

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

CAMZYOS 2,5 mg tvrde kapsule
CAMZYOS 5 mg tvrde kapsule
CAMZYOS 10 mg tvrde kapsule
CAMZYOS 15 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CAMZYOS 2,5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 2,5 mg mavakamtena (mavacamten).

CAMZYOS 5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg mavakamtena (mavacamten).

CAMZYOS 10 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg mavakamtena (mavacamten).

CAMZYOS 15 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 15 mg mavakamtena (mavacamten).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

CAMZYOS 2,5 mg tvrde kapsule

Svijetlozljuta neprozirna kapica na kojoj je crnom bojom otisnuto „2,5 mg“ i bijelo neprozirno tijelo na kojemu je crnom bojom otisnuto „Mava“, oboje u radijalnom smjeru. Veličina kapsule: duljine približno 18,0 mm.

CAMZYOS 5 mg tvrde kapsule

Žuta neprozirna kapica na kojoj je crnom bojom otisnuto „5 mg“ i bijelo neprozirno tijelo na kojemu je crnom bojom otisnuto „Mava“, oboje u radijalnom smjeru. Veličina kapsule: duljine približno 18,0 mm.

CAMZYOS 10 mg tvrde kapsule

Ružičasta neprozirna kapica na kojoj je crnom bojom otisnuto „10 mg“ i bijelo neprozirno tijelo na kojemu je crnom bojom otisnuto „Mava“, oboje u radijalnom smjeru. Veličina kapsule: duljine približno 18,0 mm.

CAMZYOS 15 mg tvrde kapsule

Siva neprozirna kapica na kojoj je crnom bojom otisnuto „15 mg“ i bijelo neprozirno tijelo na kojemu je crnom bojom otisnuto „Mava“, oboje u radijalnom smjeru. Veličina kapsule: duljine približno 18,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek CAMZYOS indiciran je za liječenje simptomatske (klasa II-III prema New York Heart Association, NYHA) opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije (engl. *obstructive hypertrophic cardiomyopathy*, oHCM) u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u zbrinjavanju bolesnika s kardiomiopatijom.

Prije započinjanja liječenja potrebno je procijeniti ejijsku frakciju lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) bolesnika primjenom ehokardiografije (vidjeti dio 4.4). Ako je LVEF < 55 %, liječenje se ne smije započinjati.

Žene u reproduktivnoj dobi prije početka liječenja moraju imati negativan test na trudnoću (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Potrebno je odrediti genotip bolesnika za citokrom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) da bi se odredila odgovarajuća doza mavakamtena. Bolesnici s fenotipom sporog metabolizatora CYP2C19 mogu biti izloženi povišenim vrijednostima mavakamtena (do 3 puta), što može dovesti do povećanog rizika od sistoličke disfunkcije u usporedbi s normalnim metabolizatorima (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Ako se liječenje započne prije određivanja fenotipa CYP2C19, bolesnici moraju slijediti upute namijenjene sporim metabolizatorima (vidjeti sliku 1 i tablicu 1) sve do određivanja fenotipa CYP2C19.

Doziranje

Raspon doza je od 2,5 mg do 15 mg (i to 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ili 15 mg). Bioekvivalencija različitih jačina nije provjerena ispitivanjem bioekvivalencije u ljudi te je zbog toga uzimanje više kapsula radi postizanja propisane doze zabranjeno te treba uzimati jednu kapsulu odgovarajuće doze.

Fenotip sporog metabolizatora CYP2C19

Preporučena je početna doza 2,5 mg peroralno jedanput na dan. Maksimalna je doza 5 mg jedanput na dan. Potrebno je procijeniti rani klinički odgovor bolesnika mjerenjem gradijenta protoka kroz izlazni trakt lijeve klijetke (engl. *ventricular outflow tract*, LVOT) pomoću Valsalvinog manevra 4 i 8 tjedana nakon početka liječenja (vidjeti sliku 1).

Fenotip srednjeg, normalnog, brzog i ultrabrzog metabolizatora CYP2C19

Preporučena je početna doza 5 mg peroralno jedanput na dan. Maksimalna je doza 15 mg jedanput na dan. Potrebno je procijeniti rani klinički odgovor bolesnika mjerenjem gradijenta LVOT-a Valsalvinim manevrom 4 i 8 tjedana nakon početka liječenja (vidjeti sliku 2).

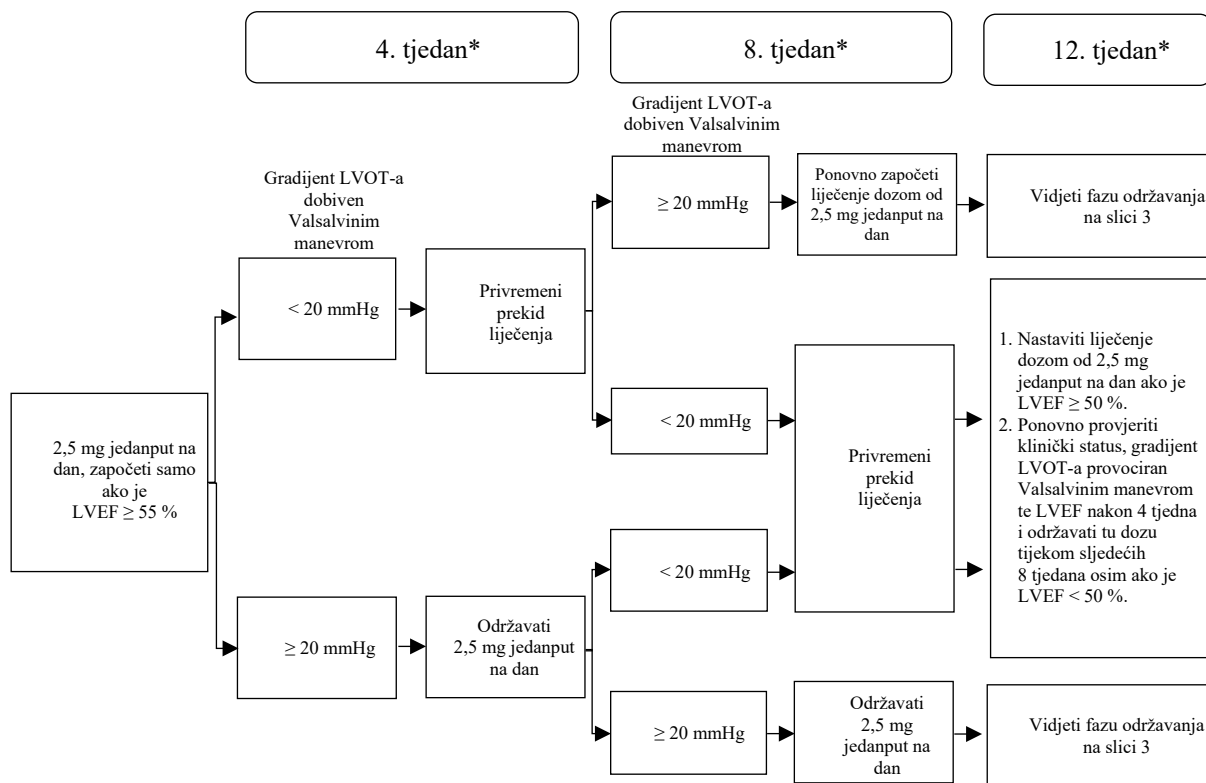
Nakon postizanja individualizirane doze održavanja bolesnike valja procjenjivati svakih 12 tjedana (vidjeti sliku 3). Ako je tijekom bilo kojeg pregleda LVEF bolesnika < 50 %, liječenje treba prekinuti na 4 tjedna te do povratka vrijednosti LVEF na ≥ 50 % (vidjeti sliku 4).

U bolesnika koji dožive interkurentnu bolest poput ozbiljne infekcije ili aritmije (uključujući atrijsku fibrilaciju ili drugu nekontroliranu tahiaritmiju) koje mogu utjecati na sistoličku funkciju, preporučuje

se procjena LVEF-a te se ne preporučuju povećanja doze dok interkurentna bolest ne prođe (vidjeti dio 4.4).

Treba razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji nisu pokazali odgovor (npr. nema poboljšanja simptoma, kvalitete života, sposobnosti vježbanja, gradijenta LVOT-a) nakon 4 – 6 mjeseci primjene maksimalne podnošljive doze.

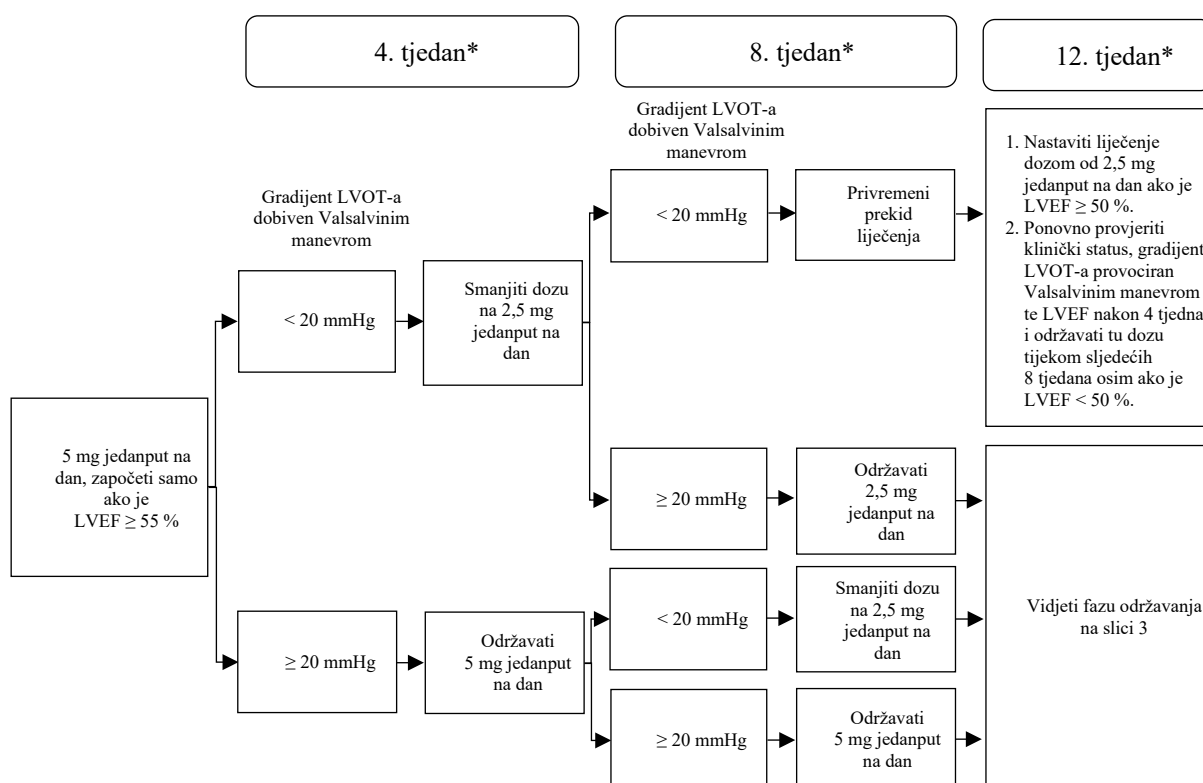
Slika 1: Započinjanje liječenja bolesnika s fenotipom sporog metabolizatora CYP2C19



* Prekinuti liječenje ako je LVEF < 50 % tijekom bilo kojeg pregleda; ponovno započeti liječenje nakon 4 tjedna ako je LVEF ≥ 50% (vidjeti sliku 4).

LVEF = ejezionijska frakcija lijeve klijetke; LVOT = izlazni trakt lijeve klijetke

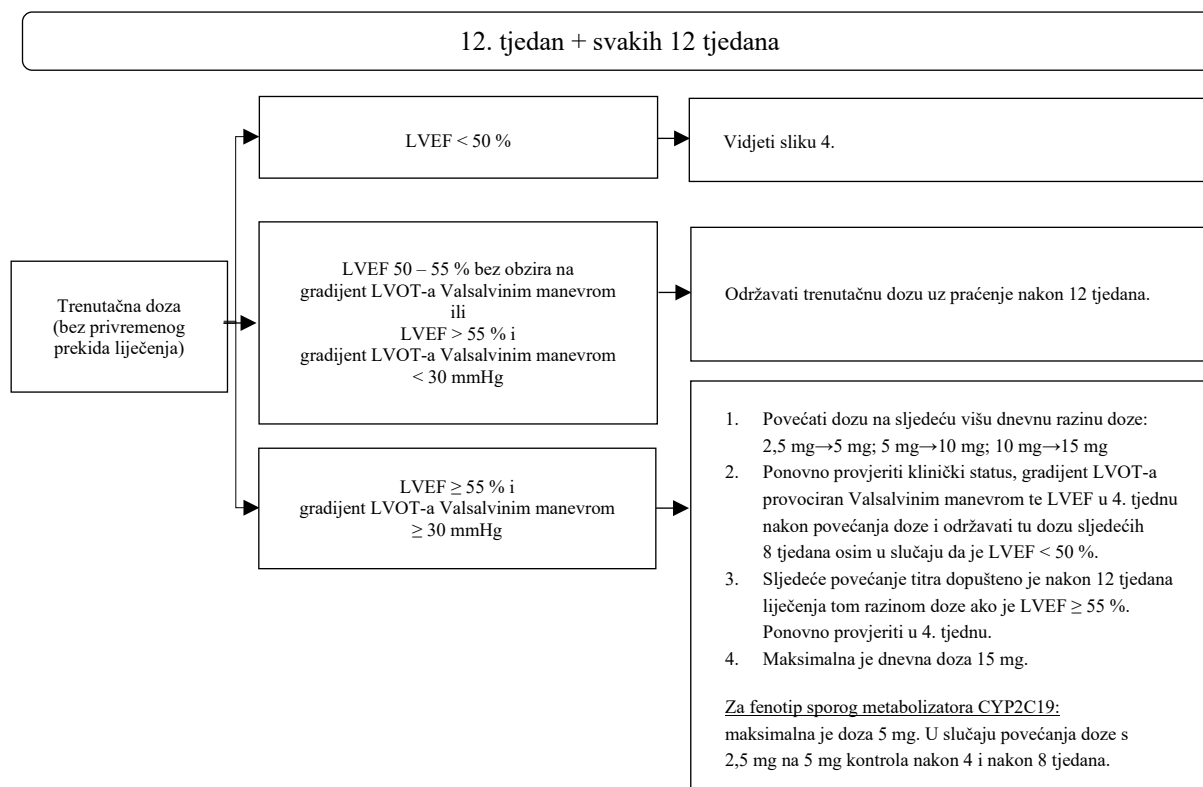
Slika 2: Započinjanje liječenja bolesnika s fenotipom srednjeg, normalnog, brzog i ultrabrzog metabolizatora CYP2C19



* Prekinuti liječenje ako je LVEF < 50 % tijekom bilo kojeg pregleda; ponovno započeti liječenje nakon 4 tjedna ako je LVEF ≥ 50% (vidjeti sliku 4).

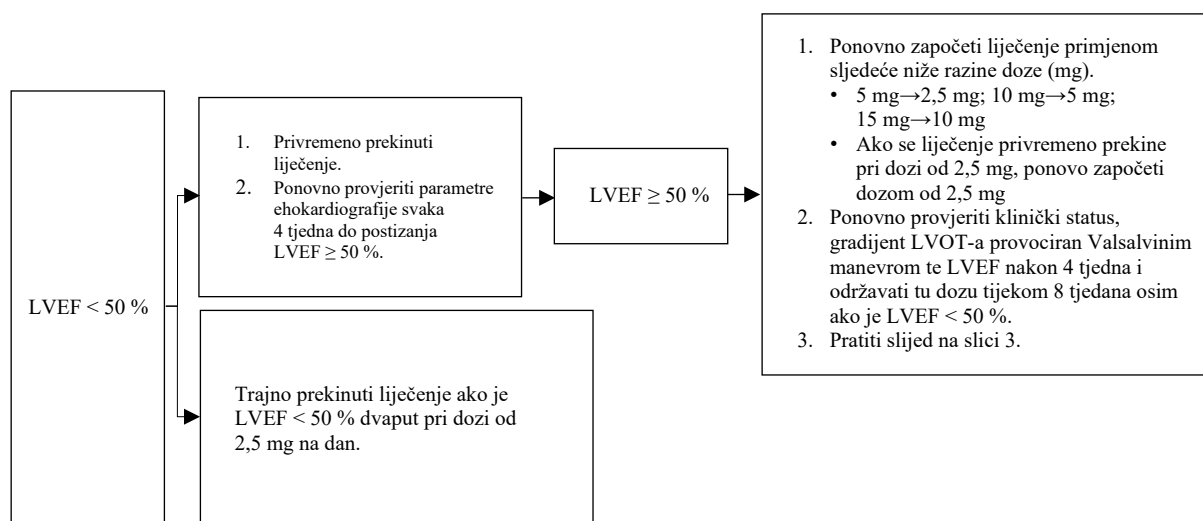
LVEF = ejijska frakcija lijeve klijetke; LVOT = izlazni trakt lijeve klijetke

Slika 3: Faza održavanja



LVEF = ejijska frakcija lijeve klijetke; LVOT = izlazni trakt lijeve klijetke

Slika 4: Privremeno prekinuti liječenje pri bilo kojoj kliničkoj posjeti ako je LVEF < 50 %



LVEF = ejekcijska frakcija lijeve klijetke; LVOT = izlazni trakt lijeve klijetke

Prilagodba doze pri istodobnoj primjeni drugih lijekova

Za istodobno liječenje inhibitorom ili induktorom CYP2C19 ili CYP3A4, slijediti korake prikazane u tablici 1 (vidjeti i dio 4.5).

Tablica 1: Prilagodba doze mavakamtena pri istodobnoj primjeni drugih lijekova

Lijek koji se istodobno primjenjuje	Fenotip sporog metabolizatora CYP2C19*	Fenotip srednjeg, normalnog, brzog i ultrabrzog metabolizatora CYP2C19
Inhibitori		
Kombinirana primjena snažnog inhibitora CYP2C19 i snažnog inhibitora CYP3A4	Kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).	Kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).
Snažan inhibitor CYP2C19	Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.5). Ako fenotip CYP2C19 još nije određen: Nije potrebna prilagodba početne doze od 2,5 mg. Dozu treba smanjiti s 5 mg na 2,5 mg ili privremeno prekinuti liječenje ako se primjenjuje doza od 2,5 mg (vidjeti dio 4.5).	Započeti liječenje mavakamtenom u dozi od 2,5 mg. Dozu treba smanjiti s 15 mg na 5 mg i s 10 mg i 5 mg na 2,5 mg ili privremeno prekinuti liječenje ako se primjenjuje doza od 2,5 mg (vidjeti dio 4.5).
Snažan inhibitor CYP3A4	Kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).	Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.5).

Lijek koji se istodobno primjenjuje	Fenotip sporog metabolizatora CYP2C19*	Fenotip srednjeg, normalnog, brzog i ultrabrzog metabolizatora CYP2C19
Umjeren inhibitor CYP2C19	Nije potrebna prilagodba doze. Ako fenotip CYP2C19 još nije određen: Nije potrebna prilagodba početne doze od 2,5 mg. Dozu treba smanjiti s 5 mg na 2,5 mg ili privremeno prekinuti liječenje ako se primjenjuje doza od 2,5 mg (vidjeti dio 4.5).	Nije potrebna prilagodba početne doze od 5 mg. Dozu treba smanjiti za jednu razinu ili privremeno prekinuti liječenje ako se primjenjuje doza od 2,5 mg (vidjeti dio 4.5).
Umjeren ili slab inhibitor CYP3A4	Nije potrebna prilagodba početne doze od 2,5 mg. Ako bolesnik prima dozu od 5 mg mavakamtena, dozu treba smanjiti na 2,5 mg (vidjeti dio 4.5).	Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.5).
Induktori		
Prekidanje liječenja snažnim induktorom CYP2C19 i snažnim induktorom CYP3A4 ili smanjenje doze takvog induktora	Dozu treba smanjiti s 5 mg na 2,5 mg ili privremeno prekinuti liječenje ako se primjenjuje doza od 2,5 mg (vidjeti dio 4.5).	Pri prekidanju liječenja snažnim induktorom ili smanjenju doze takvog induktora za vrijeme liječenja mavakamtenom, dozu mavakamtena treba smanjiti za jednu razinu ako se primjenjuje doza od 5 mg ili više (vidjeti dio 4.5). Nije potrebna prilagodba doze ako se primjenjuje doza od 2,5 mg.
Prekidanje liječenja umjerenim ili slabim induktorom CYP3A4 ili smanjenje doze takvog induktora	Smanjiti dozu mavakamtena na 2,5 mg ili privremeno prekinuti liječenje ako se primjenjuje doza od 2,5 mg (vidjeti dio 4.5).	Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.5).

* obuhvaća bolesnike u kojih fenotip CYP2C19 još nije određen.

Propuštene ili prekasno primijenjene doze

Ako se propusti uzeti doza, treba je uzeti što je prije moguće, a sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme sljedeći dan. Dvije doze ne smiju se uzeti isti dan.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba standardne doze ni titracijske sheme u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] 60-89 ml/min/1,73m²) i umjerenim (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba standardne doze ni titracijske sheme. Preporuka za doziranje za bolesnike s teškim (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega ne može se dati jer mavakamten nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Početna doza mavakamtena treba biti 2,5 mg u svih bolesnika s blagim (Child-Pugh klasa A) do umjerenim (Child-Pugh klasa B) oštećenjem funkcije jetre jer će se izloženost mavakamtenu vjerojatno povećati (vidjeti dio 5.2). Preporuka za doziranje za bolesnike s teškim (Child-Pugh klasa C) oštećenjem funkcije jetre ne može se dati jer mavakamten nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost mavakamtena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Mavakamten se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina zbog mogućih sigurnosnih razloga.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Terapiju treba uzimati jedanput na dan s obrocima ili bez obroka, uvijek u približno isto doba dana. Za propisanu dozu uzeti samo jednu kapsulu. Kapsule treba progutati cijele s vodom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4 u bolesnika s fenotipom sporog metabolizatora CYP2C19 i bolesnika s neodređenim fenotipom CYP2C19 (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).
- Istodobno liječenje kombinacijom snažnog inhibitora CYP2C19 i snažnog inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sistolická disfunkcija definirana kao simptomatski LVEF < 50 %

Mavakamten snižava LVEF i može doći do zatajivanja srca zbog sistoličke disfunkcije, što se definira kao simptomatski LVEF < 50 %. Bolesnici u kojih se pojavi ozbiljna interkurentna bolest poput infekcije ili aritmije (uključujući atrijsku fibrilaciju ili drugu nekontroliranu tahiaritmiju) ili bolesnici koji su u postupku većeg kirurškog zahvata na srcu mogu biti izloženi većem riziku od sistoličke disfunkcije i progresije do zatajenja srca (vidjeti dio 4.8). Nova dispneja ili pogoršanje dispneje, bol u prsnoj koži, umor, palpitacije, edem noge ili povišenje N-terminalnog prohormona B-tipa natrijetskog peptida (engl. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) mogu biti znakovi i simptomi sistoličke disfunkcije te u slučaju njihove pojave treba provjeriti srčanu funkciju. Prije početka liječenja potrebno je izmjeriti LVEF te ga pažljivo pratiti nakon toga. Kako bi se zajamčilo da LVEF ostane $\geq 50\%$, možda će biti potrebno privremeno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Rizik od zatajivanja srca ili gubitak odgovora na mavakamten zbog interakcija

Mavakamten se primarno metabolizira putem enzima CYP2C19 i u manjoj mjeri putem CYP3A4 te većinom putem CYP3A4 u sporih metabolizatora CYP2C19, što može dovesti do sljedećih interakcija (vidjeti dio 4.5):

- Početak liječenja snažnim ili umjerenim inhibitorom CYP3A4 ili bilo kojim inhibitorom CYP2C19 odnosno povećanje doze takvih inhibitora može povećati rizik od zatajivanja srca zbog sistoličke disfunkcije.
- Prekid liječenja bilo kojim inhibitorom CYP3A4 ili CYP2C19 odnosno smanjenje doze takvih inhibitora može dovesti do gubitka terapijskog odgovora na mavakamten.
- Početak liječenja snažnim induktorom CYP3A4 ili snažnim induktorom CYP2C19 može dovesti do gubitka terapijskog odgovora na mavakamten.
- Prekid liječenja snažnim induktorom CYP3A4 ili snažnim induktorom CYP2C19 može povećati rizik od zatajivanja srca zbog sistoličke disfunkcije.

Prije i tijekom liječenja mavakamtenom valja imati na umu potencijalne interakcije, uključujući one s lijekovima koji se ne izdaju na recept (primjerice omeprazol ili esomeprazol).

- Istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP3A4 kotraindicirano je za bolesnike s fenotipom sporog metabolizatora CYP2C19 i one s neodređenim fenotipom metabolizatora CYP2C19 (vidjeti dio 4.3).
- Kontraindicirano je istodobno liječenje kombinacijom snažnog inhibitora CYP2C19 i snažnog inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.3).
- Prilagodba doze mavakamtena i/ili pažljivo praćenje možda će biti potrebni u bolesnika koji započinju ili prekidaju istodobno liječenje odnosno mijenjaju dozu sljedećih lijekova: inhibitori ili induktori CYP2C19 ili CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5). Intermitentna primjena tih lijekova ne preporučuje se (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena negativnih inotropa

Sigurnost istodobne primjene mavakamtena i dizopiramida ili primjena mavakamtena u bolesnika koji uzimaju beta blokatore u kombinaciji s verapamilom ili diltiazemom nije ustanovljena. Stoga je potrebno pažljivo nadzirati bolesnike koji istodobno uzimaju te lijekove (vidjeti dio 4.5).

Embriofetalna toksičnost

Na temelju ispitivanja na životinjama sumnja se da mavakamten uzrokuje embriofetalnu toksičnost ako se daje trudnici (vidjeti dio 5.3). Zbog rizika po fetus lijek CAMZYOS je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Žene u reproduktivnoj dobi moraju biti prije početka liječenja upoznate s tim rizikom po fetus, moraju imati negativan test na trudnoću te moraju rabiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Ako se započne liječenje novim negativnim inotropom ili ako se doza negativnog inotropa poveća u bolesnika koji prima mavakamten, potrebno je omogućiti strog medicinski nadzor s praćenjem vrijednosti LVEF-a do postizanja stabilnih doza i kliničkog odgovora (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Učinak drugih lijekova na mavakamten

U srednjih, normalnih, brzih i ultrabrzih metabolizatora CYP2C19 mavakamten se primarno metabolizira putem enzima CYP2C19 te u manjoj mjeri CYP3A4. U sporih metabolizatora CYP2C19 metaboliziranje se većim dijelom vrši putem CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Inhibitori/induktori CYP2C19 i inhibitori/induktori CYP3A4 zbog toga mogu utjecati na klirens mavakamtena i povećati/smanjiti koncentraciju mavakamtena u plazmi, što ovisi o fenotipu CYP2C19.

Sva klinička ispitivanja interakcija među lijekovima uglavnom su uključivala normalne metabolizatore CYP2C19, a procjene interakcija među lijekovima nisu obuhvaćale spore metabolizatore CYP2C19; stoga učinak istodobne primjene inhibitora CYP2C19 i CYP3A4 i mavakamtena u sporih metabolizatora CYP2C19 nije potpuno jasan.

Preporuke za prilagodbu doze i/ili dodatno praćenje bolesnika koji započinju ili prekidaju istodobno liječenje lijekovima koji su inhibitori CYP2C19 ili CYP3A4 odnosno induktori CYP2C19 ili CYP3A4 ili mijenjaju doze tih lijekova navedene su u tablici 2.

Snažni inhibitori CYP2C19 plus snažni inhibitori CYP3A4

Kontraindicirana je istodobna primjena mavakamtena s kombinacijom snažnog inhibitora CYP2C19 i snažnog inhibitora CYP3A4 (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori CYP2C19

Učinak umjerenog i snažnog inhibitora CYP2C19 na farmakokinetiku mavakamtena nije ispitan u kliničkom ispitivanju interakcija među lijekovima. Učinak snažnog inhibitora CYP2C19 (npr. tiklopidin) bit će sličan učinku statusa sporog metabolizatora CYP2C19 (vidjeti tablicu 1). Istodobna primjena mavakamtena sa slabim inhibitorom CYP2C19 (omeprazolom) rezultirala je povećanjem AUC_{inf} mavakamtena za 48 % bez utjecaja na C_{max} u normalnih metabolizatora CYP2C19.

Intermitentna primjena inhibitora CYP2C19 (poput omeprazola ili esomeprazola) ne preporučuje se (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena mavakamtena sa snažnim inhibitorom CYP3A4 (itakonazolom) u normalnih metabolizatora CYP2C19 rezultirala je povećanjem koncentracije mavakamtena u plazmi za do 59 % odnosno 40 % u AUC_{0-24} i C_{max} .

Istodobna primjena mavakamtena s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (verapamilom) u normalnih metabolizatora CYP2C19 rezultirala je povećanjem koncentracije mavakamtena u plazmi od 16 % za AUC_{inf} i 52 % za C_{max} . Promjena se nije smatrala klinički značajnom.

Induktori CYP2C19 i CYP3A4

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija kojima bi se istražio učinak istodobne primjene s jakim induktorom CYP3A4 i CYP2C19. Očekuje se da će istodobna primjena mavakamtena sa snažnim induktorom CYP2C19 i CYP3A4 (rifampicin) značajno utjecati na farmakokinetiku mavakamtena te dovesti do smanjene djelotvornosti te se stoga istodobna primjena mavakamtena sa snažnim induktorima CYP2C19 i CYP3A4 ne preporučuje. Ako prekidate istodobno liječenje jakim induktorom CYP2C19 ili CYP3A4, treba povećati broj kliničkih procjena i smanjiti dozu mavakamtena (vidjeti dio 4.2).

Tablica 2: Prilagodba doze/praćenje mavakamtena pri istodobnoj primjeni drugih lijekova

Lijek koji se istodobno primjenjuje	Fenotip sporog metabolizatora CYP2C19*	Fenotip srednjeg, normalnog, brzog i ultrabrzog metabolizatora CYP2C19
Inhibitori		
Kombinirana primjena snažnog inhibitora CYP2C19 i snažnog inhibitora CYP3A4	Kontraindicirano (vidjeti dio 4.3)	Kontraindicirano (vidjeti dio 4.3)
Snažan inhibitor CYP2C19 (npr. tiklopidin, flukonazol, fluvoksamin)	Nije potrebna prilagodba doze. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije (vidjeti dio 4.2). Ako fenotip CYP2C19 još nije određen: Nije potrebna prilagodba početne doze od 2,5 mg. Dozu treba smanjiti s 5 mg na 2,5 mg ili privremeno prekinuti liječenje ako se primjenjuje doza od 2,5 mg. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije (vidjeti dio 4.2).	Započeti liječenje mavakamtenom u dozi od 2,5 mg. Dozu treba smanjiti s 15 mg na 5 mg i s 10 mg i 5 mg na 2,5 mg ili privremeno prekinuti liječenje ako se primjenjuje doza od 2,5 mg. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije (vidjeti dio 4.2).

Lijek koji se istodobno primjenjuje	Fenotip sporog metabolizatora CYP2C19*	Fenotip srednjeg, normalnog, brzog i ultrabrzog metabolizatora CYP2C19
Snažan inhibitor CYP3A4 (npr. klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, ritonavir, kobicistat, ceritinib, idelalisib, tucatinib)	Kontraindicirano (vidjeti dio 4.3)	Nije potrebna prilagodba doze. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije (vidjeti dio 4.2).
Umjeren inhibitor CYP2C19 (npr. flukonazol, fluoksetin, omeprazol ^a)	<p>Nije potrebna prilagodba doze. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije. Prilagoditi dozu mavakamtena na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 4.2).</p> <p>Ako fenotip CYP2C19 još nije određen: Nije potrebna prilagodba početne doze od 2,5 mg. Dozu treba smanjiti s 5 mg na 2,5 mg ili privremeno prekinuti liječenje ako se primjenjuje doza od 2,5 mg. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije. Prilagoditi dozu mavakamtena na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 4.2).</p>	<p>Nije potrebna prilagodba početne doze od 5 mg. <i>Započinjanje liječenja umjerenim inhibitorom ili povećanje doze takvog inhibitora tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Dozu mavakamtena treba smanjiti za jednu razinu ili privremeno prekinuti liječenje ako se primjenjuje doza od 2,5 mg. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije (vidjeti dio 4.2).</p>
Umjeren inhibitor CYP3A4 (npr. eritromicin, sok grejpa, verapamil, diltiazem)	<p>Ako se bolesnik već liječi prilikom započinjanja liječenja mavakamtenom, prilagodba početne doze od 2,5 mg nije potrebna.</p> <p><i>Započinjanje liječenja umjerenim inhibitorom ili povećanje doze takvog inhibitora tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Ako bolesnik prima dozu od 5 mg mavakamtena, dozu treba smanjiti na 2,5 mg odnosno, ako bolesnik prima dozu od 2,5 mg, privremeno prekinuti liječenje na 4 tjedna. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije (vidjeti dio 4.2).</p>	Nije potrebna prilagodba doze. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije (vidjeti dio 4.2).
Slab inhibitor CYP2C19 (npr. cimetidin, citalopram, omeprazol ^a , esomeprazol)	Nije potrebna prilagodba doze. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije. Prilagoditi dozu mavakamtena na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 4.2).	<i>Započinjanje liječenja slabim inhibitorom ili povećanje doze takvog inhibitora tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije. Prilagoditi dozu mavakamtena na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 4.2).

Lijek koji se istodobno primjenjuje	Fenotip sporog metabolizatora CYP2C19*	Fenotip srednjeg, normalnog, brzog i ultrabrzog metabolizatora CYP2C19
Slab inhibitor CYP3A4 (npr. cimetidin, esomeprazol, omeprazol, pantoprazol)	<p>Ako se bolesnik već liječi prilikom započinjanja liječenja mavakamtenom, prilagodba početne doze od 2,5 mg nije potrebna.</p> <p><i>Započinjanje liječenja slabim inhibitorom ili povećanje doze takvog inhibitora tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Ako bolesnik prima dozu od 5 mg mavakamtena, dozu treba smanjiti na 2,5 mg odnosno, ako bolesnik prima dozu od 2,5 mg, privremeno prekinuti liječenje na 4 tjedna. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije (vidjeti dio 4.2).</p>	<p><i>Započinjanje liječenja slabim inhibitorom ili povećanje doze takvog inhibitora tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Nije potrebna prilagodba doze. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije. Prilagoditi dozu mavakamtena na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 4.2).</p>
Induktori		
Snažan induktor CYP2C19 i snažan induktor CYP3A4 (npr. rifampicin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, fenitoin, karbamazepin, efavirenz, gospina trava)	<p><i>Započinjanje liječenja snažnim induktorom ili povećanje doze takvog induktora tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Pratiti gradijent LVOT-a i LVEF nakon 4 tjedna. Prilagoditi dozu mavakamtena na temelju kliničke procjene te potom nastaviti redoviti raspored praćenja i titracije za konkretnog bolesnika (vidjeti dio 4.2). Maksimalna doza je 5 mg.</p> <p><i>Prekidanje liječenja snažnim induktorom ili smanjenje doze takvog induktora tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Sniziti dozu mavakamtena s 5 mg na 2,5 mg ili privremeno prekinuti liječenje ako bolesnik prima 2,5 mg. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije (vidjeti dio 4.2).</p>	<p><i>Započinjanje liječenja snažnim induktorom ili povećanje doze takvog induktora tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Pratiti gradijent LVOT-a i LVEF nakon 4 tjedna. Prilagoditi dozu mavakamtena na temelju kliničke procjene te potom nastaviti redoviti raspored praćenja i titracije za konkretnog bolesnika (vidjeti dio 4.2).</p> <p><i>Prekidanje liječenja snažnim induktorom ili smanjenje doze takvog induktora tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Sniziti dozu mavakamtena za jednu razinu pri dozama od 5 mg ili višim. Zadržati jednaku dozu mavakamtena pri primjeni doze od 2,5 mg. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije (vidjeti dio 4.2).</p>

Lijek koji se istodobno primjenjuje	Fenotip sporog metabolizatora CYP2C19*	Fenotip srednjeg, normalnog, brzog i ultrabrzog metabolizatora CYP2C19
Umjeren ili slab induktor CYP2C19 (npr. letermovir, noretindron, prednizon)	Nije potrebna prilagodba doze. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije. Prilagoditi dozu mavakamtena na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 4.2).	<p><i>Započinjanje liječenja umjerenim ili slabim induktorom tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Pratiti gradijent LVOT-a i LVEF nakon 4 tjedna. Prilagoditi dozu mavakamtena na temelju kliničke procjene te potom nastaviti redoviti raspored praćenja i titracije za konkretnog bolesnika (vidjeti dio 4.2).</p> <p><i>Prekidanje liječenja umjerenim ili slabim induktorom tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Sniziti dozu mavakamtena za jednu razinu pri dozama od 5 mg ili višim. Zadržati jednaku dozu mavakamtena pri primjeni doze od 2,5 mg. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije. Prilagoditi dozu mavakamtena na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 4.2).</p>
Umjeren ili slab induktor CYP3A4 (npr. fenobarbital, primidon)	<p><i>Započinjanje liječenja umjerenim ili slabim induktorom ili povećanje doze takvog induktora tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Pratiti gradijent LVOT-a i LVEF nakon 4 tjedna. Prilagoditi dozu mavakamtena na temelju kliničke procjene te potom nastaviti redoviti raspored praćenja i titracije za konkretnog bolesnika (vidjeti dio 4.2).</p> <p><i>Prekidanje liječenja umjerenim ili slabim induktorom ili smanjenje doze takvog induktora tijekom liječenja mavakamtenom:</i> Sniziti dozu mavakamtena na 2,5 mg ili privremeno prekinuti liječenje ako bolesnik prima 2,5 mg. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije (vidjeti dio 4.2).</p>	Nije potrebna prilagodba doze. Pratiti LVEF nakon 4 tjedna te potom nastaviti pratiti bolesnika i raspored titracije. Prilagoditi dozu mavakamtena na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 4.2).

* obuhvaća bolesnike u kojih fenotip metabolizatora CYP2C19 još nije određen.

^a Omeprazol se smatra slabim inhibitorom CYP2C19 pri dozi od 20 mg jednom dnevno, a umjerenim inhibitorom CYP2C19 pri ukupnoj dnevnoj dozi od 40 mg.

Djelovanje mavakamtena na druge lijekove

Podaci o mavakamtenu dobiveni *in vitro* sugeriraju potencijalnu indukciju supstrata CYP3A4. Istodobna primjena 17-dnevnog ciklusa mavakamtena uz klinički relevantnu izloženost u normalnih, brzih i ultrabrzih metabolizatora CYP2C19 nije smanjila izloženost etinilestradiolu i noretindronu, komponentama tipičnih peroralnih kontracepcijskih sredstava i supstratima CYP3A4. Nadalje, istodobna primjena 16-dnevnog ciklusa mavakamtena uz klinički relevantnu izloženost u normalnih metabolizatora CYP2C19 rezultirala je snižavanjem koncentracije midazolama u plazmi za 13 %. Promjena se nije smatrala klinički značajnom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

CAMZYOS je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.3). Stoga žene u reproduktivnoj dobi prije početka liječenja moraju imati negativan test na trudnoću te ih je potrebno savjetovati o ozbiljnom riziku po fetus. Žene reproduktivne dobi moraju rabiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon prekida liječenja lijekom CAMZYOS, budući da je za eliminaciju mavakamtena iz tijela nakon prekida liječenja potrebno približno 5 poluvijekova (približno 45 dana u normalnih metabolizatora CYP2C19 i 115 dana u sporih metabolizatora CYP2C19) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pri prekidu liječenja mavakamtenom zbog planiranja trudnoće valja razmotriti mogućnost ponovne pojave opstrukcije LVOT-a i opterećenja simptomima (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni mavakamtena u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Sumnja se da mavakamten uzrokuje embriofetalnu toksičnost ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Stoga je lijek CAMZYOS kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Liječenje lijekom CAMZYOS treba prekinuti 6 mjeseci prije planiranja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Ako bolesnica zatrudni, primjena mavakamtena mora se prekinuti. Potrebno je pružiti medicinsko savjetovanje o riziku od štetnih učinaka liječenja po fetus te valja vršiti ultrazvučne preglede.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se mavakamten ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Nema podataka o izlučivanju mavakamtena ili njegovih metabolita u mlijeko životinja (vidjeti dio 5.3). Zbog nepoznatih nuspojava mavakamtena u dojene novorođenčadi/dojenčadi, žene ne smiju dojiti tijekom liječenja mavakamtenom.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti i mavakamtenu u ljudi. Ispitivanja na životinjama su nedostatna u pogledu muške i ženske plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mavakamten malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom primjene mavakamtena može doći do omaglice. Bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima ako dožive omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave mavakamtena su omaglica (17 %), dispneja (12 %), sistolička disfunkcija (5 %) i sinkopa (5 %).

Tablični popis nuspojava

U nastavku slijedi tablični prikaz nuspojava u bolesnika koji su primali mavakamten u sklopu dva ispitivanja faze 3. Ukupno je 179 bolesnika primalo dnevnu dozu od 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ili 15 mg mavakamtena. Medijan trajanja liječenja za bolesnike koji su primali mavakamten bio je 30,1 tjedan (raspon: 1,6 do 40,3 tjedna).

Nuspojave navedene u tablici 3 navedene su prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i. Unutar svake klase organskog sustava nuspojave su prikazane redoslijedom od najveće do najmanje učestalosti i ozbiljnosti. Uz to, primjenjiva kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 3: Nuspojave

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	vrlo često
	sinkopa	često
Srčani poremećaji	sistolička disfunkcija ^a	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	dispneja	vrlo često

^a Definirano kao LVEF < 50 % sa simptomima ili bez njih.

Opis odabranih nuspojava

Sistolička disfunkcija

U kliničkim ispitivanjima faze 3, 5 % (9/179) bolesnika u skupini koja je primala mavakamten tijekom liječenja doživjelo je reverzibilno snižavanje vrijednosti LVEF < 50 % (medijan 45 %: raspon: 35 – 49 %). U 56 % (5/9) tih bolesnika smanjenja nisu bila popraćena drugim kliničkim manifestacijama. U svih bolesnika liječenih mavakamtenom, LVEF se vratio na normalne vrijednosti nakon privremenog prekida primjene mavakamtena te su bolesnici ostali na liječenju do kraja ispitivanja (vidjeti dio 4.4).

Dispneja

U kliničkim ispitivanjima faze 3 dispneja je prijavljena u 12,3 % bolesnika liječenih mavakamtenom odnosno u 8,7 % ispitanika koji su primali placebo. U ispitivanju EXPLORER-HCM većina (67 %) događaja dispneje prijavljena je nakon prekida liječenja mavakamtenom, uz medijan vremena do nastupanja od 2 tjedna (raspon: 0,1 – 4,9 tjedana) nakon posljednje doze.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo predoziranja mavakamtenom u ljudi ograničeno je. Mavakamten je primjenjivan u pojedinačnim dozama do 144 mg u bolesnika s HCM-om. U toj je dozi prijavljena jedna ozbiljna nuspojava, vazovagalna reakcija, hipotenzija i asistola u trajanju od 38 sekundi. U zdravih ispitanika doze do 25 mg primjenjivane su u trajanju do 25 dana. Sniženje vrijednosti LVEF-a za 20 % ili više pojavilo se u 3 od 8 ispitanika liječenih dozom od 25 mg. Sistolička disfunkcija najvjerojatniji je rezultat predoziranja mavakamtenom. Ako je potrebno, liječenje predoziranja mavakamtenom sastoji se od prestanka liječenja mavakamtenom i medicinskih potpornih mjera za održavanje hemodinamičkog statusa (npr. započinjanje inotropne potpore adrenergičkim sredstvima) te pažljivog praćenja vitalnih znakova i vrijednosti LVEF-a i praćenja kliničkog statusa bolesnika. U slučajevima predoziranja mavakamtenom može se razmotriti rana primjena aktivnog ugljena radi smanjenja apsorpcije. Ta se preporuka temelji na standardnom liječenju predoziranja lijekovima, budući da primjena aktivnog ugljena za smanjenje apsorpcije mavakamtena nije konkretno ispitivana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na srce, ostali lijekovi koji djeluju na srce, ATK
oznaka: C01EB24

Mehanizam djelovanja

Mavakamten je selektivni, alosterički i reverzibilni inhibitor srčanog miozina. Mavakamten modulira broj miozinskih glava koje mogu učiti u stanja koja generiraju snagu, smanjujući tako (odnosno u slučaju HCM-a normalizirajući) vjerojatnost formiranja mosta tijekom sistole koji proizvodi snagu i rezidualnog mosta tijekom diastole. Mavakamten isto tako preusmjerava ukupnu miozinsku populaciju prema stanju koje štedi energiju, ali se može mobilizirati i superrelaksirano je. Pretjerano formiranje mostova i disregulacija superrelaksiranog stanja miozina mehanicistička su obilježja HCM-a koja mogu rezultirati hiperkontraktilošću, poremećenom relaksacijom, pretjeranom potrošnjom energije i stresom zida miokarda. U bolesnika s HCM-om inhibicija srčanog miozina mavakamtenom normalizira kontraktilnost, smanjuje dinamičku opstrukciju LVOT-a te poboljšava tlakove punjenja srca.

Farmakodinamički učinci

LVEF

U ispitivanju EXPLORER-HCM srednja vrijednost LVEF-a pri odmaranju (SD) bila je 74 % (6) na početku ispitivanja u obje skupine; smanjenje srednje vrijednosti apsolutne promjene LVEF-a u odnosu na početnu vrijednost iznosilo je -4 % (95 % CI: -5,3; -2,5) u skupini koja je primala mavakamten i 0 % (95 % CI: -1,2; 1,0) u skupini koja je primala placebo tijekom 30-tjednog razdoblja liječenja. U 38. tjednu, nakon 8-tjednog privremenog prekida primjene mavakamtena, srednja vrijednost LVEF-a bila je slična početnoj vrijednosti u obje ispitivane skupine.

Opstrukcija LVOT-a

U ispitivanju EXPLORER-HCM bolesnici su postigli smanjenje srednje vrijednosti gradijenta LVOT-a u mirovanju i provocirano (Valsalva) do 4. tjedna, a smanjenje je održano tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja od 30 tjedana. U 30. tjednu srednja vrijednost promjene gradijenta LVOT-a u mirovanju i provocirano Valsalvinim manevrom u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -39 (95 % CI: -44,0; -33,2) mmHg odnosno -49 (95 % CI: -55,4; -43,0) mmHg u skupini koja je primala mavakamten i -6 (95 % CI: -10,5; -0,5) mmHg odnosno -12 (95 % CI: -17,6; -6,6) mmHg, u skupini koja je primala placebo. U 38. tjednu, nakon 8 tjedana ispiranja mavakamtena, srednja vrijednost LVEF-a i gradijenata LVOT-a bile su slične početnim vrijednostima u obje ispitivane skupine.

Srčana elektrofiziologija

U bolesnika s HCM-om QT interval može biti intrinzično produljen zbog osnovne bolesti, biti povezan s elektrostimulacijom klijetke ili s lijekovima koji imaju potencijal produljenja QT intervala koji se često upotrebljavaju u populaciji s HCM-om. Analiza izloženosti i odgovora u svim kliničkim ispitivanjima bolesnika s HCM-om pokazala je skraćivanje QTcF intervala ovisno o koncentraciji mavakamtena. Srednja vrijednost promjene u odnosu na početne vrijednosti korigirana za placebo u bolesnika s oHCM-om iznosila je -8,7 ms (gornja i donja granica 90 %-tnog CI: -6,7 ms odnosno -10,8 ms) pri medijanu C_{max} od 452 ng/ml u stanju dinamičke ravnoteže. U bolesnika u kojih su QTcF intervali bili dulji na početku mjerenja skraćivanje je obično bilo najveće.

U skladu s rezultatima nekliničkih ispitivanja na ispitanicima zdravog srca, u jednom kliničkom ispitivanju zdravih ispitanika produljeno izlaganje mavakamtenu u supraterepijskim razinama koje je dovelo do značajne depresije sistoličke funkcije bilo je povezano s produljenjem QTc intervala (< 20 ms). Akutne promjene QTc intervala nisu primijećene pri primjeni usporedivih (ili većih) doza primijenjenih samo jednom. Rezultati dobiveni u ispitanika zdravog srca pripisuju se adaptivnom odgovoru na srčane mehaničke / funkcionalne promjene (značajna mehanička depresija lijeve klijetke)

koje se u zdravom srcu normalne fiziologije i kontraktilnosti lijeve klijetke javlja kao odgovor na inhibiciju miozina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

EXPLORER-HCM

Djelotvornost mavakamtena procjenjivana je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, paralelnom multicentričnom, međunarodnom ispitivanju faze 3 na 251 odraslom bolesniku s oHCM-om NYHA klase II i III, LVEF ≥ 55 %, i vršni gradijent LVOT-a ≥ 50 mmHg u mirovanju ili uz provokaciju u vrijeme dijagnoze oHCM-a te gradijent LVOT-a uz Valsalvin manevar ≥ 30 mmHg pri probiru. Većina je bolesnika primala osnovnu terapiju za HCM, i to ukupno 96 % njih u skupini koja je primala mavakamten (76 % beta blokatori, 20 % blokatori kalcijevih kanala) i 87 % njih u skupini koja je primala placebo (74 % beta blokatori, 13 % blokatori kalcijevih kanala).

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali početnu dozu od 5 mg mavakamtena (123 bolesnika) ili odgovarajući placebo (128 bolesnika) jednom dnevno tijekom 30 tjedana. Doza se povremeno prilagođavala kako bi se optimizirao odgovor bolesnika (snižavanje gradijenta LVOT-a uz Valsalvin manevar), održao LVEF ≥ 50 % i dodatno na temelju koncentracije mavakamtena u plazmi. Unutar raspona doza od 2,5 mg do 15 mg ukupno je 60 bolesnika primalo 5 mg, a 40 bolesnika primalo je 10 mg. Tijekom ispitivanja 3 od 7 bolesnika koji su primali mavakamten imalo je LVEF < 50 % prije posjeta u 30. tjednu te je primanje doze privremeno prekinuto; 2 bolesnika nastavila su s liječenjem u istoj dozi, a 1 bolesniku doza je smanjena s 10 mg na 5 mg.

Dodjela liječenja stratificirana je po NYHA klasi (II ili III), aktivnom liječenju beta blokatorima (da ili ne) i vrsti ergometra (traka za trčanje ili fiksni bicikl) koja je upotrijebljena za mjerenje vršne potrošnje kisika (pVO_2). Bolesnici s dvojnomo osnovnom terapijom beta blokatorom i blokatorom kalcijevih kanala ili terapijom dizopiramidom ili ranolazinom isključeni su iz ispitivanja. Bolesnici za koje je poznato da imaju infiltracijski ili poremećaj pohrane koji uzrokuje hipertrofiju srca sličnu oHCM-u, primjerice Fabrijevu bolest, amiloidozu ili Noonanov sindrom s hipertrofijom lijeve klijetke također su isključeni.

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su uravnoteženo raspodijeljene između skupine koja je primala mavakamten i one koja je primala placebo. Srednja vrijednost dobi bila je 59 godina, 54 % (mavakamten) odnosno 65 % (placebo) bili su muškarci, srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) iznosila je 30 kg/m², srednja vrijednost srčane frekvencije iznosila je 63 otk./min, srednja vrijednost krvnog tlaka bila je 128/76 mmHg, a 90 % njih bilo je bijele rase. Na početku ispitivanja približno 73 % randomiziranih ispitanika bilo je u NYHA klasi II, a 27 % u NYHA klasi III. Srednja vrijednost LVEF-a bila je 74 %, a srednja vrijednost LVOT-a uz Valsalvin manevar 73 mmHg. 8 % bolesnika prethodno je liječeno septalnom mijektomijom ili alkoholnom ablacijom, 75 % primalo je beta blokatore, 17 % primalo je blokatore kalcijevih kanala, 14 % je prethodno doživjelo atrijsku fibrilaciju i 23 % imalo je usađen kardioverter defibrilator. U ispitivanju EXPLORER-HCM sudjelovalo je 85 bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, a 45 bolesnika primalo je mavakamten.

Primarna mjera ishoda obuhvaćala je promjenu kapaciteta za tjelesnu aktivnost izmjerenu kao pVO_2 te simptoma mjerenih prema funkcionalnoj klasifikaciji NYHA-e, definiranih kao poboljšanje pVO_2 za $\geq 1,5$ ml/kg/min i poboljšanje klase po NYHA-i za barem jednu klasu ILI poboljšanje pVO_2 za $\geq 3,0$ ml/kg/min bez pogoršanja klase po NYHA-i u 30. tjednu.

Veći udio bolesnika liječenih mavakamtenom postigao je primarne i sekundarne mjere ishoda u 30. tjednu u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4: Analiza primarnih kompozitnih i sekundarnih mjera ishoda ispitivanjaja EXPLORER-HCM

	Mavakamten N = 123	Placebo N = 128
Bolesnici koji su postigli primarnu mjeru ishoda u 30. tjednu, n (%)	45 (37 %)	22 (17 %)
Razlika u liječenju (95 % CI)	19,4 (8,67; 30,13)	
p-vrijednost	0,0005	
Promjena vršnog gradijenta LVOT-a nakon tjelesne aktivnosti u 30. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, mmHg	N = 123	N = 128
Srednja vrijednost (SD)	-47 (40)	-10 (30)
Razlika u liječenju* (95 % CI)	-35 (-43; -28)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Promjena pVO₂ u 30. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, ml/kg/min	N = 123	N = 128
Srednja vrijednost (SD)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Razlika u liječenju* (95 % CI)	1,4 (0,6; 2)	
p-vrijednost	< 0,0006	
Bolesnici s poboljšanjem NYHA klase ≥ 1 u 30. tjednu	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65 %)	40 (31 %)
Razlika u liječenju (95 % CI)	34 (22; 45)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Promjena rezultata KCCQ-23 CSS u 30. tjednu u odnosu na početnu vrijednost†	N = 92	N = 88
Srednja vrijednost (SD)	14 (14)	4 (14)
Razlika u liječenju* (95 % CI)	9 (5; 13)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Početna vrijednost	N = 99	N = 97
Srednja vrijednost (SD)	71 (16)	71 (19)
Promjena rezultata domene HCMSQ SoB u 30. tjednu u odnosu na početnu vrijednost‡	N = 85	N = 86
Srednja vrijednost (SD)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Razlika u liječenju* (95 % CI)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Početna vrijednost	N = 108	N = 109
Srednja vrijednost (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* razlika srednjih vrijednosti procijenjenih metodom najmanjih kvadrata

† KCCQ-23 CSS = ukupan rezultat za simptome u upitniku o kardiomiopatiji razvijenom u Kansas Cityju (engl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score*). KCCQ-23 CSS dobiva se iz rezultata za ukupne simptome (engl. *Total Symptoms Score*, TSS) i rezultate tjelesnih ograničenja (engl. *Physical Limitations*, PL) iz KCCQ-23. CSS se kreće u rasponu od 0 do 100, pri čemu viši brojevi predstavljaju bolje zdravstveno stanje. U 6. tjednu na temelju upitnika KCCQ-23 CSS prvi je put primijećen značajan učinak liječenja u korist mavakamtena, što se održalo do 30. tjedna.

‡ HCMSQ SoB = upitnik o simptomima hipertrofične kardiomiopatije – nedostatak zraka (engl. *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath*). Rezultat domene HCMSQ SoB mjeri učestalost i težinu nedostatka zraka. Rezultat domene HCMSQ SoB kreće se u rasponu od 0 do 18, pri čemu niži rezultat predstavlja manji nedostatak zraka. U 6. tjednu na temelju upitnika HCMSQ SoB prvi je put primijećen značajan učinak liječenja u korist mavakamtena, što se održalo do 30. tjedna.

Niz demografskih značajki, značajki bolesti na početku ispitivanja i lijekova koji se istodobno primjenjuju procijenjen je u smislu utjecaja na ishode. Rezultati primarne analize dosljedno su davali prednost mavakamtenu u svim analiziranim podskupinama.

VALOR-HCM

Djelotvornost mavakamtena procjenjivana je u dvostruko slijepom, randomiziranom, 16-tjednom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 na 112 bolesnika sa simptomatskom opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom (engl. *obstructive hypertrophic cardiomyopathy*, oHCM) koji su bili podobni za septalnu mijektomiju ili alkoholnu septalnu ablaciju (engl. *septal reduction therapy*, SRT). U ispitivanje su uključeni bolesnici s oHCM-om s teškim simptomima otpornim na lijekove, NYHA klase III/IV ili klase II sa sinkopom ili stanjem bliskim sinkopi pri opterećenju. Bolesnici su morali imati vršni gradijent LVOT-a ≥ 50 mmHg u mirovanju ili uz provokaciju te LVEF ≥ 60 %. Bolesnici su morali biti referirani ili aktivno razmatrani kao kandidati za SRT unutar posljednjih 12 mjeseci te su i sami morali aktivno razmatrati zakazivanje postupka.

Bolesnici su randomizirani 1:1 u skupine koje će primati mavakamten ili placebo jedanput na dan. Doza se periodično prilagođavala u rasponu doza od 2,5 mg do 15 mg radi optimiziranja odgovora bolesnika.

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su uravnoteženo raspodijeljene između mavakamtena i placeba. Srednja vrijednost dobi bila je 60,3 godine, 51 % ispitanika bili su muškarci, srednja vrijednost ITM-a iznosila je 31 kg/m², srednja vrijednost srčane frekvencije iznosila je 64 otk./min, srednja vrijednost krvnog tlaka bila je 131/74 mmHg, a 89 % njih bilo je bijele rase. Na početku ispitivanja približno 7 % randomiziranih ispitanika bilo je u NYHA klasi II, a 92 % u NYHA klasi III. 46 % primalo je beta blokatore u monoterapiji, 15 % primalo je blokatore kalcijevih kanala u monoterapiji, 33 % primalo je kombinaciju beta blokatora i blokatora kalcijevih kanala, a 20 % primalo je dizopiramid u monoterapiji ili u kombinaciji s nekim drugim lijekom. U ispitivanju VALOR-HCM sudjelovalo je 45 bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, 24 bolesnika primalo je mavakamten.

Mavakamten se pokazao superiornim u odnosu na placebo u postizanju primarne kompozitne mjere ishoda u 16. tjednu (vidjeti tablicu 5). Primarna mjera ishoda bila je kompozit

- odluke bolesnika za SRT prije 16. tjedna ili u tom tjednu odnosno
- bolesnika koji su zadovoljavali kriterije za SRT (gradijent LVOT-a od ≥ 50 mmHg i NYHA klase III-IV ili klase II sa sinkopom ili stanjem bliskim sinkopi pri opterećenju) u 16. tjednu.

Učinci liječenja mavakamtenom na opstrukciju LVOT-a, funkcionalni kapacitet, zdravstveno stanje i srčane biološke biljege procjenjivani su prema promjeni vršnog gradijenta LVOT-a nakon tjelesne aktivnosti, udjelu bolesnika kojima se popravila klasa po klasifikaciji NYHA, rezultata KCCQ-23 CSS, NT-proBNP i srčanog troponina I u 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. U ispitivanju VALOR-HCM hijerarhijsko ispitivanje sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti pokazalo je značajno poboljšanje u skupini koja je primala mavakamten u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (tablica 5).

Tablica 5: Analiza primarnih kompozitnih i sekundarnih mjera ishoda ispitivanja VALOR-HCM

	Mavakamten N = 56	Placebo N = 56
Bolesnici koji su postigli primarnu kompozitnu mjeru ishoda u 16. tjednu, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Razlika u liječenju (95 % CI)	58,9 (44,0; 73,9)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Odluka bolesnika za provođenje SRT-a	2 (3,6)	2 (3,6)
Podobnost za SRT na temelju kriterija postavljenih u smjernicama	8 (14,3)	39 (69,6)
Status za SRT ne može se ocijeniti (tretirano kao postizanje primarne mjere ishoda)	0 (0,0)	2 (3,6)
Promjena vršnog gradijenta LVOT-a nakon tjelesne aktivnosti u 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, mmHg	N = 55	N = 53
Srednja vrijednost (SD)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Razlika u liječenju* (95 % CI)	-37,2 (-48,1; -26,2)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Bolesnici s poboljšanjem NYHA klase \geq 1 u 16. tjednu	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)
Razlika u liječenju (95 % CI)	41,1 (24,5 %; 57,7 %)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Promjena rezultata KCCQ-23 CSS u 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost[†]	N = 55	N = 53
Srednja vrijednost (SD)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Razlika u liječenju* (95 % CI)	9,5 (4,9; 14,0)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Početna vrijednost	N = 56	N = 56
Srednja vrijednost (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Promjena rezultata NT-proBNP u 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost-	N = 55	N = 53
Omjer geometrijske sredine ng/l	0,35	1,13
Omjer geometrijske sredine mavakamten/placebo (95 % CI)	0,33 (0,27; 0,42)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Promjena rezultata srčanog troponina I u 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost	N = 55	N = 53
Omjer geometrijske sredine ng/l	0,50	1,03
Omjer geometrijske sredine mavakamten/placebo (95 % CI)	0,53 (0,41; 0,70)	
p-vrijednost	< 0,0001	

* Razlika srednjih vrijednosti procijenjenih metodom najmanjih kvadrata.

[†] KCCQ-23 CSS = ukupan rezultat za simptome u upitniku o kardiomiopatiji razvijenom u Kansas Cityju (engl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score*). KCCQ-23 CSS dobiva se iz rezultata za ukupne simptome (engl. *Total Symptoms Score*, TSS) i rezultate tjelesnih ograničenja (engl. *Physical Limitations*, PL) iz KCCQ-23. CSS se kreće u rasponu od 0 do 100, pri čemu viši brojevi predstavljaju bolje zdravstveno stanje.

U ispitivanju VALOR-HCM sekundarna mjera ishoda NT-proBNP u 16. tjednu (vidjeti tablicu 5) pokazala je održano smanjenje vrijednosti u odnosu na početne nakon liječenja mavakamtenom u usporedbi s liječenjem placebo. To je smanjenje bilo usporedivo s onim u ispitivanju EXPLORER-HCM u 30. tjednu.

Istraživačka analiza indeksa mase lijeve klijetke (engl. *left ventricular mass index*, LVMI) i indeksa volumena lijeve pretklijetke (engl. *left atrial volume index*, LAVI) pokazala je smanjenje vrijednosti u

bolesnika koji su liječeni mavakamtenom u odnosu na skupinu koja je primala placebo i u ispitivanju EXPLORER-HCM i u ispitivanju VALOR-HCM.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka CAMZYOS u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju HCM-a (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Mavakamten se lako apsorbira uz medijan vrijednosti t_{max} od 1 sata (raspon: 0,5 do 3 sata) nakon peroralne primjene uz procijenjenu bioraspoloživost pri peroralnoj primjeni od približno 85 % unutar raspona kliničkih doza. Povećanje izloženosti mavakamtenu općenito je proporcionalno dozi nakon doza mavakamtena koje se daju jedanput na dan (2 mg do 48 mg).

Nakon pojedinačne doze od 15 mg mavakamtena C_{max} i AUC_{inf} viši su za 47 % odnosno 241 % u sporih metabolizatora CYP2C19 naspram normalnih metabolizatora. Srednja vrijednost poluvijeka produljena je u sporih metabolizatora CYP2C19 naspram normalnih metabolizatora (23 dana naspram 6 do 9 dana).

Interindividualna varijabilnost farmakokinetike umjerena je, s koeficijentom varijacije izloženosti od približno 30 - 50 % za C_{max} i AUC.

Visokokaloričan obrok s visokim udjelom masti odgodio je apsorpciju, rezultirajući medijanom vrijednosti t_{max} od 4 sata (raspon: 0,5 do 8 sati) nakon jela u usporedbi s 1 satom natašte. Primjena s obrokom rezultirala je 12-postotnim smanjenjem AUC_{0-inf} , ali to se smanjenje nije smatralo klinički značajnim. Mavakamten se može primjenjivati s obrokom ili bez obroka.

Budući da se mavakamten titrira na temelju kliničkog odgovora (vidjeti dio 4.2), sažetak simulirane izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže prikazuje se na temelju individualiziranih doza po fenotipu (tablica 6).

Tablica 6 Simulirana prosječna koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže po dozi i fenotipu CYP2C19 u bolesnika s titracijom prema učinku na temelju LVOT-a uz Valsalvin manevar i LVEF-a

Doza	Medijan koncentracije (ng/ml)				
	Spori metabolizatori	Umjereni metabolizatori	Normalni metabolizatori	Brzi metabolizatori	Ultrabrzi metabolizatori
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

Distribucija

Vežanje mavakamtena s proteinima u plazmi u kliničkim ispitivanjima iznosilo je 97-98 %. Omjer koncentracije između krvi i plazme bio je 0,79. Prividni volumen distribucije (Vd/F) kretao se u rasponu od 114 l do 206 l. Ispitivanja koja specifično procjenjuju distribuciju mavakamtena nisu provedena na ljudima, ali postojeći podaci u skladu su s visokim volumenom distribucije.

Na temelju podataka o 10 muških ispitanika koji su primali doze do 28 dana, količina mavakamtena distribuiranog u sjeme smatra se niskom.

Biotransformacija

Mavakamten se ekstenzivno metabolizira, primarno putem enzima CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) i CYP2C9 (7,6 %) na temelju određivanja fenotipa reakcijom *in vitro*. Očekuje se metaboliziranje kroz sva tri puta, a primarno putem CYP2C19 u srednjih, normalnih, brzih i ultrabrzih metabolizatora CYP2C19. U ljudskoj su plazmi otkrivena tri metabolita. Izloženost najobilnijem metabolitu MYK-1078 u ljudskoj plazmi bila je manje od 4 % izloženosti mavakamtenu, a izloženost drugim dvama metabolitima bila je manje od 3 % izloženosti mavakamtenu, što znači da oni imaju vrlo malo utjecaja ili uopće nemaju utjecaja na ukupnu aktivnost mavakamtena. U sporih metabolizatora CYP2C19 mavakamten se primarno metabolizira putem enzima CYP3A4. Nema dostupnih podataka o profilu metabolita u sporih metabolizatora CYP2C19.

Djelovanje mavakamtena na druge enzime CYP

Na temelju prekliničkih podataka, za doze do 5 mg u sporih metabolizatora CYP2C19 i doze do 15 mg u umjerenih do ultrabrzih metabolizatora CYP2C19 mavakamten nije inhibitor CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 ni 3A4 u klinički značajnim koncentracijama.

Djelovanje mavakamtena na prijenosnike

Podaci dobiveni *in vitro* upućuju na to da mavakamten u terapijskim koncentracijama nije inhibitor glavnih efluksnih prijenosnika (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 ili MATE2-K) ni glavnih prijenosnika za unos tvari (polipeptidni prijenosnici organskih aniona [OATP], prijenosnici organskih kationa [OCT] ili prijenosnici organskih aniona [OAT]) za doze do 5 mg u sporih metabolizatora CYP2C19 i doze do 15 mg u umjerenih do ultrabrzih metabolizatora CYP2C19.

Eliminacija

Mavakamten se iz plazme primarno uklanja metabolizmom putem enzima skupine citokrom P450. Terminalni poluvijek je 6 do 9 dana u normalnih metabolizatora CYP2C19 i 23 dana u sporih metabolizatora CYP2C19.

Procjenjuje se da je poluvijek 6 dana za ultrabrze metabolizatore CYP2C19, 8 dana za brze metabolizatore CYP2C19 i 10 dana za umjerenе metabolizatore CYP2C19.

Akumulacija lijeka pojavljuje se sa stopom akumulacije približno 2 puta za C_{max} i približno 7 puta za AUC u normalnih metabolizatora CYP2C19. Akumulacija ovisi o statusu metabolizma CYP2C19, a najveća je akumulacija primijećena u sporih metabolizatora CYP2C19. U stanju dinamičke ravnoteže omjer vršne i najniže koncentracije (engl. *peak-to-trough*) u plazmi pri primjeni doze jedanput na dan iznosi približno 1,5.

Nakon pojedinačne doze od 25 mg mavakamtena obilježenog ugljikom ^{14}C u normalnih metabolizatora CYP2C19, 7 % ukupne radioaktivnosti izlučeno je putem fecesa, a 85 % putem urina normalnih metabolizatora CYP2C19. Neizmijenjena djelatna tvar predstavljala je približno 1 % primijenjene doze u fecesu i 3 % primijenjene doze u urinu.

Fenotip CYP2C19

Polimorfni CYP2C19 glavni je enzim uključen u metaboliziranje mavakamtena. Osoba nositelj dva alela normalne funkcije normalan je metabolizator CYP2C19 (npr. *1/*1). Osoba nositelj dva nefunkcionalna alela spor je metabolizator CYP2C19 (npr. *2/*2, *2/*3, *3/*3).

Incidencija sporih metabolizatora CYP2C19 kreće se u rasponu od približno 2 % u bijeloj populaciji do 18 % u azijskoj populaciji.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost mavakamtenu povećavala se približno proporcionalno dozi u rasponu od 2 mg do 48 mg te se očekuje da će rezultirati povećanom izloženosti proporcionalno dozi u terapijskom rasponu od 2,5 mg do 5 mg za spore metabolizatore CYP2C19 i 2,5 mg do 15 mg za umjerenе do ultrabrze metabolizatore CYP2C19.

Posebne populacije

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici mavakamtena u modeliranju populacijske farmakokinetike na temelju dobi, spola, rase ili etničke pripadnosti.

Oštećenje funkcije jetre

Ispitivanje farmakokinetike pojedinačne doze provedeno je u bolesnika s blagim (Child-Pugh klasa A) i umjerenim (Child-Pugh klasa B) oštećenjem funkcije jetre te u kontrolnoj skupini s normalnom funkcijom jetre. U usporedbi s bolesnicima normalne funkcije jetre, izloženost mavakamtenu (AUC) povećala se 3,2 puta u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre i 1,8 puta u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Funkcija jetre nije utjecala na C_{max} , što je u skladu s izostankom promjene stope apsorpcije i/ili volumena distribucije. Količina mavakamtena izlučena urinom u sve tri ispitivane skupine bila je 3 %. Namjensko ispitivanje farmakokinetike u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C) nije provedeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Približno 3 % doze mavakamtena izlučuje se urinom kao nepromijenjena tvar. Populacijska analiza farmakokinetike koja je obuhvaćala eGFR do najniže vrijednosti od 29,5 ml/min/1,73 m² nije pokazala povezanost bubrežne funkcije i izloženosti. Namjensko ispitivanje farmakokinetike u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nije provedeno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Toksikološki nalazi općenito su bili povezani sa slabljenjem srčane funkcije u skladu s prenatlašenom primarnom farmakologijom u zdravih životinja. Ti su se učinci pojavljivali pri klinički relevantnim izloženostima.

Reproduktivna toksičnost i plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti nije bilo dokaza učinka mavakamtena na razmnožavanje i plodnost štakora muškog i ženskog spola ni u vijabilnosti i plodnosti potomstva štakorica pri svim ispitivanim dozama. Međutim, izloženosti plazme (AUC) mavakamtenu u najvišim ispitivanim dozama bile su niže od one u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za čovjeka (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD).

Embriofetalni i postnatalni razvoj

Mavakamten je negativno utjecao na embriofetalni razvoj u štakora i kunića. Kad je mavakamten primijenjen peroralno na skotne štakorice tijekom perioda organogeneze, opažena su smanjenja srednje vrijednosti tjelesne težine fetusa, povećan gubitak nakon implantacije i malformacije fetusa (visceralne i koštane) pri klinički relevantnim izloženostima. Visceralne malformacije odnosile su se na malformacije srca fetusa, uključujući jedan potpuni *situs inversus*, dok su se koštane malformacije uglavnom odnosile na spojene sternebre.

Kad je mavakamten primijenjen peroralno skotnim ženjkama kunića tijekom perioda organogeneze, opažene su visceralne i koštane malformacije koje su se sastojale od malformacija velikih krvnih žila (dilatacija debela plućne arterije i/ili aortnog luka), rascijepljenog nepca te veće incidencije spojenih sternebri. Razine izloženosti u plazmi majke (AUC) na razini doze koja nema učinka na embriofetalni razvoj u obje vrste bile su niže od one u ljudi pri MRHD.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja primjena mavakamtena skotnim štakoricama od 6. dana gestacije do 20. laktacijskog/postpartalnog dana nije rezultirala nuspojavama u štakorica ni u njihova potomstva koje je bilo izloženo prije koćenja (*in utero*) te tijekom laktacije. Izloženost štakorica bila je niža od MRHD-a. Nema podataka o izlučivanju mavakamtena u mlijeko životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

koloidni hidratizirani silicijev dioksid
manitol (E421)
hipromeloza (E464)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Sve jačine

želatina
titanijev dioksid (E171)

CAMZYOS 2,5 mg tvrde kapsule

željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

CAMZYOS 5 mg tvrde kapsule

željezov oksid, žuti (E172)

CAMZYOS 10 mg tvrde kapsule

željezov oksid, crveni (E172)

CAMZYOS 15 mg tvrde kapsule

željezov oksid, crni (E172)

Tinta za označavanje

željezov oksid, crni (E172)
šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
amonijak, koncentrirana otopina (E527)
kalijev hidroksid (E525)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister od polvinilklorida (PVC) / poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) / aluminijske folije koji sadrži 14 tvrdih kapsula.

Veličina pakiranja od 14, 28 ili 98 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1716/001-012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka CAMZYOS na tržište svake pojedine države članice nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom te države dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa zajedno s medijima za komunikaciju, načinom distribucije i svim drugim aspektima programa.

Cilj je programa edukacija zdravstvenih radnika i bolesnika o važnim rizicima povezanim s lijekom CAMZYOS.

Nositelj odobrenja dužan je pobrinuti se da u svakoj državi članici u kojoj je CAMZYOS stavljen u promet svi zdravstveni radnici koji propisuju CAMZYOS imaju pristup paketu informacija za zdravstvene radnike, odnosno dobiju taj paket:

- Informacije o tome gdje pronaći najnoviji sažetak opisa svojstava lijeka
- Kontrolni popis za zdravstvene radnike

- Vodič za bolesnike
- Kartica za bolesnike

Kontrolni popis za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće poruke:

Prije početka liječenja

Za bolesnice u reproduktivnoj dobi

- Potvrditi negativan test na trudnoću.
- Upoznati s rizikom od embriofetalne toksičnosti povezane s lijekom CAMZYOS.
- Objasniti potrebu za izbjegavanjem trudnoće i potrebu za učinkovitim oblikom kontracepcije tijekom liječenja lijekom CAMZYOS i još 6 mjeseci nakon završetka liječenja.
- Bolesnice valja uputiti da se u slučaju trudnoće ili sumnje na trudnoću odmah jave Vama ili nekom drugom članu Vašeg zdravstvenog tima.

Za sve bolesnike

- Izvršiti procjenu ehokardiograma i provjeriti je li ejskijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) bolesnika $\geq 55\%$ prije početka liječenja.
- Potrebno je odrediti genotip bolesnika kako bi se dobio fenotip CYP2C19 te mogla odrediti odgovarajuća doza lijeka CAMZYOS.
- Procijeniti potencijalne interakcije lijeka CAMZYOS i bilo kojeg drugog lijeka (uključujući lijekove na recept i lijekove bez recepta), biljnih pripravaka i soka od grejpa. Detaljne upute o izmjenama doze / kontraindikacijama pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima utemeljene na fenotipskom statusu CYP2C19 u bolesnika nalaze se u sažetku opisa svojstava lijeka (tablica 1 i tablica 2, dio 4).
- Obavijestiti bolesnika o riziku od zatajenja srca povezanom s lijekom CAMZYOS te o činjenici da se u slučaju pogoršanja, neprolaženja ili nove pojave nedostatka zraka, bola u prsnom košu, umora, palpitacija ili oticanja nogu moraju savjetovati sa svojim liječnikom ili odmah zatražiti liječničku pomoć.
- Savjetovati bolesnika o riziku od potencijalnih interakcija s lijekom CAMZYOS te o tome da ne smije započeti s primjenom ni prekinuti primjenu bilo kojeg lijeka ni promijeniti dozu bilo kojeg lijeka bez prethodnog razgovora s Vama.
- Dati bolesniku Vodič za bolesnike i istaknuti Karticu za bolesnike u sklopu tog vodiča.

Tijekom liječenja prilikom svakog kliničkog pregleda (u skladu s opisom u sažetku opisa svojstava lijeka)

Za bolesnice u reproduktivnoj dobi

- Podsjetiti bolesnice na rizik od embriofetalne toksičnosti povezane s lijekom CAMZYOS.
- Savjetovati o potrebi izbjegavanja trudnoće i potrebi za učinkovitim oblikom kontracepcije tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon liječenja.
- Tijekom liječenja periodički provjeravati je li došlo do trudnoće.
- Bolesnice treba uputiti da se u slučaju trudnoće ili sumnje na trudnoću odmah jave Vama ili nekom drugom članu Vašeg zdravstvenog tima.

Za sve bolesnike

- Potvrditi da je LVEF $\geq 50\%$ procjenom ehokardiograma. Ako je tijekom bilo kojeg pregleda LVEF $< 50\%$, liječenje treba prekinuti na najmanje 4 tjedna i do povratka vrijednosti LVEF na $\geq 50\%$.
- Procijeniti gradijent LVOT-a Valsalvinim manevrom i podesiti dozu prema smjernicama u sažetku opisa svojstava lijeka, dio 4.2.
- Procijeniti postoje li u bolesnika znakovi, simptomi i klinički nalazi zatajenja srca u skladu sa smjernicama navedenim u sažetku opisa svojstava lijeka, dijelovi 4.2 i 4.4).
- Procijeniti postojanje mogućih istodobnih bolesti poput infekcija ili aritmije (npr. atrijska fibrilacija ili neka druga nekontrolirana tahiaritmija).
- Procijeniti interakcije lijeka CAMZYOS s bilo kojim lijekom (uključujući lijekove na recept i bez recepta) kojeg je bolesnik tek počeo uzimati, kojeg uzima u promijenjenoj dozi ili planira uzimati u budućnosti, biljnim pripravcima i sokom od grejpa. Detaljne upute o izmjenama doze / kontraindikacijama pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima utemeljene na fenotipskom statusu CYP2C19 u bolesnika nalaze se u sažetku opisa svojstava lijeka (tablica 1 i tablica 2, dio 4).

- Podsjetiti bolesnika na rizike povezane s lijekom CAMZYOS te na činjenicu da se u slučaju pogoršanja, neprolaženja ili nove pojave nedostatka zraka, bola u prsnom košu, umora, palpitacija ili oticanja nogu moraju savjetovati sa svojim liječnikom ili odmah zatražiti liječničku pomoć.
- Savjetovati bolesnika o rizicima potencijalnih interakcija s lijekom CAMZYOS.
- Savjetovati bolesnika o tome što je potrebno poduzeti u slučaju predoziranja, propuštene ili prekasno primijenjene doze.
- Dati bolesniku Vodič za bolesnike i Karticu za bolesnike ako je to potrebno.

Nakon liječenja

Za bolesnice u reproduktivnoj dobi

- Savjetovati bolesnice o potrebi izbjegavanja trudnoće i potrebi za učinkovitim oblikom kontracepcije još 6 mjeseci nakon završetka liječenja lijekom CAMZYOS.

Kartica za bolesnike mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Upute za bolesnika: Uvijek nosite ovu karticu sa sobom. Svakom liječniku koji Vas pregleda recite da uzimate CAMZYOS.
- Lijek CAMZYOS namijenjen je liječenju simptomatske opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije. Za dodatne informacije pogledajte Vodič za bolesnike i uputu o lijeku ili kontaktirajte <dati lokalni kontakt kompanije BMS>.

Sigurnosne informacije za bolesnice u reproduktivnoj dobi (pojavljuju se prve na kartici):

- CAMZYOS može štetiti nerođenom djetetu ako se rabi tijekom trudnoće.
- CAMZYOS ne smijete uzimati ako ste trudni ili ste u reproduktivnoj dobi, a ne upotrebljavate učinkovit oblik kontracepcije.
- Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovit oblik kontracepcije tijekom cjelokupnog liječenja i još 6 mjeseci nakon posljednje primljene doze.
- Obratite se svom liječniku ako namjeravate zatrudnjeti.
- Ako ste trudni ili sumnjate da biste mogli biti trudni, o tome odmah morate obavijestiti svojeg liječnika, odnosno liječnika koji Vam je propisao lijek.

Sigurnosne informacije za sve bolesnike:

- Ako se pojave novi simptomi ili pogoršanje simptoma zatajenja srca, uključujući nedostatak zraka, bol u prsnom košu, umor, osjećaj lupanja srca (palpitacije) ili oticanje nogu, odmah se obratite svom liječniku, liječniku koji Vam je propisao lijek ili zatražite drugu liječničku pomoć.
- Obavijestite liječnika koji Vam je propisao lijek ili svog liječnika o svim novim i postojećim zdravstvenim stanjima.
- Obavijestite liječnika koji Vam je propisao lijek, svog liječnika ili ljekarnika prije početka liječenja bilo kakvim novim lijekom (uključujući one na recept i one dostupne bez recepta) ili biljnim pripravkom o tome da uzimate lijek CAMZYOS jer neke od tih tvari mogu povećati količine lijeka CAMZYOS u Vašem tijelu, što povećava vjerojatnost nastanka nuspojava (od kojih neke mogu biti teške). Nemojte prestati uzimati bilo koji lijek ni biljni pripravak koji već uzimate niti mijenjati doze u kojima ih uzimate bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom ili ljekarnikom, budući da drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka CAMZYOS.

Ispunite sami ovaj dio ili zamolite liječnika koji Vam je propisao CAMZYOS da on to učini.

Ime i prezime bolesnika:

Ime i prezime liječnika koji je propisao lijek:

Telefonski broj ordinacije:

Telefonski broj izvan radnog vremena:

Ime bolnice (ako je primjenjivo):

Vodič za bolesnike mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

Poruke o embriofetalnom riziku od toksičnosti moraju biti navedene prve u obliku stranice koja se može iskinuti:

Ako ste u reproduktivnoj dobi, pročitajte informacije u nastavku prije početka liječenja lijekom CAMZYOS i sačuvajte ovu stranicu za slučaj da Vam zatreba u budućnosti.

- CAMZYOS ne smijete uzimati ako ste trudni ili ste u reproduktivnoj dobi, a ne upotrebljavate učinkovit oblik kontracepcije jer CAMZYOS može štetiti nerođenom djetetu.
- Ako možete zatrudnjati, morat ćete imati negativan test na trudnoću prije nego počnete uzimati CAMZYOS.
- Morate koristiti učinkovit oblik kontracepcije tijekom cjelokupnog liječenja i nastaviti ga uzimati još 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka CAMZYOS. Sa svojim biste liječnikom trebali razgovarati o tome koji bi način(i) kontracepcije Vama najbolje odgovarali.
- Obratite se svom liječniku ako namjeravate zatrudnjati.
- Ako sumnjate da biste mogli biti trudni ili zatrudnite tijekom uzimanja lijeka CAMZYOS, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili liječnika koji Vam je propisao lijek. Liječnik koji Vam je propisao lijek ili Vaš liječnik razmotrit će mogućnosti liječenja u razgovoru s Vama.

Na sljedećim stranicama:

- Uvijek nosite Karticu za bolesnike sa sobom te svakom liječniku koji Vas pregleda recite da uzimate CAMZYOS.
- Kratak opis važnosti ehokardiograma i zašto je važan.
- CAMZYOS i zatajenje srca
 - Zatajenje srca zbog sistoličke disfunkcije ozbiljno je stanje koje nekad može imati smrtni ishod.
 - Ako se pojave novi simptomi ili pogoršanje simptoma zatajenja srca, uključujući nedostatak zraka, bol u prsnom košu, umor, osjećaj lupanja srca (palpitacije) ili oticanje nogu, odmah se obratite svom liječniku, liječniku koji Vam je propisao lijek ili zatražite drugu liječničku pomoć.
 - Obavijestite liječnika koji Vam je propisao lijek ili svog liječnika o svim novim i postojećim zdravstvenim stanjima koje ste doživjeli prije i tijekom liječenja lijekom CAMZYOS.
- CAMZYOS i interakcije
 - Neki lijekovi, uključujući one dostupne bez recepta i neke biljne pripravke, mogu utjecati na količinu lijeka CAMZYOS u Vašem tijelu te povećavaju vjerojatnost nuspojava (od kojih neke mogu biti teške).
 - Obavijestite liječnika koji Vam je propisao lijek, svog liječnika ili ljekarnika o svim lijekovima na recept, lijekovima dostupnim bez recepta i biljnim pripravcima koje uzimate, čak i ako ih ne uzimate svaki dan.
 - Nemojte početi uzimati ni prestati uzimati bilo koji lijek ni biljni pripravak niti mijenjati dozu bilo kojeg lijeka ili biljnog pripravka bez prethodnog savjetovanja s liječnikom koji Vam je propisao lijek, svojim liječnikom ili ljekarnikom.
 - Neki primjeri lijekova koji mogu utjecati na razine lijeka CAMZYOS u Vašem tijelu prikazani su u tablici 1. Ne zaboravite, ti primjeri služe samo za primjer te se ne mogu smatrati iscrpnim popisom svih lijekova koji mogu spadati u tu kategoriju. Lijekovi čija povremena uporaba može utjecati na razine lijeka CAMZYOS u Vašem tijelu obuhvaćaju lijekove dostupne na recept i one dostupne bez recepta, biljne pripravke i sok od grejpa. Lijekovi navedeni u tablici 1 „Primjeri lijekova koji mogu utjecati na CAMZYOS”:
 - omeprazol, esomeprazol
 - verapamil, diltiazem
 - klaritromicin, rifampicin
 - flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
 - fluoksetin, fluvoksamin
 - ritonavir, kobicistat
 - sok od grejpa

- Kada zatražiti liječničku pomoć
 - Svakom zdravstvenom radniku koji Vas pregleda recite ako dođe do bilo kakvih nuspojava pri uzimanju lijeka CAMZYOS, čak i ako one nisu spomenute u Vodiču za bolesnike.
 - Ako se pojave novi simptomi ili pogoršanje simptoma zatajenja srca, uključujući nedostatak zraka, bol u prsnoj koži, umor, osjećaj lupanja srca (palpitacije) ili oticanje nogu, odmah se obratite svom liječniku, liječniku koji Vam je propisao lijek ili zatražite drugu liječničku pomoć.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CAMZYOS 2,5 mg tvrde kapsule
mavacamten

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 2,5 mg mavakamtena.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

14 tvrdih kapsula
28 tvrdih kapsula
98 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za postizanje propisane doze uzimajte samo jednu kapsulu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1716/001 (pakiranje s 14 tvrdih kapsula)
EU/1/23/1716/002 (pakiranje s 28 tvrdih kapsula)
EU/1/23/1716/009 (pakiranje s 98 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CAMZYOS 2.5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

CAMZYOS 2,5 mg kapsule
mavacamten

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CAMZYOS 5 mg tvrde kapsule
mavacamten

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg mavakamtena.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

14 tvrdih kapsula
28 tvrdih kapsula
98 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za postizanje propisane doze uzimajte samo jednu kapsulu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1716/003 (pakiranje s 14 tvrdih kapsula)
EU/1/23/1716/004 (pakiranje s 28 tvrdih kapsula)
EU/1/23/1716/010 (pakiranje s 98 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CAMZYOS 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

CAMZYOS 5 mg kapsule
mavacamten

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CAMZYOS 10 mg tvrde kapsule
mavacamten

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg mavakamtena.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

14 tvrdih kapsula
28 tvrdih kapsula
98 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za postizanje propisane doze uzimajte samo jednu kapsulu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1716/005 (pakiranje s 14 tvrdih kapsula)
EU/1/23/1716/006 (pakiranje s 28 tvrdih kapsula)
EU/1/23/1716/011 (pakiranje s 98 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CAMZYOS 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

CAMZYOS 10 mg kapsule
mavacamten

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CAMZYOS 15 mg tvrde kapsule
mavacamten

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 15 mg mavakamtena.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

14 tvrdih kapsula
28 tvrdih kapsula
98 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za postizanje propisane doze uzimajte samo jednu kapsulu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1716/007 (pakiranje s 14 tvrdih kapsula)
EU/1/23/1716/008 (pakiranje s 28 tvrdih kapsula)
EU/1/23/1716/012 (pakiranje s 98 tvrdih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CAMZYOS 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

CAMZYOS 15 mg kapsule
mavacamten

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

CAMZYOS 2,5 mg tvrde kapsule

CAMZYOS 5 mg tvrde kapsule

CAMZYOS 10 mg tvrde kapsule

CAMZYOS 15 mg tvrde kapsule

mavakamten (mavacamten)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš će Vam liječnik dati Karticu za bolesnike i Vodič za bolesnike. Pozorno pročitajte materijal i slijedite upute koje Vam daje.
- Pri svakom pregledu ili posjetu bolnici uvijek pokažite Karticu za bolesnike liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CAMZYOS i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek CAMZYOS
3. Kako uzimati lijek CAMZYOS
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek CAMZYOS
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CAMZYOS i za što se koristi

Što je CAMZYOS

CAMZYOS sadrži djelatnu tvar koja se zove mavakamten. Mavakamten je reverzibilni inhibitor srčanog miozina, što znači da mijenja aktivnost mišićnog proteina miozina u stanicama srčanog mišića.

Za što se CAMZYOS koristi

CAMZYOS se koristi za liječenje odraslih bolesnika s vrstom srčane bolesti koja se zove opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija (oHCM).

O opstruktivnoj hipertrofičnoj kardiomiopatiji

Hipertrofična kardiomiopatija (HCM) stanje je u kojem se stijenke lijeve srčane komore (klijetke) stežu jače i postaju deblje nego što je normalno. Zadebljanjem stijenki može doći do blokiranja protoka krvi iz srca, a srce može postati kruto. Ova prepreka otežava da krv utječe u srce i istječe iz njega te ju je teže pumpati kroz tijelo sa svakim otkucajem srca. To stanje je poznato kao opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija (oHCM). Simptomi oHCM-a su: bol u prsnom košu i nedostatak zraka (osobito pri tjelesnoj aktivnosti); umor, abnormalni srčani ritmovi, omaglica, osjećaj da ćete se onesvijestiti, nesvjestica (sinkopa) i oticanje gležnjeva, stopala, nogu, trbuha i/ili vratnih vena.

Kako CAMZYOS djeluje

CAMZYOS djeluje smanjivanjem prekomjernih kontrakcija srca i prepreka koje krv mora savladati kako bi tekla prema tijelu. Tako on može poboljšati simptome i omogućiti Vam aktivniji život.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek CAMZYOS

Nemojte uzimati CAMZYOS:

- ako ste alergični na mavakamten ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste trudni ili žena reproduktivne dobi koja ne koristi učinkovitu kontracepciju.
- ako uzimate lijekove koji mogu povisiti razinu lijeka CAMZYOS u krvi kao što su:
 - lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija koji se uzimaju kroz usta, primjerice itraconazol, ketokonazol, posakonazol i vorikonazol,
 - neki lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija poput antibiotika klaritromicina,
 - neki lijekovi za liječenje infekcije HIV-om, primjerice kobicistat, ritonavir,
 - neki lijekovi za liječenje raka, primjerice ceritinib, idelalisib, tukatinib.

Obratite se svom liječniku i pitajte uzimate li neki lijek koji onemogućuje uzimanje mavakamtena. Pogledajte dio „Drugi lijekovi i CAMZYOS”.

Upozorenja i mjere opreza

Rutinski testovi

Vaš liječnik provjerit će kako Vaše srce radi (stanje Vašeg srca) pomoću ehokardiograma (ultrazvučnog pregleda koji snima Vaše srce) prije prve doze i redovito za vrijeme liječenja lijekom CAMZYOS. Vrlo je važno dolaziti na te preglede ehokardiografijom jer liječnik mora provjeriti učinak lijeka CAMZYOS na Vaše srce. Dozu kojom se liječite možda će biti potrebno prilagoditi kako bi se poboljšao Vaš odgovor ili smanjile nuspojave.

Ako ste žena reproduktivne dobi, Vaš će liječnik možda prije početka liječenja lijekom CAMZYOS izvršiti test na trudnoću.

Vaš liječnik možda će morati provjeriti kako Vaše tijelo razgrađuje (metabolizira) ovaj lijek jer na temelju toga može odrediti način liječenja lijekom CAMZYOS (pogledajte dio 3).

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku:

- **ako tijekom liječenja lijekom CAMZYOS dobijete bilo koji od sljedećih simptoma:**
 - nov ili pojačan nedostatak zraka,
 - bol u prsnom košu,
 - umor,
 - palpitacije (snažno lupanje srca koje može biti ubrzano ili nepravilno) ili
 - oticanje nogu.

To bi mogli biti znakovi i simptomi sistoličke disfunkcije, stanja u kojem srce ne može pumpati dovoljnom snagom, što može biti opasno po život i dovesti do zatajenja srca.

- **ako razvijete** ozbiljnu infekciju ili nepravilne otkucaje srca (aritmija) jer bi to moglo povećati Vaš rizik od razvijanja zatajenja srca.

Vaš doktor možda će morati dodatno testirati Vašu srčanu funkciju, privremeno prekinuti liječenje ili promijeniti Vam dozu, ovisno o tome kako se osjećate.

Žene reproduktivne dobi

Ako ga uzimate tijekom trudnoće, CAMZYOS može štetiti nerođenom djetetu. Prije početka liječenja lijekom CAMZYOS Vaš će Vam liječnik objasniti rizik kojemu ste izloženi i zamoliti Vas da napravite test na trudnoću kako biste bili sigurni da niste trudni. Liječnik će Vam dati karticu koja objašnjava zašto ne smijete zatrudnjati dok uzimate CAMZYOS. Objašnjava i što poduzeti kako bi se tijekom liječenja lijekom CAMZYOS izbjegla trudnoća. Tijekom liječenja i 6 mjeseci nakon prekida liječenja morate koristiti učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio „Trudnoća i dojenje”).

Ako zatrudnite dok uzimate CAMZYOS, odmah o tome obavijestite liječnika. Liječnik će prekinuti liječenje (pogledajte „Ako prestanete uzimati CAMZYOS” u 3. dijelu).

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci (mlađoj od 18 godina) jer učinkovitost i sigurnost lijeka CAMZYOS nisu ispitivane u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i CAMZYOS

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga što drugi lijekovi mogu utjecati na to kako CAMZYOS djeluje. Neki lijekovi mogu povećati količinu lijeka CAMZYOS u Vašem tijelu i povećati vjerojatnost da ćete dobiti nove nuspojave koje mogu biti teške. Drugi lijekovi mogu smanjiti količinu lijeka CAMZYOS u Vašem tijelu i mogu smanjiti njegove pozitivne učinke.

Osobito je važno da prije uzimanja lijeka CAMZYOS obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili ste promijenili dozu bilo kojeg od sljedećih lijekova:

- neke lijekove za smanjenje količine kiseline koju Vaš želudac proizvodi (cimetidin, omeprazol,esomeprazol, pantoprazol)
- antibiotike za bakterijske infekcije (primjerice klaritromicin, eritromicin)
- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (primjerice itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, posakonazol i vorikonazol)
- lijekove za liječenje depresije (primjerice fluoksetin, fluvoksamin, citalopram)
- lijekove za infekcije HIV-om (primjerice ritonavir, kobicistat, efavirenz)
- rifampicin (antibiotik za bakterijske infekcije poput tuberkuloze)
- apalutamid, enzalutamid, mitotan, ceritinib, idelalisib, ribociklib, tucatinib (lijekovi za liječenje nekih vrsta raka)
- lijekove za napadaje ili epilepsiju (primjerice karbamazepin i fenitoin, fenobarbital, primidon)
- gospinu travu (biljni lijek protiv depresije)
- lijekove koji utječu na srce (poput beta blokatora i blokatora kalcijevih kanala, npr. verapamil i diltiazem)
- lijekove koji Vaše srce čine otpornijim na abnormalnu aktivnost (primjerice blokatori natrijevih kanala, npr. dizopiramid)
- tiklopidin (lijek za sprječavanje srčanog i moždanog udara)
- letermovir (lijek za liječenje infekcija citomegalovirusom)
- noretindron (lijek za liječenje raznih menstrualnih poremećaja)
- prednizon (steroid).

Ako uzimate ili ste uzeli bilo koji od tih lijekova ili ste promijenili dozu kojega od tih lijekova, Vaš Vas liječnik mora pažljivo pratiti, možda će morati promijeniti dozu lijeka CAMZYOS ili razmisliti o zamjenskom liječenju.

Ako niste sigurni uzimate li bilo koji od prethodno navedenih lijekova, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete CAMZYOS. Prije prestanka uzimanja ili promjene doze lijeka ili početka uzimanja novog lijeka obratite se liječniku ili ljekarniku.

Nemojte uzimati bilo koji od prethodno navedenih lijekova povremeno niti ponekad (neredovito) jer bi to moglo promijeniti količinu lijeka CAMZYOS u Vašem tijelu.

CAMZYOS s hranom i pićem

Budite oprezni pri konzumiranju soka od grejpa tijekom liječenja lijekom CAMZYOS jer on može promijeniti količinu lijeka CAMZYOS u Vašem tijelu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Nemojte uzimati CAMZYOS tijekom trudnoće, 6 mjeseci prije nego zatrudnite ili ako ste žena reproduktivne dobi, a ne koristite učinkovitu kontracepciju. CAMZYOS može štetiti Vašem nerođenom djetetu. Ako ste žena reproduktivne dobi, Vaš će Vas liječnik informirati o tom riziku te provjeriti jeste li trudni prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja. Liječnik će Vam dati

karticu koja objašnjava zašto ne biste trebali zatrudnjeti dok uzimate CAMZYOS. Ako zatrudnite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate zatrudnjeti dok uzimate CAMZYOS, odmah to recite svom liječniku.

Dojenje

Nije poznato prelazi li CAMZYOS u majčino mlijeko. Ne smijete dojiti dok uzimate CAMZYOS.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mavakamten može imati mali utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako osjećate omaglicu dok uzimate lijek, ne upravljajte vozilom, biciklom te ne upotrebljavajte alate ni strojeve.

CAMZYOS sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek CAMZYOS

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena je početna doza 2,5 mg ili 5 mg kroz usta jedanput na dan. Vaš liječnik možda će morati provjeriti kako se ovaj lijek razgrađuje (metabolizira) u Vašem tijelu. Tim se rezultatima pretraga može voditi pri određivanju Vašeg liječenja lijekom CAMZYOS. Vaš će liječnik možda propisati smanjenu početnu dozu i ako imate problema s jetrom.

Liječnik će pratiti koliko dobro Vaše srce radi dok uzimate CAMZYOS ehokardiografijom te Vam može promijeniti dozu na temelju rezultata tog pregleda (povećati dozu, smanjiti je ili privremeno prekinuti liječenje).

Liječnik će Vam reći koliko lijeka CAMZYOS uzeti.

Liječnik će Vam propisati jednokratnu dnevnu dozu od 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ili 15 mg. Maksimalna pojedinačna doza je 15 mg jedanput na dan. Smijete uzeti samo jednu kapsulu svaki dan u dozi koju Vam je propisao liječnik kako biste bili sigurni da ste primili ispravnu količinu lijeka CAMZYOS.

Uvijek uzimajte CAMZYOS onako kako Vam je to propisao liječnik.

Prvi će se ehokardiografski pregled izvršiti prije početka liječenja, zatim ponovno tijekom kasnijih posjeta liječniku u 4., 8. i 12. tjednu radi procjene Vašeg odgovora na CAMZYOS. Redovita će se ehokardiografija potom vršiti svakih 12 tjedana. Ako Vam liječnik u bilo kojem trenutku promijeni dozu lijeka CAMZYOS, 4 tjedna nakon toga izvršit će se ehokardiografski pregled radi provjere je li doza koju primete korisna.

Uzimanje lijeka

- Progutajte cijelu kapsulu s čašom vode, približno u isto vrijeme svaki dan.
- Lijek možete uzimati s hranom ili između obroka.

Ako uzmete više lijeka CAMZYOS nego što ste trebali

Ako uzmete više kapsula nego što ste trebali, obratite se liječniku, a u slučaju da ste uzeli 3 do 5 puta veću dozu od preporučene odmah otiđite u bolnicu. Ako je to moguće, uzmite pakiranje lijeka i ovu uputu sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti CAMZYOS

Ako ste zaboravili uzeti lijek CAMZYOS u uobičajeno vrijeme, uzmite dozu čim se sjetite taj isti dan, a sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme sljedeći dan. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu.

Ako prestanete uzimati CAMZYOS

Nemojte prestati uzimati CAMZYOS osim ako Vas tako uputi liječnik. Ako želite prestati uzimati CAMZYOS, obavijestite o tome svog liječnika i razmotrite s njim najbolji način za to.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah se obratite liječniku ili ljekarniku ako tijekom liječenja lijekom CAMZYOS dobijete bilo koji od sljedećih simptoma:

- nov ili pojačan nedostatak zraka, bol u prsnoj koži, umor, palpitacije (snažno lupanje srca koje može biti ubrzano ili nepravilno) ili oticanje nogu. To bi mogli biti znakovi i simptomi sistoličke disfunkcije (stanja u kojem srce ne može pumpati dovoljnom snagom), što može dovesti do zatajenja srca i biti opasno po život. (*Česta nuspojava*)

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- omaglica
- teškoće s disanjem

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- nesvjestica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek CAMZYOS

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i na kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CAMZYOS sadrži

- Djelatna tvar je mavakamten. Jedna tvrda kapsula sadrži 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ili 15 mg mavakamtena.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: koloidni hidratizirani silicijev dioksid, manitol (E421), hipromeloza (E464), umrežena karmelozanatrij (E468, pogledajte dio 2 „CAMZYOS sadrži natrij“), magnezijev stearat

- ovojnica kapsule:
CAMZYOS 2,5 mg tvrde kapsule
 želatina, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crni (E172), željezov oksid, crveni (E172)
CAMZYOS 5 mg tvrde kapsule
 želatina, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, žuti (E172)
CAMZYOS 10 mg tvrde kapsule
 želatina, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crveni (E172)
CAMZYOS 15 mg tvrde kapsule
 želatina, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crni (E172)
- tinta za označavanje: željezov oksid, crni (E172), šelak (E904), propilenglikol (E1520), amonijak, koncentrirana otopina (E527), kalijev hidroksid (E525).

Kako CAMZYOS izgleda i sadržaj pakiranja

- CAMZYOS 2,5 mg, duljine približno 18,0 mm, tvrde kapsule (kapsule) imaju svijetlozljutu neprozirnu kapicu i bijelo neprozirno tijelo s natpisom „2.5 mg“ na kapici i „Mava“ na tijelu otisnutim crnom tintom.
- CAMZYOS 5 mg, duljine približno 18,0 mm, tvrde kapsule (kapsule) imaju žutu neprozirnu kapicu i bijelo neprozirno tijelo s natpisom „5 mg“ na kapici i „Mava“ na tijelu otisnutim crnom tintom.
- CAMZYOS 10 mg, duljine približno 18,0 mm, tvrde kapsule (kapsule) imaju ružičastu neprozirnu kapicu i bijelo neprozirno tijelo s natpisom „10 mg“ na kapici i „Mava“ na tijelu otisnutim crnom tintom.
- CAMZYOS 15 mg, duljine približno 18,0 mm, tvrde kapsule (kapsule) imaju sivu neprozirnu kapicu i bijelo neprozirno tijelo s natpisom „15 mg“ na kapici i „Mava“ na tijelu otisnutim crnom tintom.

Tvrde kapsule pakirane su u blistere od aluminijske folije koji sadrže 14 tvrdih kapsula.

Svako pakiranje sadrži 14, 28 ili 98 tvrdih kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.