

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CAMZYOS 2,5 mg kemény kapszula
CAMZYOS 5 mg kemény kapszula
CAMZYOS 10 mg kemény kapszula
CAMZYOS 15 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

CAMZYOS 2,5 mg kemény kapszula

2,5 mg mavakamtént (mavacamten) tartalmaz kemény kapszulánként.

CAMZYOS 5 mg kemény kapszula

5 mg mavakamtént (mavacamten) tartalmaz kemény kapszulánként.

CAMZYOS 10 mg kemény kapszula

10 mg mavakamtént (mavacamten) tartalmaz kemény kapszulánként.

CAMZYOS 15 mg kemény kapszula

15 mg mavakamtént (mavacamten) tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

CAMZYOS 2,5 mg kemény kapszula

A kapszula felső része világoslila színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „2,5 mg” felirattal, a kapszula alsó része fehér színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „Mava” felirattal, mindkét esetben sugárirányban. Kapszulaméret: körülbelül 18,0 mm hosszú.

CAMZYOS 5 mg kemény kapszula

A kapszula felső része citromsárga színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „5 mg” felirattal, a kapszula alsó része fehér színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „Mava” felirattal, mindkét esetben sugárirányban. Kapszulaméret: körülbelül 18,0 mm hosszú.

CAMZYOS 10 mg kemény kapszula

A kapszula felső része rózsaszín színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „10 mg” felirattal, a kapszula alsó része fehér színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „Mava” felirattal, mindkét esetben sugárirányban. Kapszulaméret: körülbelül 18,0 mm hosszú.

CAMZYOS 15 mg kemény kapszula

A kapszula felső része szürke színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „15 mg” felirattal, a kapszula alsó része fehér színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „Mava” felirattal, mindkét esetben sugárirányban. Kapszulaméret: körülbelül 18,0 mm hosszú.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CAMZYOS tünetekkel járó (a New York Heart Association, NYHA szerinti II-III. osztályú) obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia (oHCM) kezelésére javallott felnőtt betegeknél (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell elkezdni.

A kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF, left ventricular ejection fraction), echocardiográfiával (lásd 4.4 pont). Ha az LVEF-érték < 55%, a kezelést nem szabad megkezdni.

A kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nőknek negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük (lásd 4.4 és 4.6 pont).

A megfelelő mavakamten dózis meghatározásához a betegeknél citokróm P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) genotipizálást kell végezni. A CYP2C19 gyengén metabolizáló fenotípusú betegeknél a mavakamten expozíciója (akár háromszorosára) megnövekedhet, ami a systolés dysfunctio fokozott kockázatához vezethet a normál metabolizálókhoz képest (lásd 4.4 és 5.2 pont). Ha a kezelést a CYP2C19 fenotípus meghatározása előtt kezdik el, a betegeknél a CYP2C19 fenotípus meghatározásáig a gyengén metabolizálókra vonatkozó adagolási utasításokat kell követniük (lásd az 1. ábrát és az 1. táblázatot).

Adagolás

A dózistartomány 2,5 mg és 15 mg közötti (2,5 mg, 5 mg, 10 mg vagy 15 mg). A hatáserőségek közötti biológiai egyenértékűséget embereknél végzett bioekvivalencia-vizsgálattal nem támasztották alá; ezért tilos több kapszulát alkalmazni az előírt dózis beadásához, csak egyetlen, megfelelő dózisú kapszulát kell alkalmazni.

CYP2C19 gyengén metabolizáló fenotípus

Javasolt kezdődózis napi egyszer 2,5 mg, szájon át szedve. A maximális dózis napi egyszer 5 mg. A beteg korai klinikai válaszát a bal kamrai kiáramlási pálya (LVOT, left ventricular outflow tract) Valsalva-manőver mellett meghatározott gradiense alapján kell értékelni, 4 és 8 héttel a kezelés megkezdése után (lásd az 1. ábrát).

CYP2C19 közepes, normál, gyors és ultragyors metabolizáló fenotípus

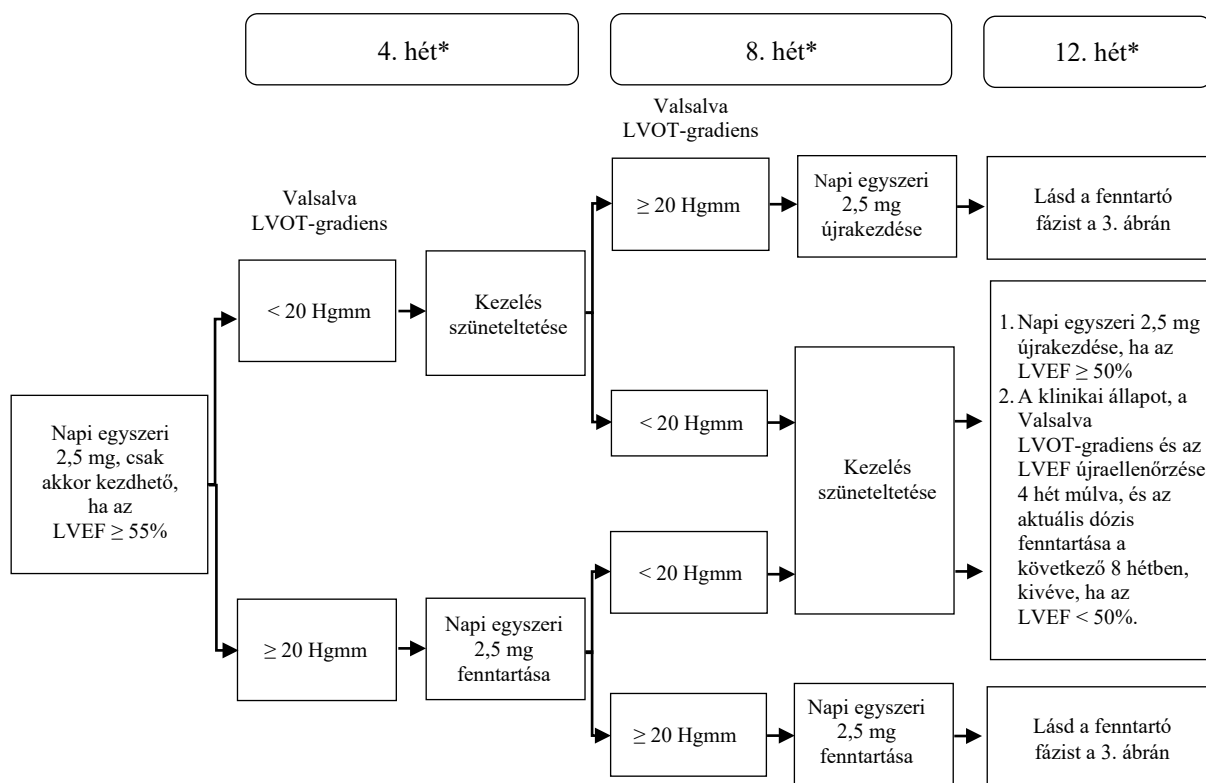
Javasolt kezdődózis napi egyszer 5 mg szájon át szedve. A maximális dózis napi egyszer 15 mg. A beteg korai klinikai válaszát a Valsalva-manőver mellett meghatározott LVOT-gradiense alapján kell értékelni, 4 és 8 héttel a kezelés megkezdése után (lásd 2. ábra).

A személyre szabott fenntartó dózis elérése után a betegek állapotát 12 hetente értékelni kell (lásd 3. ábra). Ha a beteg LVEF-értéke bármely kontroll vizsgálat alkalmával < 50%, a kezelést 4 hétre meg kell szakítani, és amíg az LVEF-érték vissza nem tér $\geq 50\%$ -ra (lásd 4. ábra).

Az olyan betegeknek, akiknél egyidejűleg fennálló betegség, például súlyos fertőzés vagy arhythmia (beleértve a pitvarfibrillációt vagy más nem kontrollált tachyarrhythmia) károsíthatja a szisztolés funkciót, az LVEF értékelése ajánlott, és a dózis emelése nem javasolt, amíg az egyidejűleg fennálló betegség meg nem szűnik (lásd 4.4 pont).

Mérlegelni kell a kezelés leállítását azoknál a betegeknek, akik 4-6 hónapos, a maximálisan tolerálható dózissal történő kezelést követően nem mutatnak választ (pl. nem javulnak a tünetek, az életminőség, a terhelhetőség, az LVOT-gradiens).

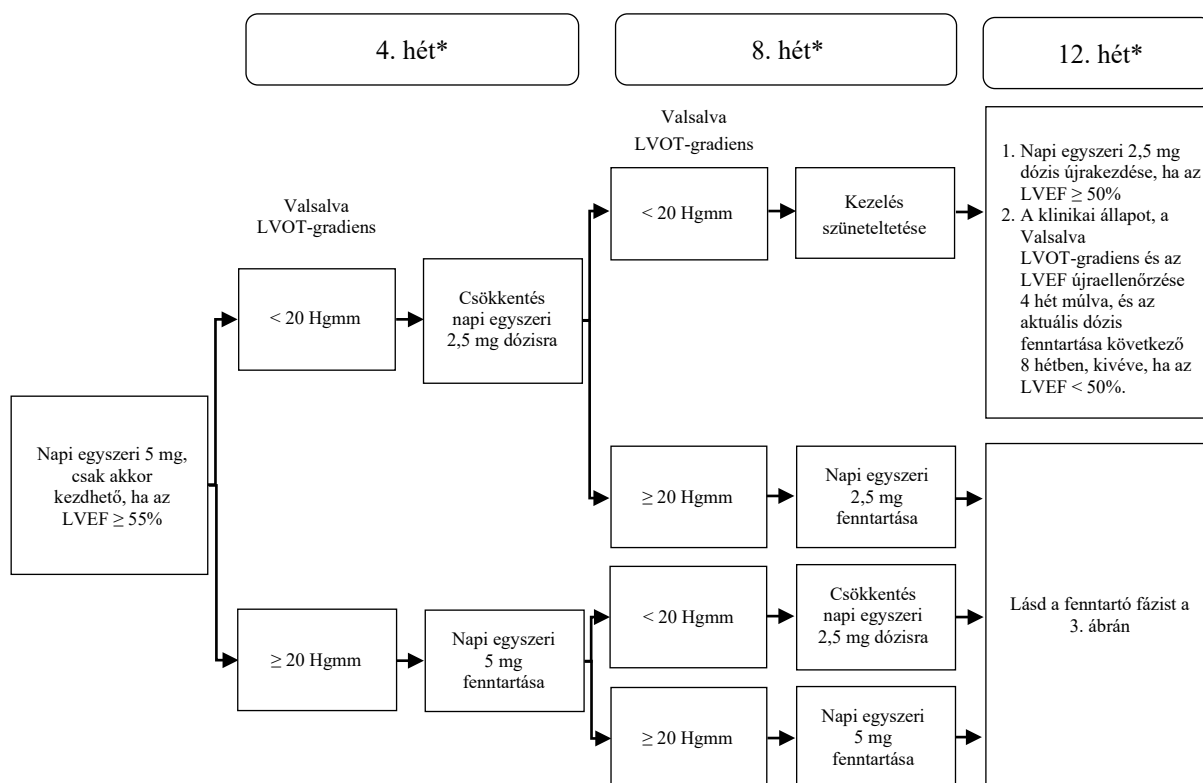
1. ábra: A kezelés megkezdése CYP2C19 gyengén metabolizáló fenotípusú betegeknek



* A kezelés megszakítása, ha az LVEF bármely kontrollvizsgálat során < 50%; 4 hét után a kezelés újakezdése, ha az LVEF ≥ 50% (lásd 4. ábra).

LVEF = bal kamrai ejekciós frakció; LVOT = bal kamrai kiáramlási pálya

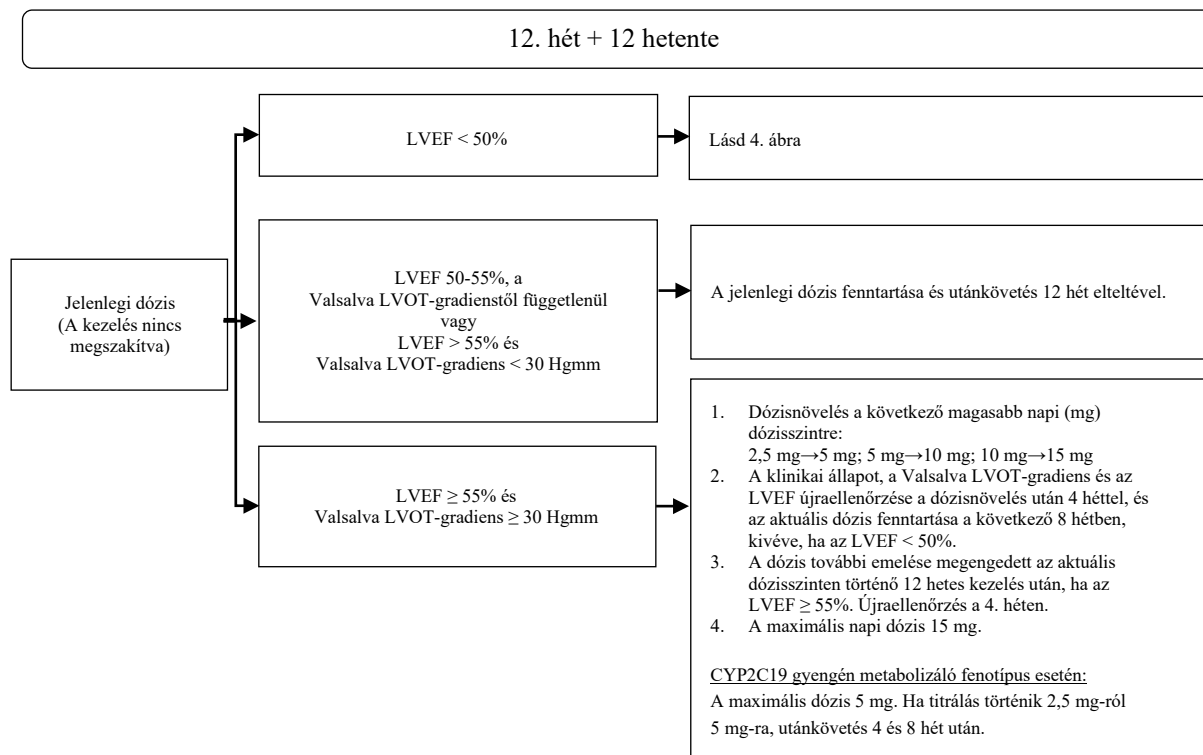
2. ábra: A kezelés megkezdése CYP2C19 közepes, normál, gyors és ultragyors metabolizáló fenotípus esetén



* A kezelés megszakítása, ha az LVEF bármely kontrollvizsgálat során < 50%; 4 hét után a kezelés újrakezdése, ha az LVEF ≥ 50% (lásd 4. ábra).

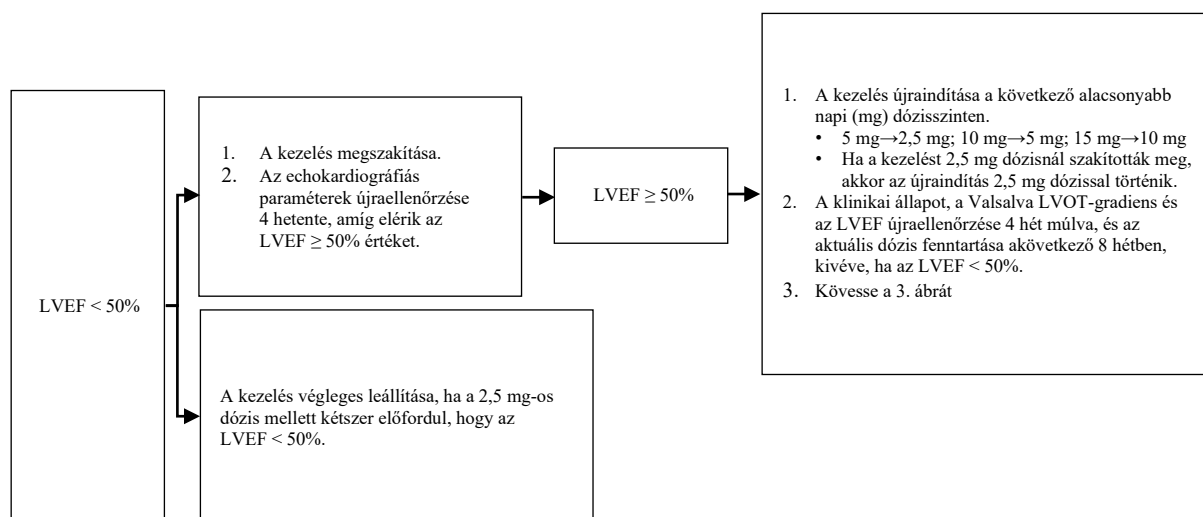
LVEF = bal kamrai ejekciós frakció; LVOT = bal kamrai kiáramlási pálya

3. ábra: Fenntartó fázis



LVEF = bal kamrai ejekciós frakció; LVOT = bal kamrai kiáramlási pálya

4. ábra: A kezelés megszakítása bármely kontrollvizsgálaton, ha az LVEF < 50%



LVEF = bal kamrai ejekciós frakció; LVOT = bal kamrai kiáramlási pálya

Dózismódosítás egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén

Bármely CYP2C19- vagy CYP3A4-gátlóval vagy -induktorral egyidejűleg végzett kezelésnél kövesse az 1. táblázatban bemutatott lépéseket (lásd még 4.5 pont).

1. táblázat: A mavakamtén dózisának módosítása egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek	CYP2C19 gyengén metabolizáló fenotípus*	CYP2C19 közepes, normál, gyors és ultra-gyors metabolizáló fenotípus
Gátlók		
Erős CYP2C19-gátló és erős CYP3A4-gátló egyidejű alkalmazása	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Erős CYP2C19-gátló	Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.5 pont). Ha a CYP2C19 fenotípust még nem határozták meg: A 2,5 mg-os kezdődózt nem kell módosítani. A dózist 5 mg-ról 2,5 mg-ra kell csökkenteni, vagy szüneteltetni kell a kezelést, ha a beteg 2,5 mg-ot kap (lásd 4.5 pont).	A mavakamtén alkalmazását 2,5 mg-os dózissal kell megkezdeni. A dózist 15 mg-ról 5 mg-ra, illetve 10 mg-ról és 5 mg-ról 2,5 mg-ra kell csökkenteni, vagy 2,5 mg-os dózis alkalmazása esetén szüneteltetni kell a kezelést (lásd 4.5 pont).
Erős CYP3A4-gátló	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)	Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.5 pont).
Közepesen erős CYP2C19-gátló	Dózismódosítás nem szükséges. Ha a CYP2C19 fenotípust még nem határozták meg: A 2,5 mg-os kezdődózt nem kell módosítani. A dózist 5 mg-ról 2,5 mg-ra kell csökkenteni, vagy szüneteltetni kell a kezelést, ha a beteg 2,5 mg-ot kap (lásd 4.5 pont).	Az 5 mg-os kezdődózt nem kell módosítani. A dózist egy dózisszinttel csökkenteni kell, vagy szüneteltetni kell a kezelést, ha a beteg 2,5 mg-ot kap (lásd 4.5 pont).

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek	CYP2C19 gyengén metabolizáló fenotípus*	CYP2C19 közepes, normál, gyors és ultra-gyors metabolizáló fenotípus
Közepesen erős vagy gyenge CYP3A4-gátló	A 2,5 mg-os kezdődózt nem kell módosítani. Ha a betegek 5 mg-os mavakamtén-dózt kapnak, a dózt 2,5 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont).	Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.5 pont).
Induktorok		
Erős CYP2C19-induktor és erős CYP3A4-induktor adagolásának abbahagyása vagy dózisának csökkentése	A dózt 5 mg-ról 2,5 mg-ra kell csökkenteni, vagy szüneteltetni kell a kezelést, ha a beteg 2,5 mg-ot kap (lásd 4.5 pont).	Ha a beteg 5 mg vagy annál nagyobb dózisokat kap, a dózt egy dózisszinttel csökkenteni kell, amikor a mavakamtén szedése alatt az erős induktorok adagolását abbahagyják vagy dózisukat csökkentik (lásd 4.5 pont). Dózismódosítás nem szükséges 2,5 mg-os dózis esetén.
Közepesen erős vagy gyenge CYP3A4-induktor adagolásának abbahagyása vagy dózisának csökkentése	A mavakamtén dózisát 2,5 mg-ra kell csökkenteni, vagy szüneteltetni kell a kezelést, ha a beteg 2,5 mg-ot kap (lásd 4.5 pont).	Dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.5 pont).

*azokat a betegeket is magában foglalja, akiknél a CYP2C19 fenotípusát még nem határozták meg.

Kihagyott vagy késve bevett dózisok

Valamely dózis kihagyása esetén azt a lehető leghamarabb be kell venni, majd másnap a következő ütemezett dózist a szokásos időpontban kell bevenni. Két dózis nem vehető be ugyanazon a napon.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség a standard dózis és a titrálási rend módosítására a 65 éves és idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség a standard dózis és a titrálási rend módosítására enyhe (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR]: 60-89 ml/perc/1,73 m²) vagy közepesen súlyos (eGFR: 30-59 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem adható adagolási ajánlás, mivel a mavakamtént nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A mavakamtén kezdő dózisának 2,5 mg-nak kell lennie minden enyhe (Child–Pugh A) és közepesen súlyos (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegnél, mivel a mavakamtén-expozíció valószínűleg megnő (lásd 5.2 pont). Súlyos (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem adható adagolási ajánlás, mivel a mavakamtént nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A mavakamtén biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A mavakamtén nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél a lehetséges biztonságossági aggályok miatt.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A gyógyszert naponta egyszer kell alkalmazni, étkezés közben vagy attól függetlenül, mindennap körülbelül ugyanabban az időpontban. Egyetlen kapszulát kell beadni az előírt adaghoz. A kapszulát egészben, vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Egyidejű kezelés erős CYP3A4-gátlókkal CYP2C19 gyengén metabolizáló fenotípusú és nem meghatározott CYP2C19 fenotípusú betegek esetében (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).
- Egyidejű kezelés erős CYP2C19-gátló és erős CYP3A4-gátló kombinációjával (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

< 50% LVEF-értékkel meghatározott systolés dysfunctio

A mavakamtén csökkenti az LVEF-értéket és tünetekkel járó systolés dysfunctio (LVEF < 50%) miatti szívelégtelenséget okozhat. Azoknál a betegeknél, akik súlyos, interkurrens betegségben, például fertőzésben vagy arrhythmiában (beleértve a pitvarfibrillációt vagy más, nem kontrollált tachyarrhythmiát is) szenvednek, vagy azoknál akik jelentős szívsebészeti beavatkozásokon esnek át nagyobb lehet a systolés dysfunctio és a szívelégtelenség kialakulásának kockázata (lásd 4.8 pont). Az újonnan fellépő vagy súlyosbodó dyspnoe, mellkasi fájdalom, kimerültség, palpitáció, lábszárödéma vagy az N-terminális pro-B-típusú natriuretikus peptid (NT-proBNP) szintjének emelkedése a systolés dysfunctio jelei és tünetei lehetnek, ezért ilyen esetben a szív működését azonnal ellenőrizni kell. Az LVEF-értéket a kezelés megkezdése előtt meg kell határozni, azt követően pedig szorosan figyelemmel kell kísérni. A $\geq 50\%$ LVEF-érték fenntartásának biztosítása érdekében a kezelés megszakítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont).

A szívelégtelenség kockázata vagy a mavakamténre adott válasz hiánya kölcsönhatások miatt

A mavakamtén elsősorban a CYP2C19 és kisebb mértékben a CYP3A4 izoenzimen metabolizálódik, a CYP2C19 gyengén metabolizálóknak esetében pedig főként a CYP3A4 izoenzimen, ami a következő kölcsönhatásokhoz vezethet (lásd 4.5 pont):

- Valamely erős vagy közepesen erős CYP3A4-gátló vagy bármely CYP2C19-gátló alkalmazásának a megkezdése vagy dózisének emelése fokozhatja a systolés dysfunctio miatti szívelégtelenség kockázatát.
- Bármely CYP3A4- vagy CYP2C19-gátlóval végzett kezelés leállításának vagy dózisének csökkentése a mavakamténre adott terápiás válasz megszűnéséhez vezethet.
- Valamely erős CYP3A4-induktor vagy erős CYP2C19-induktor alkalmazásának megkezdése a mavakamténre adott terápiás válasz megszűnéséhez vezethet.
- Valamely erős CYP3A4-induktorral vagy erős CYP2C19-induktorral végzett kezelés leállításának fokozhatja a systolés dysfunctio miatti szívelégtelenség kockázatát.

A mavakamtén-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során mérlegelni kell a kölcsönhatások, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszerekkel (például omeprazollal vagy ezomeprazollal) kialakuló kölcsönhatások lehetőségét.

- Az erős CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazása a CYP2C19 gyengén metabolizáló fenotípusú és nem meghatározott CYP2C19 fenotípusú betegek esetében ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
- Az egyidejű kezelés erős CYP2C19-gátló és erős CYP3A4-gátló kombinációjával ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
- A mavakamtén dózisének módosítására és/vagy szoros monitorozásra lehet szükség olyan betegeknél, akiknél a CYP2C19- vagy CYP3A4-gátlókkal vagy -induktorokkal kezdenek kezelést, abbahagyják a kezelést, illetve módosítják ezek dózisékat (lásd 4.2 és 4.5 pont). Ezeknek a gyógyszereknek az eseti alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Negatív inotróp hatású szerek egyidejű alkalmazása

A mavakamtén és a dizopiramid egyidejű alkalmazásának biztonságosságát vagy a mavakamtén alkalmazásának biztonságosságát olyan betegeknél, akik béta-blokkolókat verapamillal vagy diltiazemmel kombinációban kapnak, nem igazolták. Ezért a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani ezen gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.5 pont).

Embrionális és magzati toxicitás

Állatokon végzett vizsgálatok alapján a mavakamténről feltételezhető, hogy terhes nőknél való alkalmazás esetén embriofötális toxicitást okoz (lásd 5.3 pont). A magzatot érintő kockázat miatt a CAMZYOS alkalmazása ellenjavallott terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást. A kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő kockázatról, negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük, valamint hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 6 hónapig azt követően (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Mavakamtén-kezelésben részesülő betegnél új, negatív inotróp hatású szerekkel történő kezelés megkezdése vagy a negatív inotróp hatású hatóanyag dózisának emelése esetén az LVEF monitorozása mellett szoros orvosi felügyeletet kell biztosítani a stabil dózisok és a klinikai válasz eléréséig (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek hatása a mavakamténre

CYP2C19 közepes, normál, gyors és ultragyors metabolizálók esetében a mavakamtént elsősorban a CYP2C19, kisebb mértékben pedig a CYP3A4 metabolizálja. CYP2C19 gyengén metabolizálók esetében a metabolizmus főként a CYP3A4 izoenzim által történik (lásd 5.2 pont). A CYP2C19-gátlók/induktorok és a CYP3A4-gátlók/induktorok így befolyásolhatják a mavakamtén kiürülését, valamint növelhetik/csökkenthetik a mavakamtén plazmakoncentrációját, és ez a CYP2C19 fenotípustól függ.

Az összes klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatba főként CYP2C19 normál metabolizálókat vontak be, és nem választottak be CYP2C19 gyengén metabolizálókat a gyógyszerkölsönhatás értékelésébe, ezért a CYP2C19- és CYP3A4-gátlók mavakamténnel való együttes alkalmazásának hatása CYP2C19 gyengén metabolizálók esetében nem teljesen egyértelmű.

A 2. táblázat tartalmazza a mavakamtén dózisának módosítására és/vagy szoros monitorozásra vonatkozó ajánlásokat olyan betegeknél, akiknél CYP2C19- vagy CYP3A4-gátlókkal, illetve CYP2C19- vagy CYP3A4-induktorokkal kezdenek kezelést, abbahagyják a kezelést, vagy módosítják a dózisát.

Erős CYP2C19- plusz erős CYP3A4-gátlók

A mavakamtén együttes alkalmazása erős CYP2C19-, illetve erős CYP3A4-gátló kombinációjával ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

CYP2C19-gátlók

A klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatban nem vizsgálták a közepesen erős és erős CYP2C19-gátló hatását a mavakamtén farmakokinetikájára. Egy erős CYP2C19-gátló (pl. tiklopidin) hatása hasonló lesz a CYP2C19 gyengén metabolizáló státuszhoz (lásd 1. táblázat).

A mavakamtén együttes alkalmazása gyenge CYP2C19-gátlóval (omeprazollal) a mavakamtén AUC_{inf} 48%-os emelkedését eredményezte, és nem gyakorolt hatást a C_{max} értékére, CYP2C19 normál metabolizálónál.

CYP2C19-gátló eseti adása (például omeprazol vagy ezomeprazol) nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

CYP3A4-gátlók

A mavakamtén együttes alkalmazása erős CYP3A4-gátlóval (itakonazollal) a mavakamtén plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezte CYP2C19 normál metabolizálónál (legfeljebb 59%-os emelkedés az AUC_{0-24} és 40%-os emelkedés a C_{max} értékekben).

A mavakamtén együttes alkalmazása közepesen erős CYP3A4-gátlóval (verapamillal) a mavakamtén plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezte CYP2C19 normál metabolizálónál (16%-os emelkedés az AUC_{inf} és 52%-os emelkedés a C_{max} értékekben). Ez a változás nem minősült klinikailag szignifikánsnak.

CYP2C19- és CYP3A4-induktorok

Nem végeztek klinikai kölcsönhatás-vizsgálatokat az erős CYP3A4- és CYP2C19-induktorral való egyidejű alkalmazás hatásának értékelésére. A mavakamtén és erős CYP2C19-, illetve CYP3A4-induktor (pl. rifampicin) egyidejű alkalmazása várhatóan jelentősen befolyásolja a mavakamtén farmakokinetikáját (PK), és ez a hatásosság csökkenéséhez vezet. Ezért a CYP2C19 és a CYP3A4 erős induktoraival való egyidejű alkalmazása nem javasolt. A CYP2C19- vagy CYP3A4 erős induktorával történő egyidejű kezelés abbahagyása esetén gyakoribb klinikai ellenőrzés szükséges, a mavakamtén dózist pedig csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

2. táblázat: A mavakamtén dózisének módosítása/monitorozása egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek	CYP2C19 gyengén metabolizáló fenotípus*	CYP2C19 közepes, normál, gyors és ultragyors metabolizáló fenotípus
Gátlók		
Erős CYP2C19-gátló és erős CYP3A4-gátló egyidejű alkalmazása	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)
Erős CYP2C19-gátló (pl. tiklopidin, flukonazol, fluvoxamin)	Dózismódosítás nem szükséges. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv folytatása (lásd 4.2 pont). Ha a CYP2C19 fenotípust még nem határozták meg: A 2,5 mg kezdődózt nem kell módosítani. A dózist 5 mg-ról 2,5 mg-ra kell csökkenteni, vagy szüneteltetni kell a kezelést, ha a beteg 2,5 mg-ot kap. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv folytatása (lásd 4.2 pont).	A mavakamtén alkalmazását 2,5 mg-os dózissal kell megkezdeni. A dózist 15 mg-ról 5 mg-ra, illetve 10 mg-ról és 5 mg-ról 2,5 mg-ra kell csökkenteni, vagy 2,5 mg-os dózis esetén szüneteltetni kell a kezelést. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása (lásd 4.2 pont).

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek	CYP2C19 gyengén metabolizáló fenotípus*	CYP2C19 közepes, normál, gyors és ultragyors metabolizáló fenotípus
Erős CYP3A4-gátló (pl. klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, ritonavir, kobicisztát, ceritinib, idelaliszib, tukatinib).	Ellenjavallt (lásd 4.3 pont)	Dózismódosítás nem szükséges. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása (lásd 4.2 pont).
Közepesen erős CYP2C19-gátló (pl. flukonazol, fluoxetin, omeprazol ^a)	<p>Dózismódosítás nem szükséges. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása. A mavakamtén dózisát a klinikai értékelés alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont).</p> <p>Ha a CYP2C19 fenotípust még nem határozták meg: A 2,5 mg-os kezdődózt nem kell módosítani. A dózist 5 mg-ról 2,5 mg-ra kell csökkenteni, vagy szüneteltetni kell a kezelést, ha a beteg 2,5 mg-ot kap. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása. A mavakamtén dózisát a klinikai értékelés alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont).</p>	<p>Az 5 mg-os kezdődózt nem kell módosítani.</p> <p><i>Közepesen erős gátló adagolásának megkezdése vagy dózisának emelése a mavakamtén-kezelés alatt:</i> A dózist egy dózisszinttel csökkenteni kell, vagy szüneteltetni kell a kezelést. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása (lásd 4.2 pont).</p>
Közepesen erős CYP3A4-gátló (pl. eritromicin, grépfrútlé, verapamil, diltiazem)	<p>Ha a mavakamtén-kezelés megkezdésekor a beteg ilyen gyógyszert kap, akkor a 2,5 mg-os kezdődózt nem szükséges módosítani.</p> <p><i>Közepesen erős gátló adagolásának megkezdése vagy dózisának emelése a mavakamtén-kezelés alatt:</i> Ha a betegek 5 mg-os mavakamtén-dózist kapnak, akkor a dózist 2,5 mg-ra kell csökkenteni, vagy 2,5 mg-os dózis esetén a kezelést 4 hétig szüneteltetni kell. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása (lásd 4.2 pont).</p>	Dózismódosítás nem szükséges. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása (lásd 4.2 pont).
Gyenge CYP2C19-gátló (pl. cimetidin, citaloprá, omeprazol ^a , ezomeprazol)	Dózismódosítás nem szükséges. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása. A mavakamtén dózisát a klinikai értékelés alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont).	<p><i>Gyenge gátló adagolásának megkezdése vagy dózisának emelése a mavakamtén-kezelés alatt:</i> Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, és azt követően a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása. A mavakamtén dózisát a klinikai értékelés alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont).</p>

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek	CYP2C19 gyengén metabolizáló fenotípus*	CYP2C19 közepes, normál, gyors és ultragyors metabolizáló fenotípus
Gyenge CYP3A4-gátló (pl. cimetidin, ezomeprazol, omeprazol, pantoprazol)	<p>Ha a mavakamtén-kezelés megkezdésekor a beteg ilyen gyógyszert kap, akkor a 2,5 mg-os kezdődózist nem szükséges módosítani.</p> <p><i>Gyenge gátló adagolásának megkezdése vagy dózisának emelése a mavakamtén-kezelés alatt:</i> Ha a betegek 5 mg-os mavakamtén dózist kapnak, akkor a dózist 2,5 mg-ra kell csökkenteni, vagy 2,5 mg-os dózis esetén a kezelést 4 hétig szüneteltetni kell. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása (lásd 4.2 pont).</p>	<p><i>Gyenge gátló adagolásának megkezdése vagy dózisának emelése a mavakamtén-kezelés alatt:</i> Dózismódosítás nem szükséges. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása. A mavakamtén dózisát a klinikai értékelés alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont).</p>
Induktorok		
Erős CYP2C19-induktor és erős CYP3A4-induktor (pl. rifampicin, apalutamid, enzalutamid, mitotán, fenitoin, karbamazepin, efavirenz, közösleges orbáncfű)	<p><i>Erős induktor adagolásának megkezdése vagy dózisának emelése a mavakamtén-kezelés alatt:</i> Az LVOT-gradiens és az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később. A mavakamtén dózisát a klinikai értékelés alapján kell beállítani, majd folytatni kell a beteg kezelését a monitorozási és titrálási terv szerint (lásd 4.2 pont). A maximális dózis 5 mg.</p> <p><i>Erős induktor adagolásának leállítása vagy dózisának csökkentése a mavakamtén-kezelés alatt:</i> A mavakamtén-dózist 5 mg-ról 2,5 mg-ra kell csökkenteni, vagy szüneteltetni kell a kezelést, ha a beteg 2,5 mg-ot kap. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása (lásd 4.2 pont).</p>	<p><i>Erős induktor adagolásának megkezdése vagy dózisának emelése a mavakamtén-kezelés alatt:</i> Az LVOT-gradiens és az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később. A mavakamtén dózisát a klinikai értékelés alapján kell beállítani, majd folytatni kell a beteg kezelését a monitorozási és titrálási terv szerint (lásd 4.2 pont).</p> <p><i>Erős induktor adagolásának leállítása vagy dózisának csökkentése a mavakamtén-kezelés alatt:</i> A mavakamtén dózisának csökkentése egy dózisszinttel, ha a beteg 5 mg-os vagy annál nagyobb dózist kap. A mavakamtén-dózist nem kell megváltoztatni 2,5 mg alkalmazása esetén. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv folytatása (lásd 4.2 pont).</p>

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek	CYP2C19 gyengén metabolizáló fenotípus*	CYP2C19 közepes, normál, gyors és ultragyors metabolizáló fenotípus
<p>Közepesen erős vagy gyenge CYP2C19-induktorok (pl. letermovir, noretindron, prednizon)</p>	<p>Dózismódosítás nem szükséges. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása. A mavakamtén dózisát a klinikai értékelés alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont).</p>	<p><i>Közepesen erős vagy gyenge enziminduktorral végzett kezelés elindítása a mavakamtén-kezelés alatt:</i> Az LVOT-gradiens és az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később. A mavakamtén dózisát a klinikai értékelés alapján kell beállítani, majd folytatni kell a beteg kezelését a monitorozási és titrálási terv szerint (lásd 4.2 pont).</p> <p><i>Közepesen erős vagy gyenge enziminduktorral végzett kezelés leállítása a mavakamtén-kezelés alatt:</i> A mavakamtén dózisának csökkentése egy dózisszinttel, ha a beteg 5 mg-os vagy annál nagyobb dózist kap. A mavakamtén dózist nem kell megváltoztatni, ha a beteg 2,5 mg-os dózist kap. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása. A mavakamtén dózisát a klinikai értékelés alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont).</p>
<p>Közepesen erős vagy gyenge CYP3A4-induktor (pl. fenobarbitál, primidon).</p>	<p><i>Közepesen erős vagy gyenge induktor adagolásának megkezdése vagy dózisának emelése a mavakamtén-kezelés alatt:</i> Az LVOT-gradiens és az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később. A mavakamtén dózisát a klinikai értékelés alapján kell beállítani, majd folytatni kell a kezelést a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint (lásd 4.2 pont).</p> <p><i>Közepesen erős vagy gyenge induktor adagolásának leállítása vagy dózisának csökkentése a mavakamtén-kezelés alatt:</i> A mavakamtén-dózist 2,5 mg-ra kell csökkenteni, vagy szüneteltetni kell a kezelést, ha a beteg 2,5 mg-ot kap. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv szerint a kezelés folytatása (lásd 4.2 pont).</p>	<p>Dózismódosítás nem szükséges. Az LVEF-érték ellenőrzése 4 héttel később, majd a betegre vonatkozó monitorozási és titrálási terv folytatása. A mavakamtén dózisát a klinikai értékelés alapján kell beállítani (lásd 4.2 pont).</p>

* Azokat a betegeket is magában foglalja, akiknél a CYP2C19 fenotípusát még nem határozták meg.

^a Az omeprazol napi egyszer 20 mg-os dózisban gyenge CYP2C19-gátlónak minősül, naponta egyszer 40 mg-os dózisban pedig mérsékelt CYP2C19-gátlónak minősül.

A mavakamtén hatása más gyógyszerekre

A mavakamtén *in vitro* adatai CYP3A4 lehetséges indukciójára utalnak. A mavakamtén orális fogamzásgátlókkal történő 17 napos együttes alkalmazása CYP2C19 normál, gyors és ultragyors

metabolizálóknál klinikailag releváns expozíció mellett nem csökkentette az etinilösztadiol- és a noretindron-expozíciót (melyek a leggyakrabban alkalmazott orális fogamzásgátlók összetevői, valamint a CYP3A4 szubsztrátjai). Továbbá, a mavakamtén 16 napos együttes alkalmazása CYP2C19 normál metabolizálóknál klinikailag releváns expozíció mellett a midazolám plazmakoncentrációjának 13%-os csökkenését eredményezte. Ez a változás nem minősült klinikailag szignifikánsnak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nőknél

A CAMZYOS alkalmazása hatékony fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nők esetében ellenjavallott (lásd 4.3 pont). Ezért fogamzóképes nőknek a kezelés megkezdése előtt negatív terhességi teszteredménnyel kell rendelkezniük, és tanácsadást kell nyújtani a magzatot érintő súlyos kockázatra vonatkozóan. A fogamzóképes nőknek a kezelés alatt és a CAMZYOS-kezelés abbahagyása után 6 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, mivel a kezelés abbahagyása után a mavakamtén körülbelül a felezési idő ötszöröse alatt ürül ki (körülbelül 45 nap a CYP2C19 normál metabolizálók esetében és 115 nap a CYP2C19 gyengén metabolizálók esetében) (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Amikor a mavakamtén-kezelést terhesség tervezése miatt állítják le, figyelembe kell venni azt, hogy az LVOT-obstrukció és a tünetek miatti betegségteher esetleg visszatérhet (lásd 4.4 pont).

Terhesség

A mavakamtén terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A terhesség alatt alkalmazott mavakamtén feltehetően embriofötális toxicitást okoz. Ezért a CAMZYOS alkalmazása ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). A CAMZYOS-kezelést a terhesség tervezése előtt 6 hónappal le kell állítani (lásd 4.4 pont). Ha a beteg teherbe esik, a mavakamtén alkalmazását abba kell hagyni. Orvosi tanácsadást kell nyújtani a kezeléssel összefüggő, magzatot érintő káros hatások kockázatával kapcsolatban, és ultrahangvizsgálatokat kell végezni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a mavakamtén vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Nem állnak rendelkezésre információk a mavakamténnek vagy metabolitjainak az állati anyatejbe történő kiválasztódásáról (lásd 5.3 pont). Mivel a mavakamténnek a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt nemkívánatos hatásai nem ismertek, a nők a mavakamtén-kezelés alatt nem szoptathatnak.

Termékenység

A mavakamténnel összefüggésben nem állnak rendelkezésre humán termékenységi adatok. Állatokon nem végeztek elegendő vizsgálatot a hímek vagy nőtények termékenységére vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A mavakamtén kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A mavakamtén alkalmazása során szédülés jelentkezhethet. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket, ha szédülést tapasztalnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mavakamténnel kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés (17%), a dyspnoe (12%), a systolés dysfunctio (5%) és a syncope (5%) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Két III. fázisú vizsgálatban a mavakamténnel kezelt betegek esetében jelentett mellékhatásokat az alábbi táblázat ismerteti. Összesen 179 beteg kapott napi 2,5 mg-os, 5 mg-os, 10 mg-os vagy 15 mg-os dózisú mavakamtént. A mavakamtén-kezelésben részesülő betegeknél a kezelés medián időtartama 30,1 hét volt (tartomány: 1,6-40,3 hét).

A 3. táblázatban szereplő mellékhatások felsorolása megfelel a MedDRA szerinti szervrendszeri kategóriáknak. Minden egyes szervrendszeri kategórián belül a mellékhatások csökkenő gyakoriság és súlyosság szerint vannak felsorolva. Emellett az egyes mellékhatások megfelelő gyakorisági kategóriáinak a meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

3. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés	Nagyon gyakori
	Syncope	Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Systolés dysfunctio ^a	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nagyon gyakori

^a Meghatározás szerint LVEF < 50% tünetekkel vagy anélkül.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Systolés dysfunctio

A III. fázisú vizsgálatokban, a kezelés alatt a mavakamtén-csoportban a betegek 5%-ánál (9/179) tapasztalták az LVEF < 50% reverzibilis csökkenését (medián: 45%, tartomány: 35-49%). Ezen betegek 56%-ánál (5/9) ezt a csökkenést más klinikai manifesztációk nélkül figyelték meg. A mavakamtén-kezelés megszakítását követően az összes mavakamténnel kezelt betegnél helyreállt az LVEF, és a betegek úgy fejezték be a vizsgálatot, hogy a kezelést kapták (lásd 4.4 pont).

Dyspnoe

A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a mavakamténnel kezelt betegek 12,3%-ánál számoltak be dyspnoéről, szemben a placebóval kezelt betegek 8,7%-ával. Az EXPLORER-HCM vizsgálatban a dyspnoe-események többségét (67%) a mavakamtén-kezelés abbahagyása után jelentették, és a megjelenésig eltelt idő medián értéke az utolsó dózis után 2 hét (tartomány: 0,1–4,9 hét) volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A mavakamtén túlادagolásával kapcsolatos humán tapasztalatok korlátozottak. A mavakamtént legfeljebb 144 mg-os egyszeri dózisban alkalmazták HCM-ben szenvedő betegeknél. Az adott dózis mellett egyetlen súlyos mellékhatásról számoltak be, melynek során vasovagális reakció, hypotensió és 38 másodpercig tartó asystolé jelentkezett. Egészséges alanyoknál legfeljebb 25 mg-os dózisokat alkalmaztak maximálisan 25 napig. Nyolc résztvevő közül 3-nál az LVEF legalább 20%-os csökkenését tapasztalták a 25 mg-os dózissal történő kezelés mellett. A mavakamtén túlادagolásának

legvalószínűbb következménye a systolés dysfunctio. Indokolt esetben a mavakamténnel való túlادagolás a mavakamtén-kezelés abbahagyásával, valamint a hemodinamikai állapot fenntartását célzó, szupportív beavatkozásokkal (pl. inotróp kezelés megkezdése adrenerg szerek alkalmazásával) kezelhető, beleértve a vitális paraméterek és az LVEF szoros monitorozását, valamint a beteg klinikai állapotának figyelemmel kísérését. Mavakamtén-túlادagolás esetén megfontolható az aktív szén korai alkalmazása a felszívódás csökkentése érdekében. Ez az ajánlás a gyógyszer-túlادagolás szokásos kezelésén alapul, mivel a mavakamtén felszívódásának csökkentése érdekében az aktív szén alkalmazását külön nem vizsgálták.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szívre ható szerek, Egyéb szívgyógyszerek, ATC kód: C01EB24

Hatásmechanizmus

A mavakamtén szelektív, allosztérikus és reverzibilis szív miozin-gátló. A mavakamtén az energia felszabadítására képes állapotba kerülő miozinefejek számát módosítja, és ezzel csökkenti (vagy HCM-ben normalizálja) az erőhatást kifejtő systolés és reziduális diastolés aktin-miozin kereszthidak kialakulásának a valószínűségét. A mavakamtén egyúttal a teljes miozinpopulációt egy energiatakarékos, de bármikor működésre kész, szuperrelaxált állapot felé mozdítja el. A kereszthidak túlzott mértékű képződése és a miozin szuperrelaxált állapotának diszregulációja a HCM mechanisztikus ismertetőjegyei, amelyek hiperkontraktilitáshoz, csökkent relaxációhoz, túlzott energiafogyasztáshoz és a szívizomfal fokozott igénybevételéhez vezethetnek. HCM-ben szenvedő betegeknek a szívben a mavakamténnel történő miozingátlás normalizálja a kontraktilitást, csökkenti az LVOT dinamikus elzáródását, és javítja a szív telődési nyomását.

Farmakodinámiás hatások

LVEF

Az EXPLORER-HCM vizsgálatban kiinduláskor a nyugalmi LVEF átlagértéke (SD, szórás) 74% (6) volt mindkét kezelési karon, az LVEF abszolút változásának átlagértékében mért csökkenés a kiindulási értékhez képest 4% volt (95%-os CI: -5,3, -2,5) a mavakamtén-karon, illetve 0% (95%-os CI: -1,2, 1,0) a placebokaron a 30 hetes kezelési időszak alatt. A 38. héten, a mavakamtén-kezelés 8 hetes felfüggesztését követően, az LVEF átlagértéke mindkét kezelési karon hasonló volt a kiindulási értékhez.

LVOT obstrukció

Az EXPLORER-HCM vizsgálatban a betegeknek a 4. hétre csökkent a nyugalmi és (Valsalva-manőverrel) kiváltott LVOT-gradiens átlagértéke, és ez a vizsgálat 30 hetes időtartama alatt végig fennmaradt. A 30. héten a nyugalmi és a Valsalva-manőver melletti LVOT-gradiens kiindulási értékhez viszonyított változásának átlagértéke -39 Hgmm (95%-os CI: -44,0, -33,2), illetve és -49 Hgmm (95%-os CI: -55,4, -43,0) volt a mavakamtén-karon, és -6 (95%-os CI: -10,5, -0,5) Hgmm, illetve -12 (95%-os CI: -17,6, -6,6) Hgmm volt a placebokaron. A 38. héten, a 8 hetes mavakamtén kimosódási periódust követően az LVEF- és LVOT-gradiens átlagértéke mindkét kezelési karon hasonló volt a kiindulási értékhez.

Szív-elektrofiziológia

HCM-ben a QT-intervallum intrinsic megnyúlása jelentkezhet az alapbetegség miatt, a kamrai ingerléssel vagy a HCM-es populációban általánosan alkalmazott, potenciálisan QT-megnyúlást okozó gyógyszerekkel összefüggésben. A HCM-betegeknek végzett összes mavakamtén klinikai vizsgálatban az expozíció-válasz elemzés a QTcF-intervallum koncentrációfüggő rövidülését mutatta. A 452 ng/ml dinamikus egyensúlyi C_{max} mediánérték mellett a placeboval korrigált átlagos változás az oHCM-es betegek kiindulási értékéhez képest -8,7 ms (a 90%-os CI felső és alsó határa -6,7 ms, illetve -10,8 ms)

volt. Jellemzően azoknál a betegeknel jelentkezett a legnagyobb rövidülés, akiknél a kiindulási QTcF-intervallumok hosszabbak voltak.

A normál szív működéssel kapcsolatos nem klinikai megállapításokkal összhangban, egy egészséges alanyokon végzett klinikai vizsgálatban a systolés funkció kifejezett romlásához vezető, tartósan fennálló terápiás szint feletti mavakamtén-expozíció QTc-megnyúlással (< 20 ms) társult. Egyszeri dózisok után nem figyeltek meg akut QTc-változásokat hasonló (vagy nagyobb) expozíciók mellett. Az egészséges szív működés mellett megfigyelt eredmények a szív azon mechanikai/funkcionális változásaira (kifejezett mechanikus Lv-depresszió) adott adaptív válaszreakciónak tulajdoníthatók, amelyek a miozingátlásra adott válaszként jelentkeznek normál fiziológiájú és LV kontraktilitással rendelkező szívben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

EXPLORER-HCM

A mavakamtén hatásosságát kettős vak, randomizált, placebokontrollos, párhuzamos karos, multicentrikus, nemzetközi, III. fázisú vizsgálatban értékelték, amelybe 251 olyan felnőtt beteget vontak be, akik NYHA szerinti II. és III. osztályú oHCM-ben szenvedtek, akiknél az oHCM diagnosztizálásakor nyugalmi állapotban vagy provokáció mellett LVEF \geq 55% és LVOT-csúcsgradiens \geq 50 Hgmm volt mérhető, valamint akiknél a Valsalva-manőver mellett meghatározott LVOT-gradiens értéke \geq 30 Hgmm volt a szűrés során. A betegek többsége, a mavakamtén-karon összesen 96% (béta-blokkolók 76%, kalciumcsatorna-blokkolók 20%), illetve a placebokaron 87% (béta-blokkolók 74%, kalciumcsatorna-blokkolók 13%) kapott háttérkezelést a HCM miatt.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták: vagy 30 héten keresztül naponta egyszer kaptak mavakamtént, melynek kezdődózisa 5 mg volt (123 beteg), vagy annak megfelelő placebót (128 beteg). A dózist rendszeresen módosították a betegek válaszreakciójának optimalizálása (a Valsalva-manőver mellett meghatározott LVOT-gradiens csökkentése) érdekében, a \geq 50%-os LVEF-érték fenntartásához, illetve a mavakamtén plazmakoncentrációjától függően. A 2,5 mg és 15 mg közötti dózistartományon belül összesen 60 beteg kapott 5 mg-os és 40 beteg kapott 10 mg-os dózist. A vizsgálat során 7 mavakamténnel kezelt beteg közül 3 esetben az LVEF-érték < 50% volt a 30. heti vizit előtt, és náluk átmenetileg megszakították a terápiát; 2 betegnél azonos dózissal újraindították a kezelést, míg 1 betegnél a dózist 10 mg-ról 5 mg-ra csökkentették.

A kezelésre történő besorolást a kiindulási NYHA szerinti besorolás (II. vagy III. osztály), a béta-blokkolóval végzett aktuális kezelés (igen vagy nem), valamint a csúcs oxigénfogyasztás (pVO₂) értékeléséhez alkalmazott ergométer típusa (futópad vagy szobakerékpár) alapján stratifikálták. A béta-blokkolóval és kalciumcsatorna-blokkolóval, illetve dizopiramiddal vagy ranolazinnal végzett, kettős háttérkezelésben részesülő betegeket kizárták. Az oHCM-mel azonos tüneteket mutató, szívizom hypertrophiát okozó, ismert infiltratív vagy tárolási betegségben, például Fabry-kórban, amyloidosisban vagy bal kamrai hypertrophiával járó Noonan-szindrómában szenvedő betegeket szintén kizárták.

A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők kiegyensúlyozottak voltak a mavakamtén- és a placebókar esetében. Az átlagéletkor 59 év volt a férfiak 54%-os (mavakamtén), illetve 65%-os (placebo) részaránya mellett; a testtömegindex (BMI) átlagértéke 30 kg/m², a pulzusszám átlagértéke 63 ütés/perc, a vérnyomás átlagértéke 128/76 Hgmm, és a kaukázusi rasszhoz tartozó vizsgálati alanyok részaránya pedig 90% volt. Kiinduláskor a randomizált vizsgálati alanyok körülbelül 73%-a a NYHA szerinti II. osztályba, míg 27% a NYHA szerinti III. osztályba tartozott. Az LVEF átlagértéke 74%, míg Valsalva-manőver mellett meghatározott LVOT átlagértéke 73 Hgmm volt. A betegek 8%-a részesült korábban septumredukációs kezelésben, 75%-nál béta-blokkolót, 17%-nál kalciumcsatorna-blokkolót alkalmaztak, a betegek 14%-ának volt az anamnézisében pitvarfibrilláció, 23%-nál történt korábban kardioverter-defibrillátor beültetés. Az EXPLORER-HCM vizsgálatban 85 beteg volt legalább 65 éves, és 45 beteg kapott mavakamtént.

Az elsődleges kimeneti mérőszámok közé tartozott a pVO₂-vel mért terhelési kapacitás 30. héten megállapított változása és a NYHA szerinti funkcionális besorolás alapján mért tünetek, amelyek meghatározás szerint a pVO₂ ≥ 1,5 ml/kg/perc értékkel, valamint a NYHA szerinti besorolás legalább egy osztállyal történő javulása, VAGY a pVO₂ ≥ 3,0 ml/kg/perc értékkel történő – a NYHA szerinti besorolás romlása nélküli – javulása voltak.

A placebóval kezelt betegekkel összehasonlításban a mavakamténnel kezelt betegek nagyobb arányban teljesítették az elsődleges és másodlagos végpontokat a 30. héten (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: Az EXPLORER-HCM vizsgálatból származó elsődleges összetett és másodlagos végpontok elemzése

	Mavakamtén N = 123	Placebo N = 128
Az elsődleges végpontot a 30. héten elérő betegek, n (%)	45 (37%)	22 (17%)
Kezelésbeli eltérés (95%-os CI)	19,4 (8,67, 30,13)	
p-érték	0,0005	
Az LVOT csúcsgradiensének változása a kiindulási, terhelés utáni állapothoz képest a 30. héten, Hgmm	N = 123	N = 128
Átlag (szórás)	-47 (40)	-10 (30)
Kezelésbeli eltérés* (95%-os CI)	-35 (-43, -28)	
p-érték	< 0,0001	
A pVO₂, ml/kg/perc változása a kiindulási érték és a 30. hét között (ml/kg/perc)	N = 123	N = 128
Átlag (szórás)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Kezelésbeli eltérés* (95%-os CI)	1,4 (0,6, 2)	
p-érték	< 0,0006	
Az NYHA szerinti besorolásban ≥ 1 osztálynyi javulást elérő betegek a 30. héten	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65%)	40 (31%)
Kezelésbeli eltérés (95%-os CI)	34 (22, 45)	
p-érték	< 0,0001	
A KCCQ-23 CSS† változása a kiindulási érték és a 30. hét között	N = 92	N = 88
Átlag (szórás)	14 (14)	4 (14)
Kezelésbeli eltérés* (95%-os CI)	9 (5, 13)	
p-érték	< 0,0001	
Kiindulási érték	N = 99	N = 97
Átlag (szórás)	71 (16)	71 (19)

	Mavakamtén N = 123	Placebo N = 128
A HCMSQ SoB domain pontszám‡ változása a kiindulási érték és a 30. hét között	N = 85	N = 86
Középérték (szórás)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Kezelésbeli eltérés* (95%-os CI)	-1,8 (-2,4, -1,2)	
p-érték	< 0,0001	
Kiindulási érték	N = 108	N = 109
Átlag (szórás)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Legkisebb négyzetek átlagának különbsége

† KCCQ-23 CSS = A Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 (23 pontos Kansas City cardiomyopathiás kérdőív) klinikai összegző pontszáma. A KCCQ-23 CSS a KCCQ-23 összesített tüneti pontszámából (TSS) és a fizikai korlátozottság (PL) pontszámából számítható ki. A CSS 0-tól 100-ig terjed, és a magasabb pontszámok jobb egészségi állapotot jeleznek. A mavakamtén szignifikáns előnyét mutató, KCCQ-23 CSS-re gyakorolt terápiás hatást először a 6. héten figyelték meg, és a 30. hétig változatlan maradt.

‡ HCMSQ SoB = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath (Kérdőív a hypertrophias cardiomyopathia tüneteiről; nehézlégzés). A HCMSQ SoB domain pontszám a nehézlégzés gyakoriságát és súlyosságát méri. A HCMSQ SoB domain pontszám 0-tól 18-ig terjed, és az alacsonyabb pontszámok kisebb mértékű nehézlégzést jeleznek. A mavakamtén szignifikáns előnyét mutató, HCMSQ SoB-re gyakorolt terápiás hatást először a 4. héten figyelték meg, és a 30. hétig változatlan maradt.

Számos demográfiai jellemző, kiindulási betegségjellemző és a kiinduláskor egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek kimenetekre gyakorolt hatását vizsgálták. Az elsődleges elemzés eredményei egyöntetűen a mavakamténnek kedveztek az összes vizsgált alcsoportban.

VALOR-HCM

A mavakamtén hatásosságát III. fázisú, kettős vak, randomizált, 16 hetes, placebokontrollos vizsgálatban értékelték 112, tüneteket mutató, oHCM-ben szenvedő betegnél, akik szeptum redukciós terápiára (SRT) alkalmasak voltak. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik súlyos tüneteket okozó, gyógyszer-refrakter oHCM-ben szenvednek, és a NYHA szerinti besorolása III/IV. osztály, vagy II. osztály volt terhelésre jelentkező syncopéval vagy praesyncopéval. A betegeknek ≥ 50 Hgmm LVOT-csúcsgradienssel kellett rendelkezniük nyugalmi állapotban vagy provokáció mellett, az LVEF-értéküknek pedig $\geq 60\%$ -osnak kellett lennie. Olyan betegek kerülhettek a vizsgálatba, akiket az elmúlt 12 hónapban SRT-kezelésre javasoltak, és akiknél tervezték a beavatkozás ütemezését.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták napi egyszeri mavakamtén- vagy placebokezelésre. A beteg válaszreakciójának optimalizálása érdekében rendszeresen módosították a dózist a 2,5–15 mg-os dózistartományban.

A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők kiegyensúlyozottak voltak a mavakamtén- és a placebokezelés esetében. Az átlagéletkor 60,3 év volt, a férfiak részaránya 51%; a BMI átlagértéke 31 kg/m², a pulzusszám átlagértéke 64 ütés/perc, a vérnyomás átlagértéke 131/74 Hgmm, a kaukázusi rasszhoz tartozó vizsgálati alanyok részaránya pedig 89% volt. Kiinduláskor a randomizált vizsgálati alanyok körülbelül 7%-a a NYHA szerinti II. osztályba, míg 92% a NYHA szerinti III. osztályba tartozott. 46%-uknál béta-blokkoló-monoterápiát alkalmaztak, 15%-uk kalciumcsatorna-blokkoló-monoterápiát kapott, 33%-uknál a béta-blokkolókat és kalciumcsatorna-blokkolókat együttesen alkalmazták, míg 20%-uknál dizopiramidot alkalmaztak önmagában vagy más kezeléssel kombinációban. A VALOR-HCM vizsgálatban 45 beteg volt legalább 65 éves, és 24 beteg kapott mavakamtént.

A mavakamtén hatásosabbnak bizonyult a placebónál az elsődleges összetett végpont elérésében a 16. héten (lásd 5. táblázat). Az elsődleges végpont:

- a betegek legkésőbb a 16. héten meghozott döntése volt, hogy alávetik magukat az SRTt-nek,
- vagy az, hogy továbbra is fennáll az SRT indikációja (LVOT-gradiens ≥ 50 Hgmm és NYHA III-IV. osztály, vagy II. osztály terhelésre bekövetkező ájulás vagy ájulás közeli állapot) a 16. héten.

A mavakamtén LVOT-obstrukcióra, funkcionális kapacitásra, egészségi állapotra és cardialis biomarkerekre gyakorolt hatását a terhelés utáni LVOT-gradiens, a NYHA-osztályba sorolás javulását mutató betegek aránya, a KCCQ-23 CSS, az NT-proBNP és kardiális troponin I kiindulási értéktől a 16. hétig bekövetkezett változása alapján értékelték. A VALOR-HCM vizsgálatban a másodlagos hatásossági végpontok hierarchikus vizsgálata szignifikáns javulást mutatott a mavakamtén-csoportban a placebo-csoportéhoz képest (5. táblázat).

5. táblázat: A VALOR-HCM vizsgálatból származó elsődleges összetett és másodlagos végpontok elemzése

	Mavakamtén N = 56	Placebo N = 56
Az elsődleges összetett végpontot a 16. héten elérő betegek, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Kezelésbeli eltérés (95%-os CI)	58,9 (44,0, 73,9)	
p-érték	< 0,0001	
A beteg döntése, hogy a kezelést SRT-vel folytatják	2 (3,6)	2 (3,6)
SRT kezelésre való alkalmasság az irányelvek kritériumai alapján	8 (14,3)	39 (69,6)
Az SRT állapot nem értékelhető (az elsődleges végpont teljesítésének nyilvánítva)	0 (0,0)	2 (3,6)
Az LVOT csúcsgradiensének változása a kiindulási, terhelés utáni állapothoz képest a 16. héten (Hgmm)	N = 55	N = 53
Átlag (szórás)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Kezelésbeli eltérés* (95%-os CI)	-37,2 (-48,1, -26,2)	
p-érték	< 0,0001	
A NYHA szerinti besorolás ≥ 1 osztálynyi javulását elérő betegek a 16. héten	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5%)	12 (21,4%)
Kezelésbeli eltérés (95%-os CI)	41,1 (24,5%, 57,7%)	
p-érték	< 0,0001	
A KCCQ-23 CSS[†] változása a kiindulási érték és a 16. hét között	N = 55	N = 53
Átlag (szórás)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Kezelésbeli eltérés* (95%-os CI)	9,5 (4,9, 14,0)	
p-érték	< 0,0001	
Kiindulási érték	N = 56	N = 56
átlag (szórás)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Az NT-proBNP változása a kiindulási érték és a 16. hét között	N = 55	N = 53
ng/l geometriai átlagarány	0,35	1,13
Geometriai átlagarány, mavakamtén/placebo (95%-os CI)	0,33 (0,27, 0,42)	
p-érték	< 0,0001	
A kardiális troponin I változása a kiindulási érték és a 16. hét között	N = 55	N = 53
ng/l geometriai átlagarány	0,50	1,03
Geometriai átlagarány, mavakamtén/placebo (95%-os CI)	0,53 (0,41, 0,70)	
p-érték	< 0,0001	

* Legkisebb négyzetek átlagának különbsége.

[†] KCCQ-23 CSS = A Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 (23 pontos Kansas City cardiomyopathiás kérdőív) klinikai összegző pontszáma. A KCCQ-23 CSS a KCCQ-23 összesített tüneti pontszámából (TSS) és a fizikai korlátozottság (PL) pontszámából számítható ki. A CSS 0-tól 100-ig terjed, és a magasabb pontszámok jobb egészségi állapotot jeleznek.

A VALOR-HCM vizsgálatban az NT-proBNP másodlagos végpontja a 16. héten (lásd 5. táblázat) tartós csökkenést mutatott a kiindulási értékhez képest a mavakamtén-kezelés után a placeboval összehasonlításban, ami hasonló volt az EXPLORER-HCM vizsgálatban a 30. héten tapasztaltakhoz.

A bal kamrai tömegindex (LVMI) és a bal pitvari volumenindex (LAVI) feltáró elemzése csökkenést mutatott a mavakamtén-kezelésben részesülő betegeknél a placebohoz képest az EXPLORER-HCM és a VALOR-HCM vizsgálatban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a HCM kezelésében a CAMZYOS vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (a gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkért lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A mavakamtén a szájon át történő alkalmazást követően gyorsan felszívódik, t_{max} medián értéke 1 óra (tartomány: 0,5–3 óra), a klinikai dózistartományon belül a becsült orális biohasznosulása körülbelül 85%. A mavakamtén-expozíció általában a dózissal arányosan nő a mavakamtén (2–48 mg) napi egyszeri alkalmazása esetén.

Egyszeri 15 mg-os mavakamtén-dózist követően a C_{max} 47%-kal, az AUC_{inf} 241%-kal magasabb a CYP2C19 gyengén metabolizáló betegeknél a normál metabolizálókhoz képest. Az átlagos felezési idő a CYP2C19 gyengén metabolizálók esetében meghosszabbodott (23 nap) a normál metabolizálókhoz képest (6–9 nap).

Az alanyok közötti PK-variabilitás mérsékelt, a C_{max} és az AUC esetében az expozíció variációs koefficiense hozzávetőlegesen 30-50%-os.

A magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étkezés utáni állapotban késleltett felszívódást tapasztaltak az éhomi állapothoz képest (étkezés után a t_{max} medián értéke 4 óra (tartomány: 0,5–8 óra), míg éhomi állapotban 1 óra). Az étkezés közben történő alkalmazás az AUC_{0-inf} 12%-os csökkenését eredményezte, jóllehet ez a csökkenés nem tekinthető klinikailag szignifikánsnak. A mavakamtént étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is lehet alkalmazni.

Mivel a mavakamtén titrálása a klinikai válasz alapján történik (lásd 4.2 pont), a szimulált dinamikus egyensúlyi expozíciót fenotípusonkénti, egyénre szabott adagolással összegezték (6. táblázat).

6. táblázat Szimulált, átlagos, dinamikus egyensúlyi koncentráció a dózis és CYP2C19 fenotípus szerint azoknál a betegeknél, akiknél a titrálás a Valsalva-manőver melletti LVOT és LVEF alapján történt

Dózis	Medián koncentráció (ng/ml)				
	Gyengén metabolizálók	Közepes metabolizálók	Normál metabolizálók	Gyors metabolizálók	Ultragyors metabolizálók
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

Eloszlás

Klinikai vizsgálatokban a mavakamtén plazmafehérjékhez való kötődése 97-98%-os mértékű volt. A vér-plazma koncentráció aránya 0,79. A látszólagos megoszlási térfogat (V_d/F) 114 l és 206 l között változott. A mavakamtén eloszlásának értékelésére nem végeztek külön humán vizsgálatokat, ugyanakkor az adatok nagy eloszlási térfogatra utalnak.

Legfeljebb 28 napig kezelt 10 férfi vizsgálati alany eredménye alapján a spermába jutó mavakamtén mennyiségét alacsonynak tekintették.

Biotranszformáció

Az *in vitro* fenotipizálási reakció alapján a mavakamtén nagymértékben, elsősorban a CYP2C19 (74%), a CYP3A4 (18%) és a CYP2C9 (7,6%) révén metabolizálódik. A metabolizmus várhatóan mindhárom útvonalon zajlik; CYP2C19 közepes, normál, gyors és ultragyors metabolizálók esetében elsősorban a CYP2C19 izoenzimen. Három metabolitot mutattak ki a humán plazmában. A humán plazmában legnagyobb mennyiségben előforduló MYK-1078 metabolit expozíciója a mavakamtén expozíciójának kevesebb mint 4%-a volt, a másik két metabolit expozíciója pedig a mavakamtén expozíciójának kevesebb mint 3%-a volt, ami azt jelzi, hogy ezek minimális hatást gyakoroltak, vagy egyáltalán nem voltak hatással a mavakamtén általános aktivitására. A CYP2C19 gyengén metabolizálókénál a mavakamtént elsősorban a CYP3A4 enzim metabolizálja. A CYP2C19 gyengén metabolizálók metabolitprofiljára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

A mavakamtén hatása más CYP enzimekre

A preklinikai adatok alapján CYP2C19 gyengén metabolizálók esetében 5 mg dóziséig, a CYP2C19 közepes, gyors és ultragyors metabolizálók esetében pedig 15 mg dóziséig a mavakamtén klinikailag releváns koncentrációban nem gátolja a CYP1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 vagy 3A4 enzimeket.

A mavakamtén hatása a transzporterekre

In vitro adatok arra utalnak, hogy a terápiás koncentrációkban adott mavakamtén – a CYP2C19 gyengén metabolizálók esetében 5 mg dóziséig, a CYP2C19 közepes, gyors és ultragyors metabolizálók esetében pedig 15 mg dóziséig – nem gátolja a fő efflux transzportereket (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 vagy MATE2-K) vagy a fő uptake transzportereket (szervesanion-transzportáló polipeptidek [OATP], szerveskation-transzporter [OCT] vagy szervesanion-transzporterek [OAT]).

Elimináció

A mavakamtén elsősorban a citokróm P450 enzimeken keresztül történő metabolizmus útján ürül ki a plazmából. A terminális felezési idő 6–9 nap a CYP2C19 normál metabolizálók esetében és 23 nap a CYP2C19 gyengén metabolizálók esetében.

A becsült felezési idő 6 nap a CYP2C19 ultragyors metabolizálók esetében, 8 nap a CYP2C19 gyors metabolizálók esetében és 10 nap a CYP2C19 közepes metabolizálók esetében.

A CYP2C19 normál metabolizálókénál a gyógyszer körülbelül 2-szeres akkumulációs ráta mellett akkumulálódik a C_{max} esetében, illetve körülbelül 7-szeres mértékben az AUC esetében. Az akkumuláció a CYP2C19 metabolizmusának állapotától függ; a legnagyobb mértékű akkumuláció a CYP2C19 gyengén metabolizálókénál figyelhető meg. Dinamikus egyensúlyi állapotban a csúcs és a minimális plazmakoncentráció aránya napi egyszeri adagolás mellett körülbelül 1,5.

A CYP2C19 normál metabolizálókénál a ^{14}C -pal jelölt mavakamtén egyszeri 25 mg-os dóziséig követően a teljes radioaktivitás 7%-a volt kimutatható a székletben, illetve 85%-a a vizeletben. A változatlan formában lévő hatóanyag az alkalmazott dózis körülbelül 1%-ának felelt meg a székletben, illetve 3%-ának a vizeletben.

CYP2C19 fenotípus

A polimorf CYP2C19 a mavakamtén metabolizmusában részt vevő fő enzim. A két normál funkciójú allélt hordozó egyén CYP2C19 normál metabolizáló (pl. *1/*1). A két nem funkcionális allélt hordozó egyén CYP2C19 gyengén metabolizáló (pl. *2/*2, *2/*3, *3/*3).

A CYP2C19 gyengén metabolizáló fenotípusú betegek előfordulási aránya hozzávetőlegesen a kaukázusi populációkban tapasztalt 2% és az ázsiai populációkban megfigyelt 18% között mozog.

Linearitás/nonlinearitás

A mavakamtén expozíciója hozzávetőlegesen dózisarányosan emelkedett 2 mg és 48 mg között, és várhatóan a dózissal arányos expozíciónövekedést eredményez a 2,5 mg és 5 mg közötti terápiás tartományban a CYP2C19 gyengén metabolizálókénál, illetve 2,5 mg és 15 mg között a CYP2C19 közepes gyors és ultragyors metabolizálók esetében.

Különleges betegcsoportok

Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbséget a mavakamtén farmakokinetikájában életkoron, nemem, rasszon vagy etnikai hovatartozáson alapuló populációs PK-modellezéssel.

Májkárosodás

Egydózisos PK-vizsgálatot végeztek enyhe (Child–Pugh A) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknél, valamint egy normál májfunkciójú kontrollcsoporton. A mavakamtén-expozíció (AUC) 3,2-szeresére, illetve 1,8-szorosára nőtt a normál májfunkciójú betegekhez képest enyhe, illetve közepesen súlyos károsodásban szenvedő betegeknél. A májfunkciónak nem volt hatása a C_{max} értékére, ami összhangban van azzal, hogy nem változott a felszívódás üteme és/vagy az eloszlási térfogat. A vizelettel kiválasztott mavakamtén mennyisége mind a 3 vizsgált csoportban 3% volt. Külön e célt szolgáló PK-vizsgálatot nem végeztek súlyos (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Vesekárosodás

A mavakamtén-dózis körülbelül 3%-a választódik ki a vizeletben változatlan formában. Egy populációs PK-elemzés, amely 29,5 ml/perc/1,73 m² legalacsonyabb eGFR értéket alkalmazott, nem mutatott ki összefüggést a vesefunkció és az expozíció között. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) nem végeztek külön erre a célra szolgáló farmakokinetikai vizsgálatot.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A toxikológiai eredmények általában a szív működés kedvezőtlen csökkenésével voltak összefüggésben, ami összhangban áll az egészséges állatoknál tapasztalt túlzott elsődleges farmakológiai hatásokkal. Ezek a hatások klinikailag releváns expozícióknál jelentkeztek.

Reprodukciós toxicitás és termékenység

Reprodukciós toxicitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált dózis mellett sem bizonyították, hogy a mavakamtén hatással lenne a pázásra és termékenységre hím vagy nőstény patkányoknál, illetve az anyaállatok utódainak életképességére és termékenységére. Mindazonáltal a mavakamtén plazmaexpozíciója (AUC) a legnagyobb vizsgált dózisok esetén kisebb volt, mint a legnagyobb javasolt humán dózis (MRHD) alkalmazásakor emberi alanyoknál.

Embrionális-magzati és posztnatális fejlődés

A mavakamtén kedvezőtlenül befolyásolta az embrionális-magzati fejlődést patkányoknál és nyulaknál. A mavakamténnek az organogenezis időszakában lévő vemhes patkányoknál, szájon át történő alkalmazásakor, klinikailag releváns expozíciók mellett a magzati testsúly átlagértékének csökkenése, a fogantatás utáni magzatvesztés gyakoribb előfordulása, valamint magzati (a belső szervekkel és csontvázal kapcsolatos) fejlődési rendellenességek voltak megfigyelhetők. A belső szervi fejlődési rendellenességek a magzati szívfejlődési rendellenességeket jelentették, beleértve egy teljes *situs inversus*, míg a csontváz fejlődési rendellenességei leginkább az összenőtt szegycsontok előfordulási gyakoriságának növekedésében nyilvánultak meg.

A mavakamténnek az organogenezis időszakában lévő vemhes nyulaknál, szájon át történő alkalmazásakor, belső szervekkel és csontvázal kapcsolatos fejlődési rendellenességeket figyeltek meg, mint a nagyerek fejlődési rendellenességeire (a fő tüdőartéria és/vagy aortaív tágulása), valamint szájpadosadék és az összenőtt szegycsontok gyakoribb előfordulása. A maternális plazmaexpozíciós szintek (AUC) az embrionális-magzati fejlődést nem befolyásoló dózisszint mellett mindkét fajnál alacsonyabbak voltak, mint embereknél MRHD alkalmazásakor.

Egy pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban a mavakamtén vemhes patkányoknál történő alkalmazása a vemhesség 6. napjától a laktáció/ellés utáni 20. napig nem okozott káros hatásokat az anyaállatokban vagy utódokban, ha azok a születés előtti (*in utero*) időszakból a laktációra is kiterjedő időszakban naponta kaptak mavakamtént. Az anyaállatot érintő expozíció az MRHD mértékénél alacsonyabb volt. Nem áll rendelkezésre információ a mavakamtén állati anyatejbe történő kiválasztódásáról.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatöltet:

víztartalmú, kolloid szilícium-dioxid;
mannit (E421);
hipromellóz (E464);
kroszkarmellóz-nátrium (E468),
magnézium-sztearát.

Kapszulahéj

Összes hatáserősség:

zselatin;
titán-dioxid (E171).

CAMZYOS 2,5 mg kemény kapszula

fekete vas-oxid (E172);
vörös vas-oxid (E172).

CAMZYOS 5 mg kemény kapszula

sárga vas-oxid (E172).

CAMZYOS 10 mg kemény kapszula

vörös vas-oxid (E172).

CAMZYOS 15 mg kemény kapszula

fekete vas-oxid (E172).

Tinta:

fekete vas-oxid (E172);
sellakk (E904);
propilén-glikol (E1520);
tömény ammóniaoldat (E527);
kálium-hidroxid (E525).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Poli(vinil-klorid) (PVC) / poliklór-trifluor-etilén (PCTFE) / alumínium anyagú, 14 kemény kapszulát tartalmazó buborékcsomagolás.

14, 28 vagy 98 kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/23/1716/001-012

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. június 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként olyan új információ esetén, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve ha (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• A kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A CAMZYOS egyes tagállamokban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia a nemzeti illetékes hatósággal az oktatóprogram tartalmára és formátumára vonatkozóan, beleértve a kommunikációs médiumokat, a terjesztési módokat és a program bármely egyéb vetületeit.

Az oktatóprogram célja az, hogy tájékoztassa az egészségügyi szakembereket és a betegeket a CAMZYOS készítménnyel kapcsolatos lényeges kockázatokról.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a CAMZYOS-t forgalmazzák, a CAMZYOS-t felíró egészségügyi szakemberek hozzáférjenek az egészségügyi szakembereknek szánt információs csomaghoz, illetve megkapják azt:

- információ arról, hogy hol található a legfrissebb alkalmazási előírás;
- egészségügyi szakembereknek szánt ellenőrző lista;
- betegeknek szánt útmutató;
- betegkártya.

Az egészségügyi szakembereknek szánt ellenőrző lista a következő üzeneteket tartalmazza:

A kezelés megkezdését megelőzően

Fogamzóképes nők

- Negatív terhességi teszttel igazolja azt, hogy a beteg nem terhes.
- Tájékoztatást kell adni a CAMZYOS embriofötális toxicitással kapcsolatos kockázatáról.
- Tanácsot kell adni arra vonatkozóan, hogy a teherbeesést el kell kerülni, illetve arról, hogy a CAMZYOS-kezelés folyamán, valamint az abbahagyását követően még legalább 6 hónapig hatékony fogamzásgátlást szükséges alkalmazniuk.
- Hívja fel arra a betegek figyelmét arra, hogy azonnal lépjenek kapcsolatba Önnel vagy az egészségügyi személyzet más tagjával, ha teherbe esnek, vagy azt gyanítják, hogy terhesek lehetnek.

Minden betegre vonatkozóan

- A kezelés megkezdése előtt végezzen echokardiográfiás vizsgálatot, és erősítse meg, hogy a beteg bal kamrai ejekciós frakciója (LVEF) $\geq 55\%$.
- A CAMZYOS megfelelő dózisének meghatározásához genotipizálással meg kell állapítani az adott beteg CYP2C19 fenotípusát.
- Mérje fel a CAMZYOS és bármely gyógyszer (beleértve a vényköteles és vény nélkül kapható gyógyszereket), gyógynövénykészítmények és a grépfrütlé között potenciálisan fellépő kölcsönhatásokat is. A betegek CYP2C19 fenotípusa alapján, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel kapcsolatos dózismódosításokra/ellenjavallatokra vonatkozó részletes útmutatást az alkalmazási előírás tartalmazza (4 pont, 1. táblázat és 2. táblázat).
- Tájékoztassa a beteget a CAMZYOS-kezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség kockázatáról, illetve arról, hogy konzultálnia kell az őt gondozó egészségügyi szakemberrel, vagy azonnal orvoshoz kell fordulnia, ha súlyosbodó, tartósan fennálló vagy újonnan jelentkező légszomjat, mellkasi fájdalmat, fáradtságot, szívdobogásérzést vagy lábdagadást tapasztal.
- Tájékoztassa a beteget a CAMZYOS lehetséges kölcsönhatásaival kapcsolatos kockázatról, valamint arról, hogy ne kezdje el vagy hagyja abba semmilyen gyógyszer szedését, illetve ne változtassa meg az általa szedett gyógyszerek adagját anélkül, hogy először megbeszélne Önnel.
- Adja át a betegnek a betegeknek szánt útmutatót, és külön hívja fel a figyelmet az útmutatóban lévő betegkártyára.

A kezelés során minden ellenőrző vizsgálaton (az alkalmazási előírásban leírtak szerint):

Fogamzóképes nők számára

- Emlékeztesse a betegeket a CAMZYOS embriofötális toxicitással kapcsolatos kockázatára.
- Adjon tanácsot arra vonatkozóan, hogy a teherbeesést el kell kerülni, illetve arról, hogy a kezelés alatt és az abbahagyását követően még 6 hónapig hatékony fogamzásgátlást szükséges alkalmazniuk.
- Rendszeresen ellenőrizze a kezelés során azt, hogy a beteg nem esett-e teherbe.
- Hívja fel a betegek figyelmét arra, hogy azonnal lépjenek kapcsolatba Önnel vagy valamelyik kollégájával, ha teherbe esnek, vagy azt gyanítják, hogy teherbe eshettek.

Minden betegre vonatkozóan

- Echokardiográfiás vizsgálatlal erősítse meg, hogy az LVEF $\geq 50\%$. Ha az LVEF-érték bármely vizit alkalmával $< 50\%$, a kezelést meg kell szakítani legalább 4 hétre és addig, amíg az LVEF-érték vissza nem tér $\geq 50\%$ -os értékre.
- Mérje fel a Valsalva-manóver melletti LVOT-gradienst, és módosítsa a dózist az alkalmazási előírás 4.2 pontjában szereplő útmutatásnak megfelelően.

- Vizsgálja meg a beteget a szívelégtelenség jeleinek, tüneteinek és klinikai leletek szívelégtelenség miatti változásainak észlelése érdekében, az alkalmazási előírás 4.2 és 4.4 pontjában foglalt útmutatásnak megfelelően.
- Vizsgálja meg a beteget interkurrens betegségek, például fertőzések vagy arrhythmia (pl. pitvarfibrilláció vagy más nem kontrollált tachyarrhythmia) észlelése érdekében.
- Vizsgálja meg a CAMZYOS és bármely, a beteg által újonnan szedni kezdett, megváltozott adagolású vagy a jövőben szedni tervezett gyógyszer (beleértve a vényköteles és a vény nélkül kapható gyógyszereket), gyógynövénykészítmény és grépfrútlé között lehetséges kölcsönhatásokat. A betegek CYP2C19 fenotípusa alapján, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel kapcsolatos dózismódosításokra/ellenjavallatokra vonatkozó részletes útmutatást az alkalmazási előírás tartalmazza (4. pont, 1. táblázat és 2. táblázat).
- Tájékoztassa a beteget a CAMZYOS-hoz kapcsolódó kockázatokról, illetve arról, hogy konzultálnia kell az őt gondozó egészségügyi szakemberrel, vagy azonnal orvoshoz kell fordulnia, ha súlyosbodó, tartósan fennálló vagy újonnan jelentkező légszomjat, mellkasi fájdalmat, fáradtságot, szívdobogásérzést vagy lábdagadást tapasztal.
- Tájékoztassa a beteget a CAMZYOS lehetséges kölcsönhatásaival kapcsolatos kockázatokról.
- Tájékoztassa a beteget a túladagolás és a kihagyott vagy késve bevett adagok esetén végrehajtandó teendőkről.
- Szükség esetén adja át a betegeknek szánt útmutatót és a betegkártyát.

A kezelést követően

Fogamzóképes nők számára

- Adjon tanácsot arra vonatkozóan, hogy a teherbeesést el kell kerülni, illetve arról, hogy a CAMZYOS szedésének abbahagyását követően 6 hónapig hatékony fogamzásgátlást szükséges alkalmazniuk.

A betegkártya a következő kulcsfontosságú üzeneteket tartalmazza:

- Betegeknek szóló utasítások: Mindig tartsa magánál ezt a kártyát. Tájékoztasson minden Önnel foglalkozó egészségügyi szakembert arról, hogy CAMZYOS-t szed.
- A CAMZYOS tüneteket okozó obstruktív hipertrófiás kardiomiopátia kezelésére javallott. További információkért olvassa el a betegeknek szánt útmutatót és a betegtájékoztatót, vagy forduljon a következőhöz: <kezelőorvos elérhetősége>.

Biztonsági információk fogamzóképes nők számára (elsőként kell szerepelnie a kártyán):

- A CAMZYOS a születendő gyermekre ártalmas lehet, ha terhesség alatt alkalmazzák.
- Nem szedheti a CAMZYOS-t, ha Ön terhes vagy fogamzóképes nő, és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátló módszert.
- Ha Ön teherbe eshet, akkor a kezelés alatt és az utolsó adagot követő 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.
- Beszéljen a kezelőorvosával, ha gyermeket kíván vállalni.
- Ha azt gyanítja, hogy terhes lehet, vagy igazoltan terhes, azonnal értesítenie kell a gyógyszert felíró orvost vagy a kezelőorvosát.

Biztonsági tudnivalók minden beteg számára:

- Azonnal tájékoztassa a gyógyszert felíró orvost vagy a kezelőorvosát, vagy forduljon más orvoshoz, ha a szívelégtelenség tüneteinek megjelenését vagy azok rosszabbodását tapasztalja, beleértve a légszomjat, a mellkasi fájdalmat, a fáradtságot, a gyors szívverést (szívdobogásérzést) vagy a lábdagadást.
- Tájékoztassa a gyógyszert felíró orvost vagy a kezelőorvosát bármely újonnan jelentkező vagy meglévő betegségről.
- Mielőtt bármilyen új gyógyszert (beleértve a vényköteles és a vény nélkül kapható készítményeket) vagy gyógynövénykészítményt kezdene szedni, tájékoztassa a gyógyszert felíró orvost, kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a CAMZYOS-szal való kezeléséről, mivel ezen gyógyszerek némelyike növelheti a CAMZYOS mennyiségét a szervezetében, és fokozhatja a mellékhatások kialakulásának kockázatát (amelyek közül néhány súlyos lehet). Ne hagyja abba a már szedett gyógyszerek vagy gyógynövénykészítmények szedését, illetve ne

módosítsa azok adagját anélkül, hogy előtte megbeszélne a kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mivel más gyógyszerek befolyásolhatják a CAMZYOS hatását.

Kérjük, töltsse ki ezt a részt, vagy kérje meg a CAMZYOS-t felíró orvost a kitöltésére.

A beteg neve:

A gyógyszert felíró orvos neve:

Rendelő telefonszáma:

Munkaidőn kívül hívható telefonszám:

Kórház neve (ha szükséges):

A betegeknek szánt útmutató a következő kulcsfontosságú üzeneteket tartalmazza:

Embryo-foetalis toxicitási kockázatokról szóló információk, amelyek először kitéphető oldalként szerepelnek:

Ha Ön fogamzóképes nő, kérjük, tekintse át az alábbi információkat a CAMZYOS-kezelés megkezdése előtt, és őrizze meg ezt az oldalt referenciaként.

- Nem szedheti a CAMZYOS-t, ha Ön terhes vagy fogamzóképes nő, és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátló módszert, mivel a CAMZYOS károsíthatja a születendő gyermeket.
- Ha Ön teherbe eshet, a CAMZYOS szedésének megkezdése előtt igazoltan negatív terhességi teszttel kell rendelkeznie.
- A kezelés alatt és a CAMZYOS utolsó adagját követő 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Meg kell beszélnie kezelőorvosával azt, hogy melyik fogamzásgátló módszer(ek) a legmegfelelőbb(ek) az Ön számára.
- Beszéljen a kezelőorvosával, ha gyermeket kíván vállalni.
- Ha a CAMZYOS-kezelés ideje alatt azt gyanítja, hogy terhes lehet, vagy igazoltan terhes, azonnal tájékoztassa a gyógyszert felíró orvost vagy a kezelőorvosát. A gyógyszert felíró orvos vagy a kezelőorvos megbeszéli Önnel a kezelési lehetőségeket.

A következő oldalakon:

- Mindig tartsa magánál a betegkártyát, és tájékoztasson minden Önnel foglalkozó egészségügyi szakembert arról, hogy CAMZYOS-t szed.
- Az echokardiográfiás vizsgálatok rövid leírása és fontosságuk oka.
- CAMZYOS és szívelégtelenség
 - A szisztolés diszfunkció miatti szívelégtelenség súlyos és bizonyos esetekben halálos kimenetelű betegség.
 - Azonnal tájékoztassa a gyógyszert felíró orvost vagy a kezelőorvosát, vagy forduljon más orvoshoz, ha a szívelégtelenség tüneteinek megjelenését vagy azok rosszabbodását tapasztalja, beleértve a légszomjat, a mellkasi fájdalmat, a fáradtságot, a gyors szívverést (szívdobogásérzést) vagy a lábdagadást.
 - Tájékoztassa a gyógyszert felíró orvost vagy a kezelőorvosát bármely, a CAMZYOS-kezelés során kialakuló vagy meglévő betegségeiről.
- CAMZYOS és kölcsönhatások
 - Egyes gyógyszerek, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövénykészítményeket, befolyásolhatják a CAMZYOS mennyiségét az Ön szervezetében, és növelhetik annak a kockázatát, hogy Önnél mellékhatások alakuljanak ki (amelyek közül néhány súlyos lehet).
 - Tájékoztassa a gyógyszert felíró orvost, kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az összes Ön által szedett vényköteles gyógyszerről, vény nélkül kapható gyógyszerről és gyógynövénykészítményről, még akkor is, ha nem szedi őket mindennap.
 - Ne kezdje el semmilyen gyógyszer vagy gyógynövénykészítmény szedését, illetve ne hagyja abba a szedését, és ne módosítsa az adagját anélkül, hogy megbeszélne a gyógyszer felíró orvossal, kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Az 1. táblázatban látható néhány példa olyan készítményekre, amelyek befolyásolhatják a szervezetében lévő CAMZYOS mennyiségét. Felhívjuk a figyelmét, hogy ezek a példák útmutatóként szolgálnak, és nem tekinthetők az ebbe a kategóriába tartozó összes lehetséges gyógyszer átfogó listájának. Nem javasolt olyan készítmények eseti alkalmazása, amelyek befolyásolhatják a CAMZYOS szintjét az Ön szervezetében, beleértve a vénköteles és vén nélkül kapható gyógyszereket, gyógynövénykészítményeket és grépfrútlevet.
Az 1. táblázatban („Példák a CAMZYOS mennyiségét esetlegesen befolyásoló termékekre”) felsorolt készítmények:
 - omeprazol, ezomeprazol;
 - verapamil, diltiazem;
 - klaritromicin, rifampicin;
 - flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol;
 - fluoxetin, fluvoxamin;
 - ritonavir, kobicisztát;
 - grépfrútlé.
- Mikor kell orvoshoz fordulnom?
 - Tájékoztasson minden Önnel foglalkozó egészségügyi szakembert arról, ha a CAMZYOS szedése alatt bármilyen mellékhatás jelentkezik, még a jelen betegeknek szánt útmutatóban nem szereplők esetén is.
 - Azonnal tájékoztassa a gyógyszert felíró orvost vagy a kezelőorvosát, vagy forduljon más orvoshoz, ha a szívelégtelenség tüneteinek megjelenését vagy azok rosszabbodását tapasztalja, beleértve a légszomjat, a mellkasi fájdalmat, a fáradtságot, a gyors szívverést (szívdobogásérzést) vagy a lábdagadást.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CAMZYOS 2,5 mg kemény kapszula
mavacamten

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

2,5 mg mavakamtént tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

14 kemény kapszula
28 kemény kapszula
98 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Egyetlen kapszulát alkalmazzon az előírt adaghoz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/23/1716/001 (14 kemény kapszula kiszerelés)
EU/1/23/1716/002 (28 kemény kapszula kiszerelés)
EU/1/23/1716/009 (98 kemény kapszula kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CAMZYOS 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CAMZYOS 2,5 mg kapszula
mavacamten

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CAMZYOS 5 mg kemény kapszula
mavacamten

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

5 mg mavakamtént tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

14 kemény kapszula
28 kemény kapszula
98 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Egyetlen kapszulát alkalmazzon az előírt adaghoz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/23/1716/003 (14 kemény kapszula kiszerelés)
EU/1/23/1716/004 (28 kemény kapszula kiszerelés)
EU/1/23/1716/010 (98 kemény kapszula kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CAMZYOS 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CAMZYOS 5 mg kapszula
mavacamten

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CAMZYOS 10 mg kemény kapszula
mavacamten

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

10 mg mavakamtént tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

14 kemény kapszula
28 kemény kapszula
98 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Egyetlen kapszulát alkalmazzon az előírt adaghoz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/23/1716/005 (14 kemény kapszula kiszerelés)
EU/1/23/1716/006 (28 kemény kapszula kiszerelés)
EU/1/23/1716/011 (98 kemény kapszula kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CAMZYOS 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CAMZYOS 10 mg kapszula
mavacamten

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CAMZYOS 15 mg kemény kapszula
mavacamten

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

15 mg mavakamtént tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

14 kemény kapszula
28 kemény kapszula
98 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Egyetlen kapszulát alkalmazzon az előírt adaghoz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/23/1716/007 (14 kemény kapszula kiszerelés)
EU/1/23/1716/008 (28 kemény kapszula kiszerelés)
EU/1/23/1716/012 (98 kemény kapszula kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CAMZYOS 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CAMZYOS 15 mg kapszula
mavacamten

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

CAMZYOS 2,5 mg-os kemény kapszula
CAMZYOS 5 mg-os kemény kapszula
CAMZYOS 10 mg-os kemény kapszula
CAMZYOS 15 mg-os kemény kapszula
mavakamtén (mavacamten)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa át fog adni Önnek egy betegkártyát és egy betegeknek szánt útmutatót. Olvassa el figyelmesen, és kövesse a rajta szereplő utasításokat.
- Mindig mutassa meg a betegkártyát az orvosnak, a gyógyszerésznek vagy az egészségügyi szakembernek, amikor felkeresi őket, vagy ha kórházba megy.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4 pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a CAMZYOS és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CAMZYOS szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CAMZYOS-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CAMZYOS-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CAMZYOS és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a CAMZYOS?

A CAMZYOS hatóanyaga a mavakamtén. A mavakamtén reverzibilis szívmiotróp, ami azt jelenti, hogy megváltoztatja a miozin nevű izomfehérje működését a szívizomsejtekben.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a CAMZYOS?

A CAMZYOS az obstruktív hipertrófiás kardiomiopátia (oHCM) nevű szívbetegségben szenvedő felnőttek kezelésére szolgál.

Az obstruktív hipertrófiás kardiomiopáciáról

A hipertrófiás kardiomiopátia (HCM) olyan betegség, amelyben a bal szívkamra (kamra) fala a normálisnál erősebben húzódik össze és megvastagodik. A szívkamra megvastagodó fala elzárhatja (akadályozhatja) a szívből kiáramló vér útját, és merevvé teheti a szívet. Az ilyen elzáródás megnehezíti a vér szívbe történő beáramlását, valamint a szívből történő kiáramlását, és azt, hogy a vér az egyes szívverésekkel a testbe pumpálódjon, ezt a betegséget obstruktív hipertrófiás kardiomiopátiának (oHCM) hívják. Az oHCM tünetei: mellkasi fájdalom és légszomj (különösen testmozgás esetén); fáradtság, rendellenes szívritmus, szédülés, ájulásérzés, ájulás (eszméletvesztés), valamint a boka, a lábfej, a lábszár, a has és/vagy a nyaki vénák duzzanata.

Hogyan hat a CAMZYOS?

A CAMZYOS mérsékeli a szív túlzott összehúzódását és a test felé történő véráramlás akadályoztatását. Ennek eredményeképpen javulhatnak az Ön betegségének a tünetei és javulhat a fizikai erőnléte.

2. Tudnivalók a CAMZYOS szedése előtt

Ne szedje a CAMZYOS-t:

- ha allergiás a mavakamtévre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Ön terhes vagy hatékony fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nő;
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek növelhetik a CAMZYOS szintjét a vérben, mint például:
 - gombás fertőzések kezelésére alkalmazott, szájon át szedhető gyógyszerek, például itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol;
 - bizonyos, bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például a klaritromicin antibiotikum;
 - bizonyos, HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például a kobicisztát, ritonavir;
 - bizonyos, daganatok kezelésére szolgáló gyógyszerek, például ceritinib, idelaliszib, tukatinib.

Kérdezze meg kezelőorvosát, ha az Ön által szedett gyógyszer miatt nem szedhet mavakamtént. Lásd az „Egyéb gyógyszerek és a CAMZYOS” című pontot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Rutinvizsgálatok

Az Ön kezelőorvosa a CAMZYOS első adagjának bevétele előtt, illetve a gyógyszerrel való kezelés folyamán rendszeresen, szívultrahanggal (echocardiográfia, a szívről képeket készítő ultrahangos vizsgálattal) fogja értékelni, hogy mennyire jó az Ön szív működése (szívfunkciója). Nagyon fontos, hogy ezekre a szívultrahangos vizsgálatokra a tervezett módon kerüljön sor, mert kezelőorvosának ellenőriznie kell a CAMZYOS szívre gyakorolt hatását. Előfordulhat, hogy a kezelés során az Ön gyógyszeradagját módosítani kell a válaszreakciók javítása, illetve a mellékhatások csökkentése érdekében.

Ha Ön fogamzóképes nő, kezelőorvosa terhességi tesztet végezhet a CAMZYOS-kezelés megkezdése előtt.

Kezelőorvosa vizsgálatot végezhet annak ellenőrzésére, hogy ez a gyógyszer hogyan bomlik le (metabolizálódik) az Ön szervezetében, mivel ez az információ felhasználható a CAMZYOS-kezelés beállításához (lásd 3. pont).

Azonnal tájékoztassa a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- **ha a CAMZYOS-kezelés alatt a következő tünetek bármelyike jelentkezik:**
 - újonnan jelentkező vagy súlyosbodó légszomj;
 - mellkasi fájdalom;
 - fáradtság;
 - szívdobogásérzés (heves szívverés, amely lehet gyors vagy szabálytalan); vagy
 - lábdagadás.Ezek a szisztolés diszfunkció jelei és tünetei is lehetnek. Ez egy olyan betegség, amikor a szív nem tud elegendő erővel pumpálni, és ami életveszélyes lehet és szívelégtelenséghez vezethet.
- **ha súlyos fertőzést kap vagy szívritmuszavar (szabálytalan szívverés) alakul ki Önnél, mivel ez növelheti a szívelégtelenség kialakulásának kockázatát.**

Előfordulhat, hogy a kezelőorvosának további vizsgálatokat kell végeznie az Ön szív működésével kapcsolatban, meg kell szakítania a kezelést vagy meg kell változtatnia a gyógyszer adagját attól függően, hogy Ön hogyan érzi magát.

Fogamzóképes nők

Terhesség alatti alkalmazása esetén a CAMZYOS károsíthatja a születendő gyermeket. A CAMZYOS-kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosa ismertetni fogja Önnel a kockázatokat, és meg fogja kérni, hogy végezzen terhességi tesztet, hogy megbizonyosodjon arról, hogy Ön nem terhes. A kezelőorvosa egy kártyát fog adni Önnek, amely tájékoztatja Önt arról, hogy miért nem szabad teherbe esnie a CAMZYOS-kezelés alatt. Azt is elmagyarázza majd, hogy mit kell tennie, hogy elkerülje a teherbe esést a CAMZYOS szedése alatt. A kezelés folyamán és a kezelés abbahagyását követően 6 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia (lásd „Terhesség és szoptatás”).

Ha a CAMZYOS szedése közben teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. A kezelőorvosa le fogja állítani a kezelést (lásd „Ha idő előtt abbahagyja a CAMZYOS szedését” a 3. pontban).

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek és serdülőknek (18 évesnél fiatalabbaknak), mert a CAMZYOS hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a CAMZYOS

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért szükséges, mert néhány más gyógyszer befolyásolhatja a CAMZYOS hatását.

Egyes gyógyszerek megnövelhetik a CAMZYOS mennyiségét az Ön szervezetében, és növelhetik annak valószínűségét, hogy Önnél, esetlegesen súlyos, mellékhatások alakulnak ki. Más gyógyszerek csökkenthetik a CAMZYOS mennyiségét az Ön szervezetében, és mérsékelhetik a gyógyszer jótékony hatásait.

Különösen fontos, hogy a CAMZYOS szedése előtt feltétlenül tájékoztassa a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, nemrégiben szedte, illetve bármelyikük szedett adagja változott:

- a gyomorsav mennyiségének csökkentésére szolgáló egyes gyógyszerek (cimetidin, omeprazol, ezomeprazol, pantoprazol);
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok (például klaritromicin, eritromicin);
- gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, pozakonazol és vorikonazol);
- depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek (például fluoxetin, fluvoxamin, citaloprámm);
- HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ritonavir, kobicisztát, efavirenz);
- rifampicin (egy bakteriális fertőzések, például tuberkulózis, kezelésére szolgáló antibiotikum);
- apalutamid, enzalutamid, mitotán, ceritinib, idelaliszib, ribociklib, tukatinib (bizonyos rosszindulatú megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyszerek);
- görcsök (görcsrohamok) vagy epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek (például karbamazepin és fenitoin, fenobarbitál, primidon);
- közönséges orbáncfü (a depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény);
- a szív működést befolyásoló gyógyszerek (például olyan béta-blokkolók és kalciumcsatorna-blokkolók, mint a verapamil és a diltiazem);
- olyan gyógyszerek, amelyek fokozzák a szív ellenállóképességét (például olyan nátriumcsatorna-blokkolók, mint a dizopiramid);
- tiklopidin (a szívroham és a sztrók megelőzésére alkalmazott gyógyszer);
- letermovir (a citomegalovírus fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- noretindron (különböző menstruációs problémák kezelésére alkalmazott gyógyszer);
- prednizon (szteroid).

Ha Ön ezen gyógyszerek bármelyikét szedte, vagy adagjukat megváltoztatták Önnél, a kezelőorvosának szorosan figyelemmel kell kísérnie az Ön állapotát, esetleg meg kell változtatnia az Ön CAMZYOS-adagját, vagy mérlegelnie kell egy másik kezelésre váltást.

Ha nem biztos abban, hogy szedi-e a fent említett gyógyszerek bármelyikét, a CAMZYOS alkalmazása előtt kérdezze meg a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Mielőtt abbahagyja vagy megváltoztatja egy Ön által szedett gyógyszer adagolását, vagy új gyógyszert kezd szedni, tájékoztassa a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A fenti gyógyszerek egyikét se szedje alkalmoszerűen vagy időnként (nem rendszeresen), mivel ezzel megváltoztathatja a CAMZYOS mennyiségét a szervezetében.

A CAMZYOS egyidejű bevétele étellel és itallal

A CAMZYOS-kezelés folyamán óvatosan kell eljárnia, ha grépfrütlevet iszik, mivel az megváltoztathatja a CAMZYOS mennyiségét a szervezetében.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

Ne szedje a CAMZYOS-t a terhesség alatt és a teherbeesés előtt 6 hónapon át, vagy ha Ön fogamzóképes nő, és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátló módszert. A CAMZYOS károsíthatja a még meg nem született gyermeket. Ha Ön fogamzóképes nő, a kezelőorvosa tájékoztatja Önt erről a kockázatról, és a kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy Ön terhes-e. A kezelőorvosa egy kártyát fog adni Önnek, amely tájékoztatja Önt arról, hogy miért nem szabad teherbe esnie a CAMZYOS-kezelés alatt. Ha Ön a CAMZYOS alkalmazása során terhes lesz, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, azonnal tájékoztassa a kezelőorvosát.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a CAMZYOS bejut-e az anyatejbe. A CAMZYOS szedése alatt ne szoptasson.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A mavakamtén kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a gyógyszer szedése során szédülést tapasztal, ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet.

A CAMZYOS nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a CAMZYOS-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A CAMZYOS ajánlott adagja

Az ajánlott kezdőadag 2,5 mg vagy 5 mg naponta egyszer, szájon át bevéve. Kezelőorvosa vizsgálatot végezhet annak ellenőrzésére, hogy ez a gyógyszer hogyan bomlik le (metabolizálódik) az Ön szervezetében. Ez az eredmény segíthet a CAMZYOS-kezelés beállításában. Ha májproblémái vannak, kezelőorvosa csökkentett kezdőadagot is előírhat.

A kezelőorvosa a CAMZYOS szedése során szívultrahangos vizsgálatok segítségével ellenőrizni fogja, hogy mennyire jól működik az Ön szíve, és az eredmények alapján módosíthatja a gyógyszer adagolását (növelheti vagy csökkentheti az adagot, vagy átmenetileg leállíthatja a gyógyszer alkalmazását).

A kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy mennyi CAMZYOS-t kell szednie.

A kezelőorvosa napi egyszeri 2,5 mg-os, 5 mg-os, 10 mg-os vagy 15 mg-os adagot fog felírni Önnek. A maximális egyszeri adag 15 mg, naponta egyszer. Csak egy kapszulát kell bevennie naponta az orvos által előírt adagban, így biztosítva, hogy a megfelelő mennyiségű CAMZYOS készítményt kapja.

A CAMZYOS-t mindig a kezelőorvosa által előírt módon szedje.

Az első szívtultrahangos vizsgálatra a kezelés megkezdése előtt kerül sor, majd a 4., 8. és 12. heti ellenőrző vizsgálatok során ismét végeznek ilyet a CAMZYOS-ra adott válasza kiértékelése céljából. Ezt követően 12 hetente rutin szívtultrahangos vizsgálatra kerül sor. Ha a kezelőorvosa bármikor megváltoztatja a CAMZYOS adagolását, 4 héttel később szívtultrahangos vizsgálatra kerül sor, hogy megbizonyosodjanak arról, hogy Ön a megfelelő gyógyszeradagot kapja.

A gyógyszer bevétele

- A kapszulát egy pohár vízzel, egészben nyelje le, minden nap körülbelül ugyanabban az időben.
- A gyógyszert beveheti étkezés közben, de az étkezések között is.

Ha az előírtnál több CAMZYOS-t vett be

Ha az előírtnál több kapszulát vett be, azonnal lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával, vagy amennyiben az ajánlott adag 3–5-szörösét vette be, akkor a legközelebbi kórház sürgősségi osztályával. Ha lehetséges, vigye magával a gyógyszer csomagolását és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a CAMZYOS-t

Ha a szokott időben elfelejtette bevenni a CAMZYOS-t, vegye be, amint eszébe jut, még ugyanazon a napon. A következő adagot másnap a szokott időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott kapszula pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a CAMZYOS szedését

Ne hagyja abba a CAMZYOS szedését, csak akkor, ha ezt kezelőorvosa javasolja. Ha abba kívánja hagyni a CAMZYOS szedését, értesítse a kezelőorvosát, és beszéljék meg, hogy mi ennek a legjobb módja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg a kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal tájékoztassa a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a CAMZYOS-kezelés alatt az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik Önnél:

- újonnan jelentkező vagy súlyosbodó légszomj, mellkasi fájdalom, fáradtság, szívdobogásérzés (heves szívverés, amely lehet gyors vagy szabálytalan) vagy lábdagadás. Ezek a szisztolés diszfunkció (olyan betegség, amikor a szív nem tud elegendő erővel pumpálni) jelei és tünetei is lehetnek, ami szívelégtelenséghez vezethet és életveszélyes lehet (*gyakori mellékhatás*).

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- szédülés;
- nehéz légzés.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- ájulás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa róla a kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell tárolni a CAMZYOS-t?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborécsomagoláson és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg a gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CAMZYOS?

- A készítmény hatóanyaga a mavakamtén.
- CAMZYOS 2,5 mg kemény kapszula
2,5 mg mavakamtént tartalmaz kemény kapszulánként.
- CAMZYOS 5 mg kemény kapszula
5 mg mavakamtént tartalmaz kemény kapszulánként.
- CAMZYOS 10 mg kemény kapszula
10 mg mavakamtént tartalmaz kemény kapszulánként.
- CAMZYOS 15 mg kemény kapszula
15 mg mavakamtént tartalmaz kemény kapszulánként.

- Egyéb összetevők:
 - kapszulatóltet: víztartalmú, kolloid szilícium-dioxid, mannit (E421), hipromellóz (E464), kroszkarmellóz-nátrium (E468, lásd a 2. pontot „A CAMZYOS nátriumot tartalmaz”), magnézium-sztearát
 - kapszulahéj:
 - CAMZYOS 2,5 mg kemény kapszula
zselatin, titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172)
 - CAMZYOS 5 mg kemény kapszula
zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172)
 - CAMZYOS 10 mg kemény kapszula
zselatin, titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172)
 - CAMZYOS 15 mg kemény kapszula
zselatin, titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172)
 - tinta: fekete vas-oxid (E172), sellak (E904), propilén-glikol (E1520), tömény ammóniaoldat (E527), kálium-hidroxid (E525).

Milyen a CAMZYOS külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

CAMZYOS 2,5 mg kemény kapszula

A kapszula felső része világoslila színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „2,5 mg” felirattal, a kapszula alsó része fehér színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „Mava” felirattal, mindkét esetben sugárirányban. Kapszulaméret: körülbelül 18,0 mm hosszú.

CAMZYOS 5 mg kemény kapszula

A kapszula felső része citromsárga színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „5 mg” felirattal, a kapszula alsó része fehér színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „Mava” felirattal, mindkét esetben sugárirányban. Kapszulaméret: körülbelül 18,0 mm hosszú.

CAMZYOS 10 mg kemény kapszula

A kapszula felső része rózsaszín színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „10 mg” felirattal, a kapszula alsó része fehér színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „Mava” felirattal, mindkét esetben sugárirányban. Kapszulaméret: körülbelül 18,0 mm hosszú.

CAMZYOS 15 mg kemény kapszula

A kapszula felső része szürke színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „15 mg” felirattal, a kapszula alsó része fehér színű, átlátszatlan, rajta fekete színű „Mava” felirattal, mindkét esetben sugárirányban. Kapszulaméret: körülbelül 18,0 mm hosszú.

Az alumíniumfóliás buborékcsomagolásba 14 kemény kapszulát csomagoltak.

Az egyes kiszerelések 14, 28 vagy 98 kemény kapszulát tartalmaznak. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információk az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.