta tämän lääkkeen ottamisen aikana, älä kuljeta ajoneuvoa tai pyöräile äläkä käytä mitään työkaluja tai koneita.

CAMZYOS sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten CAMZYOS-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Kuinka paljonko CAMZYOS-valmistetta otetaan

Suositeltu aloitusannos on 2,5 mg tai 5 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Lääkäri saattaa arvioida testin avulla, miten tämä lääke hajooa (metaboloituu) elimistössäsi. Tulos saattaa ohjata CAMZYOS-hoitoasi. Lääkäri saattaa määrätä tavanomaista pienemmän aloitusannoksen myös silloin, jos sinulla on maksavaivoja.

Lääkäri seuraa sydämen toimintaa CAMZYOS-hoidon aikana sydämen ultraäänitutkimuksilla. Tulosten perusteella lääkäri saattaa muuttaa annostasi (suurentaa tai pienentää sitä tai keskeyttää hoidon tilapäisesti).

Lääkäri määrää CAMZYOS-annoksen suuruuden.

Lääkäri määrää vuorokauden kerta-annokseksi 2,5 mg, 5 mg, 10 mg tai 15 mg. Enimmäisannos on 15 mg kerran vuorokaudessa.

Ota CAMZYOS aina lääkärin määräämällä tavalla.

Ensimmäinen sydämen ultraäänitutkimus on ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen seurantakäynneillä 4, 8 ja 12 viikon kuluttua. Sydämen ultraäänitutkimuksella arvioidaan vastettasi CAMZYOS-hoitoon. Tämän jälkeen sydämen ultraäänitutkimus tehdään tavanomaisesti 3 kuukauden tai 6 kuukauden välein. Jos lääkäri jossain vaiheessa muuttaa CAMZYOS-annosta, sinulle tehdään sydämen ultraäänitutkimus 4 viikon kuluttua annoksen muuttamisesta. Tutkimuksella varmistetaan, että annos on sinulle hyödyllinen.

Lääkkeen ottaminen

- Nielaise kapseli kokonaisena vesilasillisen kanssa joka päivä suunnilleen samaan aikaan.
- Voit ottaa lääkkeen joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jos otat enemmän CAMZYOS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat useamman kapselin kuin sinulle on määrätty, ota yhteyttä lääkäriin tai mene suoraan sairaalaan, jos olet ottanut 3–5 kertaa suositeltua suuremman annoksen. Jos mahdollista, ota mukaasi

lääkepakkaukseen ja tämä pakkausseloste.

Jos unohdat ottaa CAMZYOS-valmistetta

Jos unohdat ottaa CAMZYOS-valmisteen tavanomaiseen aikaan, ota annos heti, kun muistat asian, saman vuorokauden aikana. Ota seuraava annos seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kapselin.

Jos lopetat CAMZYOS-valmisteen otton

Älä lopeta CAMZYOS-valmisteen ottamista muutoin kuin lääkärin kehotuksesta. Jos haluat lopettaa CAMZYOS-valmisteen ottamisen, kerro siitä lääkärille ja keskustele hänen kanssaan parhaasta tavasta lopettaa hoito.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista CAMZYOS-hoidon aikana:

- hengenahdistus ensimmäistä kertaa tai hengenahdistuksen paheneminen, rintakipu, väsymys, sydämentykytykset (sydän lyö voimakkaasti ja nopeasti tai epäsäännöllisesti) tai jalkojen turvotus. Nämä voivat olla oireita ja löydöksiä sydämen toimintahäiriöstä (sydän ei jaksa pumpata verta riittävän voimakkaasti), joka voi johtaa sydämen vajaatoimintaan ja olla henkeä uhkaava. (*Yleinen haittavaikutus*)

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- huimaus
- hengitysvaikeus

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- pyörtyminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CAMZYOS-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CAMZYOS sisältää

- Vaikuttava aine on mavakamteeni. Yksi kova kapseli sisältää 2,5 mg, 5 mg, 10 mg tai 15 mg mavakamteenia.
- Muut aineet ovat
 - kapselin sisältö: kolloidinen, hydratoitu piidioksidi; mannitoli (E421); hypromelloosi (E464); kroskarmelloosinatrium (E468, ks. kohta 2 CAMZYOS sisältää natriumia); magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori:
 - CAMZYOS 2,5 mg kovat kapselit*
liivate, titaanidioksidi (E171), musta rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172)
 - CAMZYOS 5 mg kovat kapselit*
liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172)
 - CAMZYOS 10 mg kovat kapselit*
liivate, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172)
 - CAMZYOS 15 mg kovat kapselit*
liivate, titaanidioksidi (E171), musta rautaoksidi (E172)
 - painomuste: musta rautaoksidi (E172), sellakka (E904), propyleeniglykoli (E1520), väkevä ammoniakki (E527), kaliumhydroksidi (E525).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- CAMZYOS 2,5 mg kovat kapselit (kapselit), pituus noin 18,0 mm. Vaaleanliila läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla merkintä ”2.5 mg”, ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, johon on painettu mustalla merkintä ”Mava”.
- CAMZYOS 5 mg kovat kapselit (kapselit), pituus noin 18,0 mm. Keltainen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla merkintä ”5 mg”, ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, johon on painettu mustalla merkintä ”Mava”.
- CAMZYOS 10 mg kovat kapselit (kapselit), pituus noin 18,0 mm. Vaaleanpunainen läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla merkintä ”10 mg”, ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, johon on painettu mustalla merkintä ”Mava”.
- CAMZYOS 15 mg kovat kapselit (kapselit), pituus noin 18,0 mm. Harmaa läpinäkymätön kansiosa, johon on painettu mustalla merkintä ”15 mg”, ja valkoinen läpinäkymätön runko-osa, johon on painettu mustalla merkintä ”Mava”.

Kovat kapselit on pakattu 14 kapselin läpipainopakkaukseen, jossa on alumiinifolio.

Yksi pakkaus sisältää joko 14, 28 tai 98 kovaa kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.