ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAMZYOS 2,5 mg capsule rigide
CAMZYOS 5 mg capsule rigide
CAMZYOS 10 mg capsule rigide
CAMZYOS 15 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CAMZYOS 2,5 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 2,5 mg di mavacamten.

CAMZYOS 5 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di mavacamten.

CAMZYOS 10 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di mavacamten.

CAMZYOS 15 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 15 mg di mavacamten.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

CAMZYOS 2,5 mg capsule rigide

Cappuccio di colore viola chiaro opaco con "2.5 mg" stampato in nero e corpo di colore bianco opaco con "Mava" stampato in nero, entrambi in direzione radiale. Dimensione della capsula di circa 18,0 mm di lunghezza.

CAMZYOS 5 mg capsule rigide

Cappuccio di colore giallo opaco con "5 mg" stampato in nero e corpo di colore bianco opaco con "Mava" stampato in nero, entrambi in direzione radiale. Dimensione della capsula di circa 18,0 mm di lunghezza.

CAMZYOS 10 mg capsule rigide

Cappuccio di colore rosa opaco con "10 mg" stampato in nero e corpo di colore bianco opaco con "Mava" stampato in nero, entrambi in direzione radiale. Dimensione della capsula di circa 18,0 mm di lunghezza.

CAMZYOS 15 mg capsule rigide

Cappuccio di colore grigio opaco con “15 mg” stampato in nero e corpo di colore bianco opaco con “Mava” stampato in nero, entrambi in direzione radiale. Dimensione della capsula di circa 18,0 mm di lunghezza.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CAMZYOS è indicato per il trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (CMIO) sintomatica (classe II-III secondo la classificazione della *New York Heart Association*, NYHA) in pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dei pazienti con cardiomiopatia.

Prima dell’inizio del trattamento, la frazione di eiezione ventricolare sinistra (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) dei pazienti deve essere valutata mediante ecocardiografia (vedere paragrafo 4.4). Se la LVEF è < 55%, il trattamento non deve essere iniziato.

Prima dell’inizio del trattamento, le donne in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Al fine di determinare la dose appropriata di mavacamten, si deve eseguire la genotipizzazione dei pazienti per il citocromo P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19). I pazienti con fenotipo di metabolizzatore lento del CYP2C19 possono presentare esposizioni maggiori a mavacamten (fino a 3 volte), che possono causare un aumento del rischio di disfunzione sistolica rispetto ai pazienti con stato di metabolizzatore normale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Se il trattamento inizia prima della determinazione del fenotipo CYP2C19, fino a tale determinazione i pazienti devono seguire le istruzioni relative al dosaggio per i soggetti con stato di metabolizzatore lento (vedere figura 1 e 3 e tabella 1).

Posologia

L’intervallo di dose è compreso tra 2,5 mg e 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg).

Fenotipo di metabolizzatore lento del CYP2C19
La dose iniziale raccomandata è 2,5 mg per via orale una volta al giorno. La dose massima è di 5 mg una volta al giorno. Il paziente deve essere valutato per la risposta clinica iniziale in base al gradiente del tratto di efflusso ventricolare sinistro (*Left Ventricular Outflow Tract*, LVOT) con manovra di Valsalva dopo 4 e 8 settimane dall’inizio del trattamento (vedere figura 1).

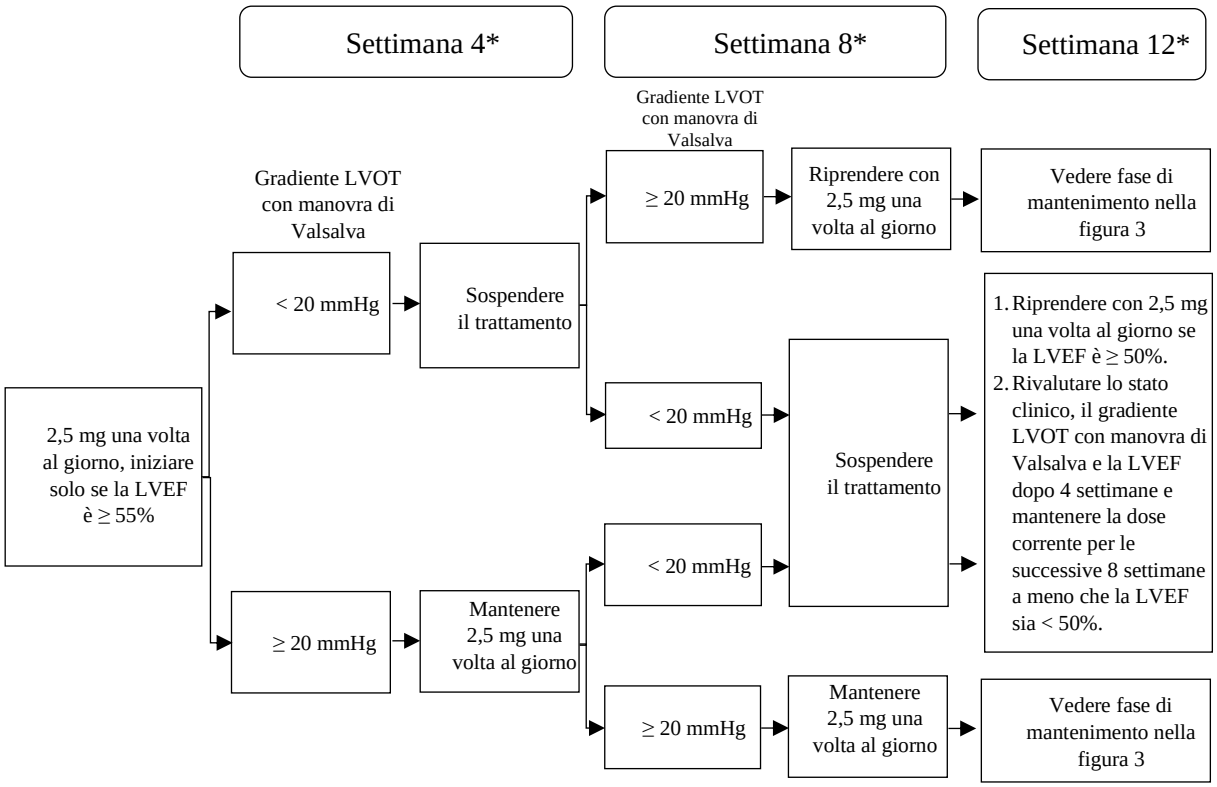
Fenotipo di metabolizzatore intermedio, normale, rapido e ultrarapido del CYP2C19
La dose iniziale raccomandata è di 5 mg per via orale una volta al giorno. La dose massima è di 15 mg una volta al giorno. Il paziente deve essere valutato per la risposta clinica iniziale in base al gradiente LVOT con manovra di Valsalva dopo 4 e 8 settimane dall’inizio del trattamento (vedere figura 2).

Una volta raggiunta una dose di mantenimento individualizzata con LVEF ≥ 55%, i pazienti devono essere valutati ogni 6 mesi. Per i pazienti con LVEF compresa tra 50% e < 55% indipendentemente dal gradiente LVOT con manovra di Valsalva, i pazienti devono essere valutati ogni 3 mesi (vedere figura 3). Se a una qualsiasi visita la LVEF del paziente è < 50%, il trattamento deve essere sospeso per 4 settimane e fino a quando la LVEF non sarà ritornata ≥ 50% (vedere figura 4).

Nei pazienti che manifestano una malattia intercorrente, quale grave infezione o aritmia (inclusa fibrillazione atriale o altra tachiaritmia non controllata), che potrebbe compromettere la funzione sistolica, è raccomandata la valutazione della LVEF e gli aumenti della dose non sono raccomandati fino a quando la malattia intercorrente non è risolta (vedere paragrafo 4.4).

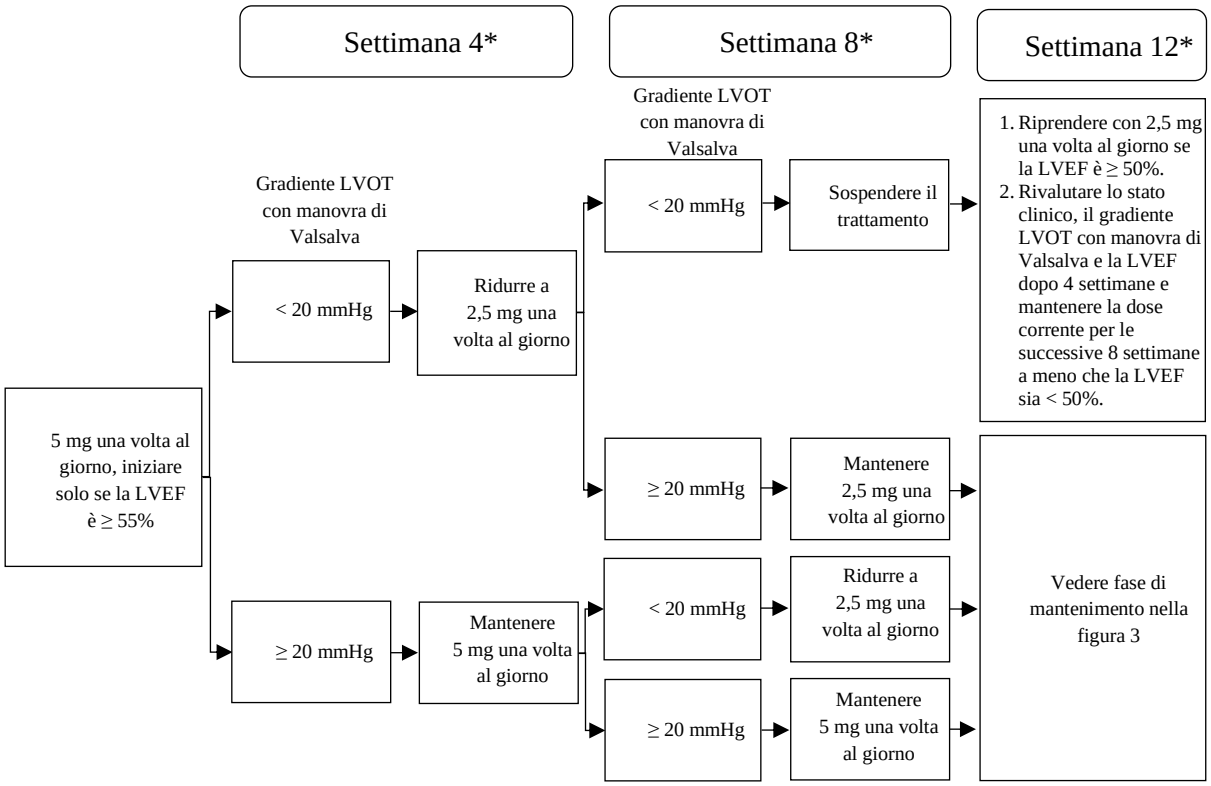
È necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato risposta (ad es. nessun miglioramento dei sintomi, della qualità della vita, della capacità di esercizio fisico, del gradiente LVOT) dopo 4-6 mesi alla dose massima tollerata.

Figura 1: Inizio del trattamento nei pazienti con fenotipo di metabolizzatore lento del CYP2C19



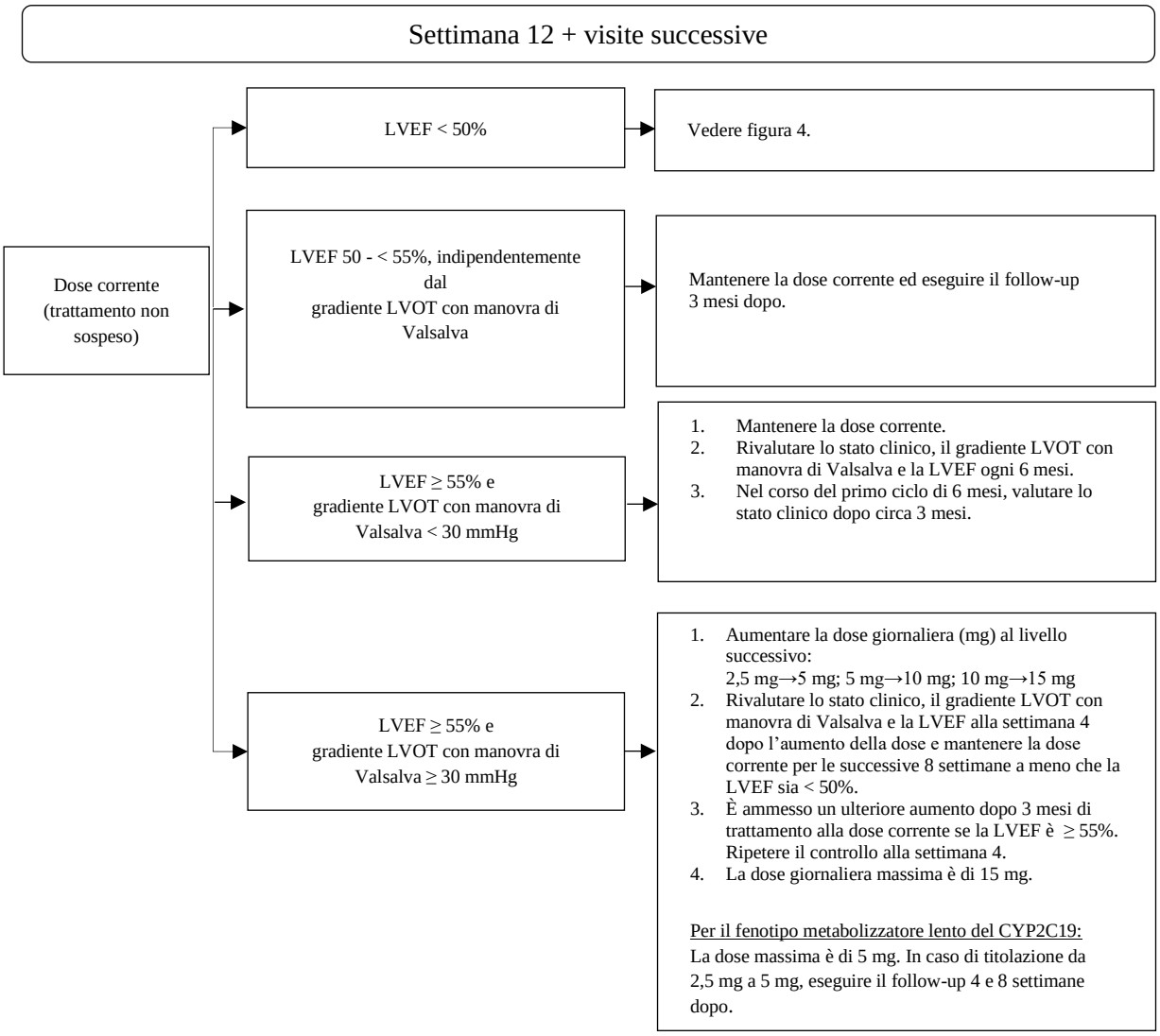
* Sospendere il trattamento se la LVEF è < 50% a qualsiasi visita clinica; riprendere il trattamento dopo 4 settimane se la LVEF è ≥ 50% (vedere figura 4).
LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra; LVOT = tratto di efflusso ventricolare sinistro

Figura 2: Inizio del trattamento nei pazienti con fenotipo di metabolizzatore intermedio, normale, rapido e ultrarapido del CYP2C19



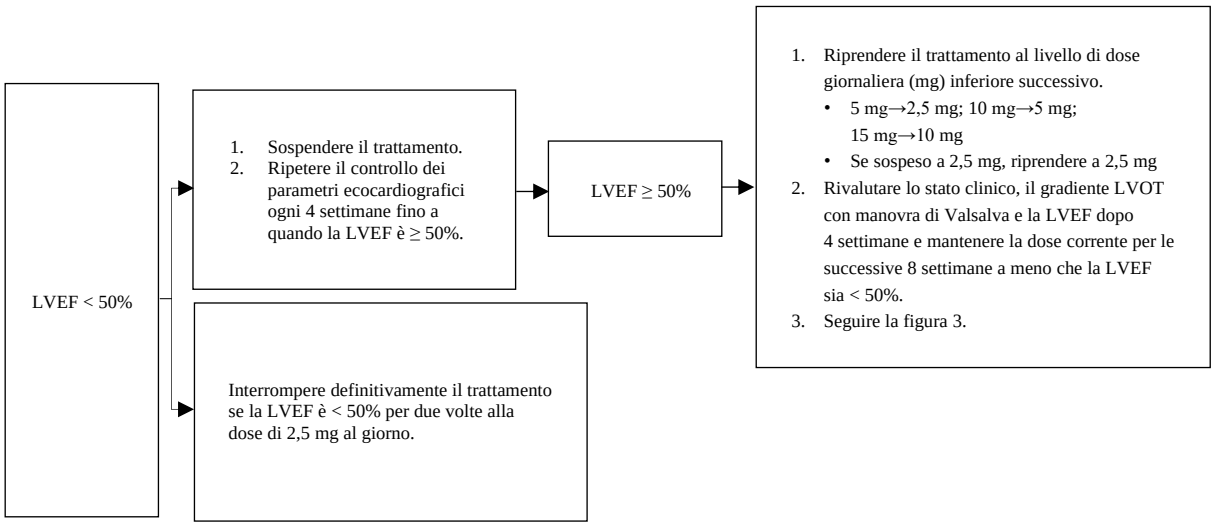
* Sospendere il trattamento se la LVEF è < 50% a qualsiasi visita clinica; riprendere il trattamento dopo 4 settimane se la LVEF è ≥ 50% (vedere figura 4).
LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra; LVOT = tratto di efflusso ventricolare sinistro

Figura 3: Fase di mantenimento



LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra; LVOT = tratto di efflusso ventricolare sinistro

Figura 4: Sospensione del trattamento a qualsiasi visita clinica se la LVEF è < 50%



LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra; LVOT = tratto di efflusso ventricolare sinistro

Modifica della dose con medicinali concomitanti
Per il trattamento concomitante con inibitori e induttori del CYP2C19 o del CYP3A4, seguire le procedure indicate nella tabella 1 (vedere anche paragrafo 4.5).

Tabella 1: Modifica della dose di mavacamten con medicinali concomitanti

Medicinale concomitante	**Fenotipo di metabolizzatore lento del CYP2C19***	**Fenotipo di metabolizzatore intermedio, normale, rapido e ultrarapido del CYP2C19**
Inibitori		
Uso in associazione di un forte inibitore del CYP2C19 e un forte inibitore del CYP3A4	Controindicato (vedere paragrafo 4.3).	Controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Forte inibitore del CYP2C19	Nessun adeguamento della dose (vedere paragrafo 4.5). **Se il fenotipo CYP2C19 non è stato ancora determinato** Non è necessario alcun adeguamento della dose iniziale di 2,5 mg. Ridurre la dose da 5 mg a 2,5 mg o sospendere il trattamento se la dose assunta è di 2,5 mg (vedere paragrafo 4.5).	Avviare mavacamten alla dose di 2,5 mg. Ridurre la dose da 15 mg a 5 mg e da 10 mg e 5 mg a 2,5 mg o sospendere il trattamento se la dose assunta è di 2,5 mg (vedere paragrafo 4.5).
Forte inibitore del CYP3A4	Controindicato (vedere paragrafo 4.3).	Nessun adeguamento della dose (vedere paragrafo 4.5).
Moderato inibitore del CYP2C19	Nessun adeguamento della dose. **Se il fenotipo CYP2C19 non è stato ancora determinato** Non è necessario alcun adeguamento della dose iniziale di 2,5 mg. Ridurre la dose da 5 mg a 2,5 mg o sospendere il trattamento se la dose assunta è di 2,5 mg (vedere paragrafo 4.5).	Non è necessario alcun adeguamento della dose iniziale di 5 mg. Ridurre di un livello di dose o sospendere il trattamento se la dose assunta è di 2,5 mg (vedere paragrafo 4.5).
Moderato o debole inibitore del CYP3A4	Non è necessario alcun adeguamento della dose iniziale di 2,5 mg. Se il paziente sta assumendo una dose di mavacamten di 5 mg, ridurre la dose a 2,5 mg (vedere paragrafo 4.5).	Nessun adeguamento della dose (vedere paragrafo 4.5).
Induttori		
Interruzione o riduzione della dose di un forte induttore del CYP2C19 e di un forte induttore del CYP3A4	Ridurre la dose da 5 mg a 2,5 mg o sospendere il trattamento se la dose assunta è di 2,5 mg (vedere paragrafo 4.5).	In caso di interruzione o riduzione della dose di forti induttori durante il trattamento con mavacamten, ridurre di un livello di dose quando la dose assunta è di 5 mg o superiore (vedere paragrafo 4.5). Nessun adeguamento della dose quando la dose assunta è di 2,5 mg.
Interruzione o riduzione della dose del moderato o debole induttore del CYP3A4	Ridurre la dose di mavacamten a 2,5 mg o sospendere il trattamento se la dose assunta è di 2,5 mg (vedere paragrafo 4.5).	Nessun adeguamento della dose (vedere paragrafo 4.5).

* include i pazienti per i quali non è stato ancora determinato il fenotipo CYP2C19.

Dosi saltate o ritardate
Se viene saltata una dose, occorre assumerla non appena possibile e la dose programmata successiva dovrà essere assunta all'ora abituale il giorno successivo. Non si devono assumere due dosi nello stesso giorno.

Popolazioni speciali

Anziani
Non è necessario alcun adeguamento della dose rispetto alla dose e allo schema di titolazione standard per i pazienti di età pari e superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è necessario alcun adeguamento della dose rispetto alla dose e allo schema di titolazione standard per i pazienti con compromissione renale da lieve (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR] 60-89 mL/min/1,73 m^2) a moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m^2). Non è possibile fare raccomandazioni sulla dose per i pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2) perché mavacamten non è stato studiato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
La dose iniziale di mavacamten deve essere di 2,5 mg in tutti i pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A) e moderata (classe Child-Pugh B) poiché è probabile che l'esposizione a mavacamten risulti aumentata (vedere paragrafo 5.2). Non è possibile fare raccomandazioni sulla dose per i pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C) perché mavacamten non è stato studiato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di mavacamten nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.
Mavacamten non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai 12 anni a causa di potenziali problematiche di sicurezza.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Il trattamento deve essere assunto una volta al giorno con o senza pasti, approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. La capsula deve essere deglutita intera con acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Trattamento concomitante con forti inibitori del CYP3A4 nei pazienti con fenotipo di metabolizzatore lento del CYP2C19 e nei pazienti con fenotipo CYP2C19 non determinato (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).
- Trattamento concomitante con l'associazione di un forte inibitore del CYP2C19 e un forte inibitore del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disfunzione sistolica definita come LVEF < 50% sintomatica

Mavacamten riduce la LVEF e può causare insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica definita da LVEF < 50% sintomatica. I pazienti con una malattia grave intercorrente, quale infezione o aritmia (inclusa fibrillazione atriale o altra tachiaritmia non controllata), o quelli che vengono sottoposti a intervento cardiochirurgico maggiore possono essere a maggior rischio di disfunzione sistolica e progredire a insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.8). Nuova insorgenza o peggioramento di dispnea, dolore toracico, stanchezza, palpitazioni, edema delle gambe o aumenti del frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) possono essere segni e

sintomi di disfunzione sistolica e devono indurre a eseguire una valutazione della funzionalità cardiaca. La LVEF deve essere misurata prima di iniziare il trattamento e successivamente deve essere monitorata attentamente. Potrebbe essere necessaria la sospensione del trattamento per garantire che la LVEF rimanga ≥ 50% (vedere paragrafo 4.2).

Rischio di insufficienza cardiaca o di perdita di risposta a mavacamten a causa di interazioni

Mavacamten viene metabolizzato prevalentemente dal CYP2C19 e in misura minore dal CYP3A4 e prevalentemente dal CYP3A4 nei soggetti con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19, il che può causare le seguenti interazioni (vedere paragrafo 4.5):

- l'inizio o l'aumento della dose di un inibitore forte o moderato del CYP3A4 o di qualsiasi inibitore del CYP2C19 può aumentare il rischio di insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica
- l'interruzione o la riduzione della dose di qualsiasi inibitore del CYP3A4 o del CYP2C19 può causare una perdita di risposta terapeutica a mavacamten
- l'inizio di un trattamento con un forte induttore del CYP3A4 o un forte induttore del CYP2C19 può causare una perdita di risposta terapeutica a mavacamten
- l'interruzione di un trattamento con un forte induttore del CYP3A4 o un forte induttore del CYP2C19 può aumentare il rischio di insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica.

Prima e durante il trattamento con mavacamten, si deve tenere conto delle potenziali interazioni, incluse quelle con i medicinali da banco (quali omeprazolo o esomeprazolo).

- Il trattamento concomitante con forti inibitori del CYP3A4 nei pazienti con fenotipo di metabolizzatore lento del CYP2C19 e con fenotipo CYP2C19 non determinato è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
- Il trattamento concomitante con l'associazione di un forte inibitore del CYP2C19 e un forte inibitore del CYP3A4 è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
- Potrebbe essere necessario un adeguamento della dose di mavacamten e/o un attento monitoraggio nei pazienti che iniziano o interrompono il trattamento con, o che cambiano la dose di, medicinali concomitanti che sono inibitori o induttori del CYP2C19 o del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). La somministrazione intermittente di questi medicinali non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante di inotropi negativi

La sicurezza dell'uso concomitante di mavacamten con disopiramide o l'uso di mavacamten nei pazienti che assumono beta-bloccanti in associazione a verapamil o diltiazem non è stata stabilita. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati attentamente quando assumono questi medicinali concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

Tossicità embrio-fetale

In base agli studi sugli animali, si sospetta che mavacamten causi tossicità embrio-fetale quando somministrato a una donna in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). In considerazione del rischio per il feto, CAMZYOS è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Prima dell'inizio del trattamento, le donne in età fertile devono essere informate del rischio per il feto, devono avere un test di gravidanza negativo e devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Se si inizia il trattamento con un nuovo inotropo negativo oppure se si aumenta la dose di un inotropo negativo in un paziente in trattamento con mavacamten, è necessario prevedere un'attenta supervisione medica con il monitoraggio della LVEF fino a quando non siano state raggiunte dosi stabili e sia stata ottenuta una risposta clinica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Effetto di altri medicinali su mavacamten
Nei soggetti con stato di metabolizzatore intermedio, normale, rapido e ultrarapido del CYP2C19, mavacamten viene metabolizzato prevalentemente dal CYP2C19 e in misura minore dal CYP3A4. Nei soggetti con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19, il metabolismo avviene prevalentemente ad opera del CYP3A4 (vedere paragrafo 5.2). Gli inibitori/induttori del CYP2C19 e gli inibitori/induttori del CYP3A4 possono pertanto influire sulla clearance di mavacamten e aumentarne/diminuirne la concentrazione plasmatica, a seconda del fenotipo del CYP2C19.
In tutti gli studi clinici di interazione farmacologica sono stati arruolati prevalentemente soggetti con stato di metabolizzatore normale del CYP2C19 e nella valutazione delle interazioni farmacologiche non è stato incluso alcun soggetto con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19, pertanto l'effetto della co-somministrazione di inibitori del CYP2C19 e del CYP3A4 con mavacamten nei soggetti con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19 non è completamente certo.
Le raccomandazioni relative alla modifica della dose e/o al monitoraggio aggiuntivo per i pazienti che iniziano o interrompono il trattamento con, o che cambiano la dose di, medicinali concomitanti che sono inibitori del CYP2C19 o del CYP3A4 o induttori del CYP2C19 o del CYP3A4 sono fornite nella tabella 2.

Forte inibitore del CYP2C19 in associazione a un forte inibitore del CYP3A4
La co-somministrazione di mavacamten con l'associazione di un forte inibitore del CYP2C19 e un forte inibitore del CYP3A4 è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori del CYP2C19
L'effetto di un inibitore moderato o forte del CYP2C19 sulla farmacocinetica (PK) di mavacamten non è stato studiato in uno studio clinico di interazione farmacologica. L'effetto di un forte inibitore del CYP2C19 (ad es. ticlopidina) sarà simile a quello dello stato di metabolizzatore lento del CYP2C19 (vedere tabella 1).
In soggetti con stato di metabolizzatore normale del CYP2C19, la co-somministrazione di mavacamten con un debole inibitore del CYP2C19 (omeprazolo) ha determinato un aumento del 48% dell'AUC_{inf} di mavacamten senza effetti sulla C_{max}.
La somministrazione intermittente di un inibitore del CYP2C19 (quale omeprazolo o esomeprazolo) non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del CYP3A4
L'effetto di forti inibitori del CYP3A4 sulla farmacocinetica (PK) di mavacamten non è stato valutato in uno studio clinico di interazione farmacologica. Si prevede che la co-somministrazione di mavacamten con un forte inibitore del CYP3A4 (itraconazolo) in soggetti con stato di metabolizzatore normale del CYP2C19 determini un aumento della concentrazione plasmatica di mavacamten fino al 59% e al 40% rispettivamente nell'AUC_{0-24} e nella C_{max}.
La co-somministrazione di mavacamten con un moderato inibitore del CYP3A4 (verapamil) in soggetti con stato di metabolizzatore normale del CYP2C19 ha determinato un aumento della concentrazione plasmatica di mavacamten del 16% e del 52% rispettivamente nell'AUC_{inf} e nella C_{max}. Questa variazione non è stata considerata clinicamente significativa.

Induttori del CYP2C19 e del CYP3A4
Non sono stati condotti studi di interazione per valutare l'effetto della somministrazione concomitante con un forte induttore del CYP3A4 e del CYP2C19. Si prevede che la co-somministrazione di

mavacamten con un forte induttore sia del CYP2C19 sia del CYP3A4 (ad es. rifampicina) influisca significativamente sulla farmacocinetica (PK) di mavacamten e determini una minore efficacia, pertanto la co-somministrazione con forti induttori sia del CYP2C19 sia del CYP3A4 non è raccomandata. Se si interrompe il trattamento concomitante con un forte induttore del CYP2C19 o del CYP3A4, aumentare il numero di valutazioni cliniche e ridurre la dose di mavacamten (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 2: Modifica della dose/monitoraggio di mavacamten con medicinali concomitanti

Medicinale concomitante	**Fenotipo di metabolizzatore lento del CYP2C19***	**Fenotipo di metabolizzatore intermedio, normale, rapido e ultrarapido del CYP2C19**
Inibitori		
Uso in associazione di un forte inibitore del CYP2C19 e un forte inibitore del CYP3A4	Controindicato (vedere paragrafo 4.3)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3)
Forte inibitore del CYP2C19 (ad es. ticlopidina, fluconazolo, fluvoxamina)	Nessun adeguamento della dose. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2). **Se il fenotipo CYP2C19 non è stato ancora determinato** Non è necessario alcun adeguamento della dose iniziale di 2,5 mg. Ridurre la dose da 5 mg a 2,5 mg o sospendere il trattamento se la dose assunta è di 2,5 mg. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2).	Avviare mavacamten alla dose di 2,5 mg. Ridurre la dose da 15 mg a 5 mg e da 10 mg e 5 mg a 2,5 mg o sospendere il trattamento se la dose assunta è di 2,5 mg. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2).
Forte inibitore del CYP3A4 (ad es. claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, ritonavir, cobicistat, ceritinib, idelalisib, tucatinib)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3)	Nessun adeguamento della dose. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2).
Moderato inibitore del CYP2C19 (ad es. fluconazolo, fluoxetina, omeprazolo[a])	Nessun adeguamento della dose. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione. Aggiustare la dose di mavacamten in base alla valutazione clinica (vedere paragrafo 4.2). **Se il fenotipo CYP2C19 non è stato ancora determinato** Non è necessario alcun adeguamento della dose iniziale di 2,5 mg. Ridurre la dose da 5 mg a 2,5 mg o sospendere il trattamento se la dose assunta è di 2,5 mg. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione. Aggiustare la dose di mavacamten in base alla valutazione clinica (vedere paragrafo 4.2).	Non è necessario alcun adeguamento della dose iniziale di 5 mg. *Avvio o aumento della dose di un moderato inibitore durante il trattamento con mavacamten:* Ridurre di un livello di dose o sospendere il trattamento se la dose assunta è di 2,5 mg. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2).

Medicinale concomitante	**Fenotipo di metabolizzatore lento del CYP2C19***	**Fenotipo di metabolizzatore intermedio, normale, rapido e ultrarapido del CYP2C19**
Moderato inibitore del CYP3A4 (ad es. eritromicina, succo di pompelmo, verapamil, diltiazem)	Se il paziente è in trattamento quando inizia l'assunzione di mavacamten, non è necessario alcun adeguamento della dose iniziale di 2,5 mg. *Avvio o aumento della dose di un moderato inibitore durante il trattamento con mavacamten* Se il paziente sta assumendo una dose di mavacamten di 5 mg, ridurre la dose a 2,5 mg o se sta assumendo una dose di 2,5 mg sospendere il trattamento per 4 settimane. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2).	Nessun adeguamento della dose. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2).
Debole inibitore del CYP2C19 (ad es. cimetidina, citalopram, omeprazolo[a], esomeprazolo)	Nessun adeguamento della dose. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione. Adeguare la dose di mavacamten in base alla valutazione clinica (vedere paragrafo 4.2).	*Avvio o aumento della dose di un debole inibitore durante il trattamento con mavacamten* Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione. Aggiustare la dose di mavacamten in base alla valutazione clinica (vedere paragrafo 4.2).
Debole inibitore del CYP3A4 (ad es. cimetidina, esomeprazolo, omeprazolo, pantoprazolo)	Se il paziente è in trattamento quando inizia l'assunzione di mavacamten, non è necessario alcun adeguamento della dose iniziale di 2,5 mg. *Avvio o aumento della dose di un debole inibitore durante il trattamento con mavacamten:* Se il paziente sta assumendo una dose di mavacamten di 5 mg, ridurre la dose a 2,5 mg o se sta assumendo una dose di 2,5 mg sospendere il trattamento per 4 settimane. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2).	*Avvio o aumento della dose di un debole inibitore durante il trattamento con mavacamten:* Nessun adeguamento della dose. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione. Aggiustare la dose di mavacamten in base alla valutazione clinica (vedere paragrafo 4.2).

Medicinale concomitante	**Fenotipo di metabolizzatore lento del CYP2C19***	**Fenotipo di metabolizzatore intermedio, normale, rapido e ultrarapido del CYP2C19**
Induttori		
Forte induttore del CYP2C19 e forte induttore del CYP3A4 (ad es. rifampicina, apalutamide, enzalutamide, mitotano, fenitoina, carbamazepina, efavirenz, iperico)	*Avvio o aumento della dose di un forte induttore durante il trattamento con mavacamten* Monitorare il gradiente LVOT e la LVEF 4 settimane dopo. Aggiustare la dose di mavacamten in base alla valutazione clinica, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2). La dose massima è di 5 mg. *Interruzione o riduzione della dose di un forte induttore durante il trattamento con mavacamten* Ridurre la dose di mavacamten da 5 mg a 2,5 mg o sospendere il trattamento se la dose assunta è di 2,5 mg. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2).	*Avvio o aumento della dose di un forte induttore durante il trattamento con mavacamten* Monitorare il gradiente LVOT e la LVEF 4 settimane dopo. Adeguare la dose di mavacamten in base alla valutazione clinica, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2). *Interruzione o riduzione della dose di un forte induttore durante il trattamento con mavacamten* Ridurre mavacamten di un livello di dose quando la dose assunta è di 5 mg o superiore. Mantenere la dose di mavacamten quando la dose assunta è di 2,5 mg. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2).
Moderato o debole induttore del CYP2C19 (ad es. letermovir, noretindrone, prednisone)	Nessun adeguamento della dose. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione. Adeguare la dose di mavacamten in base alla valutazione clinica (vedere paragrafo 4.2).	*Avvio della dose di un moderato o debole induttore durante il trattamento con mavacamten* Monitorare il gradiente LVOT e la LVEF 4 settimane dopo. Adeguare la dose di mavacamten in base alla valutazione clinica, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2). *Interruzione di un moderato o debole induttore durante il trattamento con mavacamten* Ridurre mavacamten di un livello di dose quando la dose assunta è di 5 mg o superiore. Mantenere la dose di mavacamten quando la dose assunta è di 2,5 mg. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione. Adeguare la dose di mavacamten in base alla valutazione clinica (vedere paragrafo 4.2).

Medicinale concomitante	Fenotipo di metabolizzatore lento del CYP2C19*	Fenotipo di metabolizzatore intermedio, normale, rapido e ultrarapido del CYP2C19
Induttore moderato o debole del CYP3A4 (ad es. fenobarbital, primidone)	*Avvio o aumento della dose di un induttore moderato o debole durante il trattamento con mavacamten* Monitorare il gradiente LVOT e la LVEF 4 settimane dopo. Adeguare la dose di mavacamten in base alla valutazione clinica, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2). *Interruzione o riduzione della dose di un moderato o debole induttore durante il trattamento con mavacamten* Ridurre la dose di mavacamten a 2,5 mg o sospendere il trattamento se la dose assunta è di 2,5 mg. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione (vedere paragrafo 4.2).	Nessun adeguamento della dose. Monitorare la LVEF 4 settimane dopo, successivamente riprendere il monitoraggio del paziente e lo schema di titolazione. Adeguare la dose di mavacamten in base alla valutazione clinica (vedere paragrafo 4.2).

* Include i pazienti per i quali non è stato ancora determinato il fenotipo CYP2C19.
[a] Omeprazolo è considerato un debole inibitore del CYP2C19 alla dose di 20 mg una volta al giorno e un moderato inibitore del CYP2C19 alla dose totale giornaliera di 40 mg.

Effetto di mavacamten su altri medicinali
I dati relativi a mavacamten *in vitro* suggeriscono una potenziale induzione del CYP3A4. La co-somministrazione di un trattamento di 17 giorni con mavacamten a esposizioni clinicamente rilevanti in soggetti con stato di metabolizzatore normale, rapido e ultrarapido del CYP2C19 non ha ridotto l'esposizione a etinilestradiolo e a noretindrone, che sono componenti dei contraccettivi orali tipici e substrati del CYP3A4. Inoltre, la co-somministrazione di un trattamento di 16 giorni con mavacamten a esposizioni clinicamente rilevanti in soggetti con stato di metabolizzatore normale del CYP2C19 ha determinato una riduzione del 13% della concentrazione plasmatica di midazolam. Questa variazione non è stata considerata clinicamente significativa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione nei soggetti di sesso femminile

CAMZYOS è controindicato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.3). Pertanto, prima dell'inizio del trattamento nelle donne in età fertile, deve essere disponibile un risultato negativo del test di gravidanza e devono essere fornite informazioni in merito al grave rischio per il feto. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'interruzione di CAMZYOS, poiché sono necessarie circa 5 emivite (circa 45 giorni per i soggetti con stato di metabolizzatore normale del CYP2C19 e 115 giorni per i soggetti con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19) per l'eliminazione di mavacamten dall'organismo dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Quando si interrompe la terapia con mavacamten per pianificare una gravidanza, si deve prendere in considerazione la possibilità della ricomparsa dell'ostruzione del LVOT e del carico sintomatologico (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di mavacamten in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Si sospetta che mavacamten causi tossicità embrio-fetale quando somministrato durante la gravidanza. Pertanto, CAMZYOS è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). CAMZYOS deve essere interrotto 6 mesi prima di

pianificare una gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Se una paziente inizia una gravidanza, mavacamten deve essere interrotto. Devono essere fornite informazioni mediche relative al rischio di effetti dannosi per il feto associati al trattamento e devono essere eseguiti esami ecografici.

Allattamento

Non è noto se mavacamten o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non esistono informazioni sull'escrezione di mavacamten o dei suoi metaboliti nel latte di animali (vedere paragrafo 5.3). In considerazione degli effetti avversi sconosciuti di mavacamten sui neonati/lattanti allattati con latte materno, le donne non devono allattare con latte materno durante il trattamento con mavacamten.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana con l'uso di mavacamten. Gli studi sugli animali non forniscono informazioni sufficienti per quanto riguarda la fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Mavacamten altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante l'uso di mavacamten può verificarsi capogiro. I pazienti devono essere istruiti a non guidare veicoli né usare macchinari se manifestano capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente con mavacamten sono capogiro (17%), dispnea (12%), disfunzione sistolica (5%) e sincope (5%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nei pazienti trattati con mavacamten in due studi di fase 3 (EXPLORER-HCM e VALOR-HCM) sono riportate nella seguente tabella. Complessivamente 179 pazienti hanno ricevuto una dose giornaliera di 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg di mavacamten. La durata mediana del trattamento nei pazienti che assumevano mavacamten è stata di 30,1 settimane (intervallo: da 1,6 a 40,3 settimane).

Le reazioni avverse incluse nella tabella 3 sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ciascuna classe per sistemi e organi, le reazioni avverse sono presentate in ordine di frequenza e gravità decrescenti. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ogni reazione avversa è definita come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000).

Tabella 3: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**	**Frequenza**
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Molto comune
	Sincope	Comune
Patologie cardiache	Disfunzione sistolica[a]	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Molto comune

[a] Definita da LVEF < 50% con o senza sintomi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disfunzione sistolica
Negli studi clinici di fase 3, il 5% (9/179) dei pazienti nel gruppo mavacamten ha manifestato riduzioni reversibili della LVEF < 50% (mediana 45%: intervallo: 35-49%) durante il trattamento. Nel 56% (5/9) di questi pazienti, le riduzioni sono state osservate senza altre manifestazioni cliniche. In tutti i pazienti trattati con mavacamten, la LVEF è stata ripristinata dopo l'interruzione di mavacamten e tutti hanno portato a termine lo studio durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Dispnea
Negli studi clinici di fase 3, è stata riportata dispnea nel 12,3% dei pazienti trattati con mavacamten rispetto all'8,7% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio EXPLORER-HCM, la maggior parte (67%) degli eventi di dispnea è stata riportata dopo l'interruzione di mavacamten, con un tempo mediano all'insorgenza di 2 settimane (intervallo: 0,1-4,9) dopo l'ultima dose.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con mavacamten negli esseri umani è limitata. Mavacamten è stato somministrato in dose singola fino a un massimo di 144 mg a pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (CMI). A tale dose, è stata riportata una reazione avversa grave vasovagale, ipotensione e asistolia di 38 secondi di durata. Nei soggetti sani sono state somministrate dosi fino a 25 mg per un massimo di 25 giorni. Tre (3) partecipanti su 8 trattati al livello di dose di 25 mg hanno manifestato una riduzione della LVEF del 20% o più. La conseguenza più probabile del sovradosaggio di mavacamten è la disfunzione sistolica. Se necessario, il trattamento del sovradosaggio di mavacamten consiste nell'interruzione del trattamento con mavacamten e in misure di supporto clinico per mantenere lo stato emodinamico (ad es. inizio di supporto inotropo con agenti adrenergici), inclusi un attento monitoraggio dei parametri vitali e della LVEF e la gestione dello stato clinico del paziente.

In soggetti sani che hanno digiunato durante la notte, la somministrazione di carbone attivo 2 ore (circa il t_{max}) dopo l'ingestione di una dose di mavacamten di 15 mg ha ridotto l'assorbimento in termini di AUC_{0-72} del 20%. La somministrazione di carbone attivo 6 ore dopo la dose di mavacamten non ha avuto alcun effetto sull'assorbimento. Pertanto, nella gestione del sovradosaggio o dell'ingestione accidentale di mavacamten, si può prendere in considerazione la somministrazione anticipata (prima o il prima possibile dopo il t_{max}) di carbone attivo. A stomaco pieno, il carbone attivo può essere ancora efficace oltre le 2 ore successive alla dose di mavacamten a causa del t_{max} ritardato (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia cardiaca, altri preparati cardiaci, codice ATC: C01EB24

Meccanismo d'azione

Mavacamten è un inibitore selettivo, allosterico e reversibile della miosina cardiaca. Mavacamten modula il numero di teste di miosina che possono entrare in stati di generazione di energia, riducendo così (o normalizzando nella CMI) la probabilità di formazione di ponti trasversali sistolici che producono forza e ponti diastolici residui. Mavacamten porta inoltre la quota generale di miosina

verso uno stato iper-rilassato, di risparmio energetico, ma reclutabile. La formazione di ponti trasversali in eccesso e l'alterata regolazione dello stato iper-rilassato della miosina sono caratteristiche meccanicistiche tipiche della CMI e possono determinare iper-contrattilità, compromissione del rilassamento, eccessivo consumo energetico e stress delle pareti del miocardio. Nei pazienti con CMI, l'inibizione della miosina cardiaca da parte di mavacamten normalizza la contrattilità, riduce l'ostruzione dinamica del LVOT e migliora le pressioni di riempimento cardiaco.

Effetti farmacodinamici

LVEF
Nello studio EXPLORER-HCM, la LVEF media (SD) a riposo era del 74% (6) al basale in entrambi i bracci di trattamento, le riduzioni della variazione assoluta media della LVEF rispetto al basale erano del -4% (IC 95%: -5,3; -2,5) nel braccio mavacamten e dello 0% (IC 95%: -1,2; 1,0) nel braccio placebo nel periodo di trattamento di 30 settimane. Alla settimana 38, dopo una sospensione di mavacamten di 8 settimane, la LVEF media era simile a quella basale in entrambi i bracci di trattamento.

Ostruzione del LVOT
Nello studio EXPLORER-HCM, alla settimana 4 i pazienti avevano ottenuto riduzioni del gradiente LVOT medio a riposo e provocato (manovra di Valsalva) che si sono mantenute per l'intera durata di 30 settimane dello studio. Alla settimana 30, la variazione media rispetto al basale dei gradienti LVOT a riposo e con manovra di Valsalva era rispettivamente di -39 (IC 95%: -44,0; -33,2) mmHg e -49 (IC 95%: -55,4; -43,0) mmHg per il braccio mavacamten e rispettivamente di -6 (IC 95%: -10,5; -0,5) mmHg e -12 (IC 95%: -17,6; -6,6) mmHg per il braccio placebo. Alla settimana 38, dopo 8 settimane di wash-out di mavacamten, la LVEF e i gradienti LVOT medi erano simili al basale in entrambi i bracci di trattamento.

Elettrofisiologia del cuore
Nella CMI l'intervallo QT potrebbe essere prolungato intrinsecamente a causa della malattia sottostante, in associazione alla stimolazione ventricolare o in associazione a medicinali con potenziale di prolungamento del QT usati comunemente nella popolazione con CMI. Un'analisi di esposizione-risposta in tutti gli studi clinici condotti in pazienti con CMI ha mostrato un accorciamento dell'intervallo QTcF dipendente dalla concentrazione con mavacamten. La variazione corretta media per il placebo rispetto al basale nei pazienti con CMIO era di -8,7 ms (limite superiore e inferiore dell'IC 90% rispettivamente -6,7 ms e -10,8 ms) alla C_{max} allo stato stazionario mediana di 452 ng/mL. I pazienti con intervalli QTcF basali più lunghi tendevano a mostrare l'accorciamento maggiore.

In linea con i risultati preclinici in cuori normali, in uno studio clinico condotto in soggetti sani l'esposizione prolungata a mavacamten a livelli sovraterapeutici, che causava una riduzione marcata della funzione sistolica, era associata a un prolungamento del QTc (< 20 ms). Non sono state osservate variazioni acute del QTc per esposizioni comparabili (o più elevate) dopo dosi singole. I risultati nei cuori sani sono attribuiti a una risposta adattativa alle variazioni cardiache meccaniche/funzionali (marcata riduzione della funzionalità meccanica del ventricolo sinistro) che si verificano in risposta all'inibizione della miosina nei cuori con fisiologia e contrattilità del ventricolo sinistro normali.

Efficacia e sicurezza clinica

EXPLORER-HCM
L'efficacia di mavacamten è stata valutata in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a bracci paralleli, multicentrico, internazionale, di fase 3 in cui sono stati arruolati 251 pazienti adulti con CMIO di classe NYHA II e III, LVEF ≥ 55% e gradiente di picco LVOT ≥ 50 mmHg a riposo o con provocazione alla data della diagnosi di CMIO e gradiente LVOT con manovra di Valsalva ≥ 30 mmHg allo screening. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto un trattamento di base per la CMI per un totale del 96% nel braccio mavacamten (beta-bloccanti 76%, calcio-antagonisti 20%) e dell'87% nel braccio placebo (beta-bloccanti 74%, calcio-antagonisti 13%).

I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 al trattamento con una dose iniziale di 5 mg di mavacamten (123 pazienti) o placebo corrispondente (128 pazienti) una volta al giorno per 30 settimane. La dose è stata adeguata periodicamente per ottimizzare la risposta dei pazienti (riduzione del gradiente LVOT con manovra di Valsalva), mantenere la LVEF ≥ 50% ed era inoltre guidata dalle concentrazioni plasmatiche di mavacamten. Nell'intervallo di dose da 2,5 mg a 15 mg, complessivamente 60 pazienti hanno ricevuto 5 mg e 40 pazienti hanno ricevuto 10 mg. Durante lo studio, 3 pazienti su 7 trattati con mavacamten hanno mostrato una LVEF < 50% prima della visita della settimana 30 e hanno sospeso temporaneamente la dose; 2 pazienti hanno ripreso il trattamento alla stessa dose e 1 paziente ha ridotto la dose da 10 mg a 5 mg.

L'assegnazione del trattamento era stratificata in funzione della classe NYHA (II o III) al basale, del trattamento in corso con beta-bloccanti (sì o no) e del tipo di ergometro (tapis roulant o cyclette) utilizzato per la valutazione del picco del consumo di ossigeno (pVO_2). I pazienti in doppio trattamento di base con beta-bloccanti e calcio-antagonisti o disopiramide o ranolazina sono stati esclusi. Sono stati altresì esclusi i pazienti con accertata malattia infiltrativa o da accumulo determinante ipertrofia cardiaca che simula la CMIO, quale malattia di Fabry, amiloidosi o sindrome di Noonan con ipertrofia del ventricolo sinistro.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano bilanciate tra i bracci mavacamten e placebo. L'età media era di 59 anni, il 54% (mavacamten) rispetto al 65% (placebo) era di sesso maschile, l'indice di massa corporea (IMC) medio era di 30 kg/m^2, la frequenza cardiaca media era di 63 bpm, la pressione arteriosa media era di 128/76 mmHg e il 90% era di origine caucasica. Al basale circa il 73% dei soggetti randomizzati era di classe NYHA II e il 27% era di classe NYHA III. La LVEF media era del 74% e il gradiente LVOT medio con manovra di Valsalva era 73 mmHg. L'8% dei soggetti era stato sottoposto a precedente terapia di riduzione del setto, il 75% era trattato con beta-bloccanti, il 17% era trattato con calcio-antagonisti, il 14% presentava anamnesi di fibrillazione atriale e il 23% era portatore di defibrillatore cardiaco impiantabile (23%). Nello studio EXPLORER-HCM, 85 pazienti avevano un'età pari o superiore a 65 anni, 45 pazienti sono stati trattati con mavacamten.

La misura di outcome primario includeva una variazione alla settimana 30 della capacità di esercizio fisico misurata in termini di pVO_2 e dei sintomi misurati mediante la classificazione funzionale NYHA, definita come un miglioramento del pVO_2 di ≥ 1,5 mL/kg/min e un miglioramento di almeno 1 classe NYHA OPPURE un miglioramento del pVO_2 di ≥ 3,0 mL/kg/min e nessun peggioramento della classe NYHA.

Una percentuale maggiore di pazienti trattati con mavacamten ha raggiunto l'endpoint primario e gli endpoint secondari alla settimana 30 rispetto al placebo (vedere la tabella 4).

Tabella 4: Analisi dell'endpoint primario composito e degli endpoint secondari nello studio EXPLORER-HCM

	Mavacamten N = 123	**Placebo N = 128**
Pazienti che raggiungevano l'endpoint primario alla settimana 30, n (%)	45 (37%)	22 (17%)
Differenza tra i trattamenti (IC 95%)	19,4 (8,67; 30,13)	
Valore p	0,0005	
Variazione rispetto al basale del gradiente di picco LVOT post-esercizio alla settimana 30, mmHg	N = 123	N = 128
Media (SD)	-47 (40)	-10 (30)
Differenza tra i trattamenti* (IC 95%)	-35 (-43; -28)	
Valore p	< 0,0001	

	Mavacamten N = 123	**Placebo N = 128**
Variazione rispetto al basale alla settimana 30 di pVO_2, mL/kg/min	N = 123	N = 128
Media (SD)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Differenza tra i trattamenti* (IC 95%)	1,4 (0,6; 2)	
Valore p	< 0,0006	
Pazienti con miglioramento della classe NYHA ≥ 1 alla settimana 30	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65%)	40 (31%)
Differenza tra i trattamenti (IC 95%)	34 (22; 45)	
Valore p	< 0,0001	
Variazione rispetto al basale alla settimana 30 del CSS del KCCQ-23†	N = 92	N = 88
Media (SD)	14 (14)	4 (14)
Differenza tra i trattamenti* (IC 95%)	9 (5; 13)	
Valore p	< 0,0001	
Basale	N = 99	N = 97
Media (SD)	71 (16)	71 (19)
Variazione rispetto al basale alla settimana 30 del punteggio del dominio SoB dell'HCMSQ‡	N = 85	N = 86
Media (SD)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Differenza tra i trattamenti* (IC 95%)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
Valore p	< 0,0001	
Basale	N = 108	N = 109
Media (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Differenza media dei minimi quadrati
† CSS del KCCQ-23 = punteggio clinico complessivo (*Clinical Summary Score*, CSS) del questionario Kansas City sulla cardiomiopatia a 23 punti (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23*, KCCQ-23). Il CSS del KCCQ-23 è derivato dal punteggio totale dei sintomi (*Total Symptoms Score*, TSS) e dal punteggio delle limitazioni fisiche (*Physical Limitations*, PL) del KCCQ-23. Il CSS è compreso tra 0 e 100, dove i punteggi più elevati rappresentano uno stato di salute migliore. Un effetto significativo del trattamento sul CSS del KCCQ-23 a favore di mavacamten è stato osservato per la prima volta alla settimana 6 ed è rimasto costante fino alla settimana 30.
‡ SoB dell'HCMSQ = dominio della dispnea (*Shortness of Breath*, SoB) del questionario sui sintomi della cardiomiopatia ipertrofica (*Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire*, HCMSQ). Il punteggio del dominio SoB dell'HCMSQ misura la frequenza e la severità della dispnea. Il punteggio del dominio SoB dell'HCMSQ è compreso tra 0 e 18, dove i punteggi più bassi rappresentano una dispnea minore. Un effetto significativo del trattamento sul SoB dell'HCMSQ a favore di mavacamten è stato osservato per la prima volta alla settimana 4 ed è rimasto costante fino alla settimana 30.

È stata esaminata una serie di caratteristiche demografiche, caratteristiche della malattia al basale e medicinali concomitanti al basale per determinarne l'influenza sugli outcome. I risultati dell'analisi primaria erano coerentemente a favore di mavacamten in tutti i sottogruppi analizzati.

VALOR-HCM
L'efficacia di mavacamten è stata valutata in uno studio di fase 3, in doppio cieco, randomizzato, di 16 settimane, controllato con placebo, condotto su 112 pazienti con CMIO sintomatica, idonei alla terapia di riduzione del setto (*septal reduction therapy*, SRT). Nello studio sono stati inclusi pazienti con CMIO refrattaria ai farmaci severamente sintomatica e di classe NYHA III/IV o di classe II con sincope da sforzo o presincope. I pazienti dovevano avere un gradiente di picco LVOT ≥ 50 mmHg a riposo o con provocazione e una LVEF ≥ 60%. Per i pazienti doveva essere stata richiesta o doveva essere stata presa attivamente in considerazione la SRT negli ultimi 12 mesi e dovevano aver preso attivamente in considerazione la pianificazione della procedura.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con mavacamten o placebo una volta al giorno. Per ottimizzare la risposta del paziente, la dose è stata aggiustata periodicamente nell'intervallo di dose compreso tra 2,5 mg e 15 mg.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano bilanciate tra i bracci mavacamten e placebo. L'età media era di 60,3 anni, il 51% era di sesso maschile, l'IMC medio era di 31 kg/m^2, la frequenza cardiaca media era di 64 bpm, la pressione arteriosa media era di 131/74 mmHg e l'89% era di origine caucasica. Al basale circa il 7% dei soggetti randomizzati era di classe NYHA II e il 92% era di classe NYHA III. Il 46% dei soggetti era in trattamento con beta-bloccanti in monoterapia, il 15% con calcio-antagonisti in monoterapia, il 33% con un'associazione mista di beta-bloccanti e calcio-antagonisti e il 20% con disopiramide in monoterapia o in associazione a un altro trattamento. Nello studio VALOR-HCM, 45 pazienti avevano un'età pari o superiore a 65 anni, 24 pazienti sono stati trattati con mavacamten.

Mavacamten ha mostrato di essere superiore al placebo nel raggiungimento dell'endpoint primario composito alla settimana 16 (vedere tabella 5). L'endpoint primario comprendeva

- la decisione del paziente di procedere con la SRT prima o in corrispondenza della settimana 16 o
- pazienti che mantenevano l'idoneità alla SRT (gradiente LVOT ≥ 50 mmHg e classe NYHA III-IV o classe II con sincope da sforzo o presincope) alla settimana 16.

Gli effetti del trattamento con mavacamten sull'ostruzione del LVOT, sulla capacità funzionale, sullo stato di salute e sui biomarcatori cardiaci sono stati valutati in termini di variazione rispetto al basale alla settimana 16 del gradiente LVOT post-esercizio, della percentuale di pazienti con un miglioramento della classe NYHA, del CSS del KCCQ-23, dell'NT-proBNP e della troponina I cardiaca. Nello studio VALOR-HCM, un'analisi gerarchica degli endpoint secondari di efficacia ha mostrato un miglioramento significativo nel gruppo mavacamten rispetto al gruppo placebo (vedere tabella 5).

Tabella 5: Analisi dell'endpoint primario composito e degli endpoint secondari dello studio VALOR-HCM

	Mavacamten N = 56	**Placebo N = 56**
Pazienti che raggiungevano l'endpoint primario composito alla settimana 16, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Differenza tra i trattamenti (IC 95%)	58,9 (44,0; 73,9)	
Valore p	< 0,0001	
Decisione del paziente di procedere con la SRT	2 (3,6)	2 (3,6)
Idonei a SRT in base ai criteri delle linee guida	8 (14,3)	39 (69,6)
Stato SRT non valutabile (imputato come endpoint primario raggiunto)	0 (0,0)	2 (3,6)
Variazione rispetto al basale del gradiente di picco LVOT post-esercizio alla settimana 16, (mmHg)	N = 55	N = 53
Media (SD)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Differenza tra i trattamenti* (IC 95%)	-37,2 (-48,1; -26,2)	
Valore p	< 0,0001	
Pazienti con miglioramento della classe NYHA ≥ 1 alla settimana 16	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5%)	12 (21,4%)
Differenza tra i trattamenti (IC 95%)	41,1 (24,5%; 57,7%)	
Valore p	< 0,0001	

	Mavacamten N = 56	**Placebo N = 56**
Variazione rispetto al basale alla settimana 16 del CSS del KCCQ-23†	N = 55	N = 53
Media (SD)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Differenza tra i trattamenti* (IC 95%)	9,5 (4,9; 14,0)	
Valore p	< 0,0001	
Basale	N = 56	N = 56
Media (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Variazione rispetto al basale alla settimana 16 dell'NT-proBNP	N = 55	N = 53
Rapporto della media geometrica, ng/L	0,35	1,13
Rapporto della media geometrica mavacamten/placebo (IC 95%)	0,33 (0,27; 0,42)	
Valore p	< 0,0001	
Variazione rispetto al basale alla settimana 16 della troponina I cardiaca	N = 55	N = 53
Rapporto della media geometrica, ng/L	0,50	1,03
Rapporto della media geometrica mavacamten/placebo (IC 95%)	0,53 (0,41; 0,70)	
Valore p	< 0,0001	

* Differenza media dei minimi quadrati.
† CSS del KCCQ-23 = punteggio clinico complessivo (*Clinical Summary Score*, CSS) del questionario Kansas City sulla cardiomiopatia a 23 punti (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23*, KCCQ-23). Il CSS del KCCQ-23 è derivato dal punteggio totale dei sintomi (*Total Symptoms Score*, TSS) e dal punteggio delle limitazioni fisiche (*Physical Limitations*, PL) del KCCQ-23. Il CSS è compreso tra 0 e 100, dove i punteggi più elevati rappresentano uno stato di salute migliore.

Nello studio VALOR-HCM, l'endpoint secondario dell'NT-proBNP alla settimana 16 (vedere Tabella 5) ha mostrato una riduzione duratura rispetto al basale dopo il trattamento con mavacamten rispetto al placebo, simile a quella osservata nello studio EXPLORER-HCM alla settimana 30. L'analisi esplorativa dell'indice di massa ventricolare sinistra (LVMI) e dell'indice di volume atriale sinistro (LAVI) ha mostrato riduzioni nei pazienti trattati con mavacamten rispetto al placebo negli studi EXPLORER-HCM e VALOR-HCM.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con CAMZYOS in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della CMI (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Mavacamten è prontamente assorbito, con un t_{max} mediano di 1 ora (intervallo: da 0,5 a 3 ore) dopo la somministrazione orale e con una biodisponibilità orale stimata di circa l'85% all'interno dell'intervallo di dose clinica. L'aumento dell'esposizione a mavacamten generalmente è proporzionale alla dose dopo dosi giornaliere singole di mavacamten (da 2 mg a 48 mg).

Dopo una singola dose di 15 mg di mavacamten, la C_{max} e l'AUC_{inf} sono maggiori rispettivamente del 47% e del 241% nei soggetti con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19 rispetto a quelli con stato di metabolizzatore normale. L'emivita media è più lunga nei soggetti con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19 rispetto a quelli con stato di metabolizzatore normale (rispettivamente 23 giorni rispetto a 6-9 giorni).

La variabilità farmacocinetica tra i soggetti è moderata, con un coefficiente di variazione per l'esposizione del 30-50% circa per la C_{max} e l'AUC.

Un pasto altamente calorico a elevato contenuto di grassi ha ritardato l'assorbimento determinando un t_{max} mediano di 4 ore (intervallo: da 0,5 a 8 ore) nella condizione a stomaco pieno, rispetto a 1 ora nella condizione a digiuno. La somministrazione insieme ai pasti ha determinato una riduzione del 12% dell'$AUC_{0\text{-}inf}$, tuttavia questa riduzione non è considerata clinicamente significativa. Mavacamten può essere somministrato con o senza pasti.

Poiché mavacamten viene titolato in base alla risposta clinica (vedere paragrafo 4.2), le esposizioni allo stato stazionario simulate sono riepilogate utilizzando il dosaggio individualizzato per fenotipo (vedere tabella 6).

Tabella 6: Concentrazione media allo stato stazionario simulata per dose e fenotipo CYP2C19 in pazienti trattati con dosi titolate in funzione dell'effetto in base a LVOT con manovra di Valsalva e LVEF

Dose	**Concentrazione mediana (ng/mL)**				
	Metabolizzatori lenti	**Metabolizzatori intermedi**	**Metabolizzatori normali**	**Metabolizzatori rapidi**	**Metabolizzatori ultrarapidi**
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

Distribuzione

Negli studi clinici è stato riscontrato un legame di mavacamten alle proteine plasmatiche del 97-98%. Il rapporto di concentrazione sangue-plasma è di 0,79. Il volume apparente di distribuzione (Vd/F) è risultato essere compreso tra 114 L e 206 L. Non sono stati condotti studi specifici di valutazione della distribuzione di mavacamten negli esseri umani, tuttavia i dati sono compatibili con un volume di distribuzione elevato.

In base a 10 soggetti di sesso maschile trattati per un massimo di 28 giorni, la quantità di mavacamten distribuita nello sperma è stata considerata bassa.

Biotrasformazione

Mavacamten è ampiamente metabolizzato, prevalentemente dal CYP2C19 (74%), dal CYP3A4 (18%) e dal CYP2C9 (7,6%) in base a reazioni *in vitro* di fenotipizzazione. Si prevede che il metabolismo avvenga attraverso tutte e tre le vie e prevalentemente attraverso il CYP2C19 nei soggetti con stato di metabolizzatore intermedio, normale, rapido e ultrarapido del CYP2C19. Sono stati rilevati tre metaboliti nel plasma umano. L'esposizione al metabolita più abbondante, MYK-1078, nel plasma umano era inferiore al 4% dell'esposizione a mavacamten e gli altri due metaboliti presentavano esposizioni inferiori al 3% dell'esposizione a mavacamten, a indicare che avrebbero un impatto minimo o nullo sull'attività complessiva di mavacamten. Nei soggetti con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19 mavacamten è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A4. Non ci sono dati disponibili sul profilo dei metaboliti nei soggetti con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19.

Effetto di mavacamten su altri enzimi CYP
In base ai dati preclinici, per una dose fino a 5 mg nei soggetti con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19 e per una dose fino a 15 mg nei soggetti con stato di metabolizzatore da intermedio a ultrarapido del CYP2C19, mavacamten non è un inibitore di CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 o 3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Effetto di mavacamten sui trasportatori
I dati *in vitro* indicano che mavacamten non è un inibitore dei principali trasportatori di efflusso (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 o MATE2-K) o dei principali trasportatori di captazione (polipeptidi trasportatori di anioni organici [*Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP], trasportatori di cationi organici [*Organic Cation Transporter*, OCT] o trasportatori di anioni organici [*Organic Anion Transporter*, OAT]) a concentrazioni terapeutiche per una dose fino a 5 mg nei soggetti con stato di

metabolizzatore lento del CYP2C19 e per una dose fino a 15 mg nei soggetti con stato di metabolizzatore da intermedio a ultrarapido del CYP2C19.

Eliminazione

Mavacamten è eliminato dal plasma prevalentemente per effetto del metabolismo mediato dagli enzimi del citocromo P450. L'emivita terminale è compresa tra 6 e 9 giorni nei soggetti con stato di metabolizzatore normale del CYP2C19 ed è di 23 giorni nei soggetti con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19.
Si stima che l'emivita sia di 6 giorni per i soggetti con stato di metabolizzatore ultrarapido del CYP2C19, di 8 giorni per i soggetti con stato di metabolizzatore rapido del CYP2C19 e di 10 giorni per i soggetti con stato di metabolizzatore intermedio del CYP2C19.

L'accumulo del medicinale avviene con un rapporto di accumulo di circa 2 volte per la C_{max} e di circa 7 volte per l'AUC nei soggetti con stato di metabolizzatore normale del CYP2C19. L'accumulo dipende dallo stato di metabolizzatore del CYP2C19, con massimi valori di accumulo osservati nei soggetti con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19. Allo stato stazionario, il rapporto picco/valle della concentrazione plasmatica con una somministrazione una volta al giorno è di circa 1,5.

Dopo una singola dose da 25 mg di mavacamten marcato con ^{14}C in soggetti con stato di metabolizzatore normale del CYP2C19, il 7% e l'85% della radioattività totale sono stati recuperati rispettivamente nelle feci e nelle urine di questi soggetti. Il principio attivo immodificato nelle feci e nelle urine rappresentava rispettivamente circa l'1% e il 3% della dose somministrata.

Fenotipo CYP2C19
Il CYP2C19 polimorfico è il principale enzima coinvolto nel metabolismo di mavacamten. Un individuo portatore di due alleli con funzionalità normale è un soggetto con stato di metabolizzatore normale del CYP2C19 (ad es. *1/*1). Un individuo portatore di due alleli non funzionali è un soggetto con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19 (ad es. *2/*2, *2/*3, *3/*3).
L'incidenza del fenotipo di metabolizzatore lento del CYP2C19 varia da circa il 2% nelle popolazioni caucasiche al 18% in quelle asiatiche.

Linearità/Non linearità

A dosi tra 2 mg e 48 mg, l'esposizione a mavacamten è aumentata approssimativamente in modo proporzionale alla dose e si prevede che ciò comporti un aumento dell'esposizione proporzionale alla dose negli intervalli terapeutici da 2,5 mg a 5 mg nei soggetti con stato di metabolizzatore lento del CYP2C19 e da 2,5 mg a 15 mg nei soggetti con stato di metabolizzatore da intermedio a ultrarapido del CYP2C19.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di mavacamten utilizzando modelli farmacocinetici di popolazione basati su età, sesso, popolazione o etnia.

Compromissione epatica
È stato condotto uno studio di farmacocinetica a dose singola in pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A) o moderata (classe Child-Pugh B), nonché in un gruppo di controllo con funzionalità epatica normale. Le esposizioni a mavacamten (AUC) sono aumentate rispettivamente di 3,2 volte e 1,8 volte nei pazienti con compromissione lieve e moderata rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale. Non è stato osservato alcun effetto della funzionalità epatica sulla C_{max}, coerentemente con l'assenza di variazione della velocità di assorbimento e/o del volume di distribuzione. La quantità di mavacamten escreta nelle urine in tutti e 3 i gruppi studiati è stata del 3%. Non è stato condotto uno studio dedicato di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C).

Compromissione renale
Circa il 3% di una dose di mavacamten viene escreto nelle urine come farmaco originale. Un'analisi di farmacocinetica di popolazione, che comprendeva eGFR fino a un minimo di 29,5 mL/min/1,73 m^2, non ha mostrato alcuna correlazione tra la funzionalità renale e l'esposizione. Non è stato condotto uno studio dedicato di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. I risultati tossicologici erano generalmente correlati a riduzioni avverse della funzionalità cardiaca, coerenti con una farmacologia primaria esagerata in animali sani. Questi effetti si sono verificati a esposizioni clinicamente rilevanti.

Tossicità riproduttiva e fertilità

Negli studi di tossicità riproduttiva non sono stati evidenziati effetti di mavacamten sull'accoppiamento e sulla fertilità in ratti maschi o femmine oppure sulla vitalità e sulla fertilità della prole delle madri a qualsiasi dose valutata. Tuttavia, le esposizioni plasmatiche (AUC) di mavacamten alle dosi massime valutate erano inferiori rispetto a quelle nell'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD).

Sviluppo embrio-fetale e post-natale

Mavacamten ha influito negativamente sullo sviluppo embrio-fetale di ratti e conigli. Quando mavacamten è stato somministrato per via orale a femmine di ratto gravide durante il periodo dell'organogenesi, a esposizioni clinicamente rilevanti si sono osservati peso corporeo fetale medio ridotto, un numero più elevato di perdite post-impianto e malformazioni fetali (viscerali e scheletriche). Le malformazioni viscerali consistevano in malformazioni cardiache del feto, incluso un *situs inversus* totale, mentre le malformazioni scheletriche si sono manifestate prevalentemente come aumenti delle incidenze di fusioni delle sternebre.

Quando mavacamten è stato somministrato per via orale a femmine di coniglio gravide durante il periodo dell'organogenesi, sono state osservate malformazioni viscerali e scheletriche che consistevano in malformazioni dei grandi vasi (dilatazione del tronco polmonare e/o dell'arco aortico), palatoschisi e incidenze più elevate di fusioni delle sternebre. I livelli di esposizione plasmatica materna (AUC) al livello di dose senza effetto per lo sviluppo embrio-fetale in entrambe le specie erano inferiori rispetto a quelli nell'uomo alla MRHD.

In uno studio di sviluppo pre- e post-natale, la somministrazione di mavacamten a femmine di ratto gravide dal 6° giorno di gestazione fino al 20° giorno di allattamento/post-parto non ha determinato effetti avversi nelle madri o nella prole esposta giornalmente da prima della nascita (in utero) all'allattamento. L'esposizione materna era inferiore alla MRHD. Non sono disponibili informazioni sull'escrezione di mavacamten nel latte di animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Silice colloidale idrata
Mannitolo (E421)
Ipromellosa (E464)
Croscarmellosa sodica (E468)

Magnesio stearato

Involucro della capsula

Tutti i dosaggi
Gelatina
Biossido di titanio (E171)

CAMZYOS 2,5 mg capsule rigide
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

CAMZYOS 5 mg capsule rigide
Ossido di ferro giallo (E172)

CAMZYOS 10 mg capsule rigide
Ossido di ferro rosso (E172)

CAMZYOS 15 mg capsule rigide
Ossido di ferro nero (E172)

Inchiostro per stampa

Ossido di ferro nero (E172)
Gommalacca (E904)
Glicole propilenico (E1520)
Soluzione di ammoniaca concentrata (E527)
Idrossido di potassio (E525)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in polivinilcloruro (PVC)/policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/foglio di alluminio contenente 14 capsule rigide.

Confezione da 14, 28 o 98 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1716/001-012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 giugno 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di CAMZYOS in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma formativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.
Il programma formativo ha lo scopo di istruire gli operatori sanitari e i pazienti in merito agli importanti rischi associati a CAMZYOS.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ciascuno Stato membro in cui CAMZYOS è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che prescrivono CAMZYOS abbiano accesso al pacchetto informativo per gli operatori sanitari o ne siano in possesso:

- Informazioni su dove trovare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) più recente
- Lista di controllo per l'operatore sanitario
- Guida per il paziente
- Scheda per il paziente

La lista di controllo per l'operatore sanitario deve contenere i seguenti messaggi:

Prima di iniziare il trattamento

Per le pazienti in età fertile

- Confermare un test di gravidanza negativo
- Informare del rischio di tossicità embrio-fetale associato a CAMZYOS
- Informare della necessità di evitare una gravidanza e della necessità di utilizzare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento con CAMZYOS e per 6 mesi dopo l'interruzione
- Istruire le pazienti a contattare immediatamente il medico o un altro membro del personale sanitario in caso di gravidanza o se sospettano una gravidanza.

Per tutti i pazienti

- Eseguire una valutazione con ecocardiogramma e confermare che la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) del paziente sia ≥ 55% prima di iniziare il trattamento
- Al fine di determinare la dose appropriata di CAMZYOS, si deve eseguire la genotipizzazione dei pazienti per il fenotipo CYP2C19
- Valutare le interazioni potenziali con CAMZYOS e qualsiasi medicinale (inclusi medicinali su prescrizione e da banco), integratori erboristici e succo di pompelmo. Linee guida dettagliate sulle modifiche della dose/controindicazioni con medicinali concomitanti, in base allo stato del fenotipo CYP2C19 del paziente, sono incluse nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (Tabella 1 e Tabella 2 del paragrafo 4)
- Informare il paziente del rischio di insufficienza cardiaca associato a CAMZYOS e della necessità di rivolgersi all'operatore sanitario o richiedere assistenza medica immediatamente se manifesta peggioramento, persistenza o nuova comparsa di dispnea, dolore toracico, stanchezza, palpitazioni o gonfiore delle gambe
- Informare il paziente del rischio di interazioni potenziali con CAMZYOS e di non iniziare o interrompere l'assunzione di qualsiasi medicinale né modificare la dose di qualsiasi medicinale che stia assumendo, senza prima rivolgersi al medico
- Fornire al paziente la Guida per il paziente e mettere in evidenza la Scheda per il paziente all'interno della guida.

Durante il trattamento a ogni visita clinica (come descritto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto)

Per le pazienti in età fertile

- Ricordare alle pazienti il rischio di tossicità embrio-fetale associato a CAMZYOS
- Informare della necessità di evitare una gravidanza e della necessità di utilizzare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'interruzione
- Controllare periodicamente lo stato di gravidanza durante l'intero trattamento
- Istruire le pazienti a contattare immediatamente il medico o un altro membro del personale sanitario in caso di gravidanza o se sospettano una gravidanza.

Per tutti i pazienti

- Confermare mediante valutazione ecocardiografica che la LVEF sia ≥ 50%. Se a una qualsiasi visita la LVEF è < 50%, sospendere il trattamento per almeno 4 settimane e fino a quando la LVEF non sarà ritornata ≥ 50%
- Valutare il gradiente LVOT con manovra di Valsalva e aggiustare la dose in base alle linee guida fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2
- Valutare il paziente per segni, sintomi e reperti clinici di insufficienza cardiaca in base alle linee guida fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafi 4.2 e 4.4
- Valutare l'eventuale presenza di malattie intercorrenti, quali infezioni o aritmia (ad es. fibrillazione atriale o altra tachiaritmia non controllata);

- Valutare le interazioni con CAMZYOS e qualsiasi medicinale (inclusi medicinali su prescrizione e da banco), integratori erboristici e succo di pompelmo recentemente iniziati dal paziente, di cui ha cambiato la dose o che prevede di assumere in futuro. Linee guida dettagliate sulle modifiche della dose/controindicazioni con medicinali concomitanti, in base allo stato del fenotipo CYP2C19 del paziente, sono incluse nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (Tabella 1 e Tabella 2 del paragrafo 4)
- Ricordare al paziente i rischi associati a CAMZYOS e la necessità di rivolgersi all'operatore sanitario o richiedere assistenza medica immediatamente se manifesta peggioramento, persistenza o nuova comparsa di dispnea, dolore toracico, stanchezza, palpitazioni o gonfiore delle gambe
- Informare il paziente dei rischi di interazioni potenziali con CAMZYOS
- Informare il paziente sulle azioni da intraprendere in caso di sovradosaggio e di dosi saltate o ritardate
- Se necessario, fornire al paziente la Guida per il paziente e la Scheda per il paziente.

Dopo il trattamento
Per le pazienti in età fertile
- Informare le pazienti della necessità di evitare una gravidanza e della necessità di utilizzare una misura contraccettiva efficace per 6 mesi dopo l'interruzione di CAMZYOS.

La Scheda per il paziente deve contenere i seguenti messaggi principali:

- Istruzioni per il paziente: Porti sempre con sé questa scheda. Informi tutti gli operatori sanitari che la visitano che sta prendendo CAMZYOS
- CAMZYOS è indicato per il trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva sintomatica. Faccia riferimento alla Guida per il paziente e al foglio illustrativo per ulteriori informazioni o si rivolga a <*insert local BMS contact*>.

Informazioni di sicurezza per le pazienti in età fertile (da inserire all'inizio della scheda):
- Se utilizzato in gravidanza, CAMZYOS può causare danni al nascituro
- Non assuma CAMZYOS se è in gravidanza o in età fertile e non sta usando un metodo contraccettivo efficace
- Se è in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante tutto il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose
- Si rivolga al medico se sta prendendo in considerazione la possibilità di iniziare una gravidanza
- Se sospetta di essere in gravidanza o se è in gravidanza, informi immediatamente il medico prescrittore o il medico.

Informazioni di sicurezza per tutti i pazienti:
- Informi il medico prescrittore o il medico oppure richieda altra assistenza medica immediatamente se manifesta nuovi sintomi o peggioramento dei sintomi di insufficienza cardiaca, tra cui respiro corto, dolore toracico, stanchezza, battito cardiaco accelerato (palpitazioni) o gonfiore delle gambe
- Riferisca al medico prescrittore o al medico tutte le condizioni mediche nuove o esistenti
- Informi il medico prescrittore, il medico o il farmacista del trattamento con CAMZYOS prima di iniziare a prendere qualsiasi nuovo medicinale (inclusi medicinali su prescrizione e da banco) o integratori erboristici, perché alcuni di questi possono aumentare la quantità di CAMZYOS nell'organismo e quindi la probabilità di manifestare effetti indesiderati (alcuni dei quali possono essere gravi). Non interrompa l'assunzione né cambi la dose di qualsiasi medicinale o integratore erboristico che sta già prendendo senza prima parlarne con il medico o il farmacista, perché gli altri medicinali possono influire sulla modalità di azione di CAMZYOS.

Compili questo paragrafo o chieda al medico prescrittore di CAMZYOS di compilarlo.
Nome del paziente:
Nome del medico prescrittore:
Numero di telefono nell'orario lavorativo:
Numero di telefono al di fuori dell'orario lavorativo:
Nome dell'ospedale (se pertinente):

La Guida per il paziente deve contenere i seguenti messaggi principali:

Messaggi sui rischi di tossicità embrio-fetale elencati all'inizio in una pagina asportabile:
Se è in età fertile, legga le seguenti informazioni prima di iniziare il trattamento con CAMZYOS e conservi questa pagina per suo riferimento.

- CAMZYOS non deve essere assunto se è in gravidanza o in età fertile e non sta usando un metodo contraccettivo (di controllo delle nascite) efficace perché CAMZYOS può causare danni al nascituro
- Se è in età fertile, sarà necessario un test di gravidanza negativo confermato prima di iniziare a prendere CAMZYOS
- È necessario utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante l'intero trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di CAMZYOS. Chieda al medico quali sono i metodi contraccettivi più adatti a lei
- Si rivolga al medico se sta prendendo in considerazione la possibilità di iniziare una gravidanza
- Se sospetta una gravidanza o se è in gravidanza mentre prende CAMZYOS, informi immediatamente il medico prescrittore o il medico. Il medico prescrittore o il medico le illustreranno le opzioni di trattamento.

Alle pagine seguenti:

- Porti sempre con sé la Scheda per il paziente e informi tutti gli operatori sanitari che la visitano che sta prendendo CAMZYOS
- Breve descrizione degli ecocardiogrammi e spiegazione della loro importanza
- CAMZYOS e insufficienza cardiaca
  - L'insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica è una condizione grave e talvolta letale
  - Informi il medico prescrittore o il medico oppure richieda altra assistenza medica immediatamente se manifesta nuovi sintomi o peggioramento dei sintomi di insufficienza cardiaca, tra cui respiro corto, dolore toracico, stanchezza, battito cardiaco accelerato (palpitazioni) o gonfiore delle gambe
  - Informi il medico prescrittore o il medico delle condizioni mediche nuove o esistenti che si presentano prima e durante il trattamento con CAMZYOS
- CAMZYOS e interazioni
  - Alcuni medicinali, inclusi quelli da banco, e alcuni integratori erboristici possono influire sulla quantità di CAMZYOS nell'organismo e aumentare la probabilità di manifestare effetti indesiderati (alcuni dei quali possono essere gravi)
  - Informi il medico prescrittore, il medico o il farmacista di tutti i medicinali su prescrizione, medicinali da banco e integratori erboristici che prende, anche se non li prende tutti i giorni
  - Non inizi a prendere, né smetta di prendere o cambi la dose di qualsiasi medicinale o integratore erboristico senza parlarne con il medico prescrittore, il medico o il farmacista
  - Alcuni esempi di prodotti che possono influire sulla quantità di CAMZYOS presente nell'organismo sono mostrati nella Tabella 1. Si noti che questi esempi sono solo una guida e non sono da intendersi come un elenco completo di tutti i medicinali possibili che potrebbero rientrare in questa categoria. L'uso intermittente di prodotti che potrebbero influire sui livelli di CAMZYOS nell'organismo, inclusi medicinali su prescrizione e da banco, integratori erboristici e succo di pompelmo, non è raccomandato.
    Prodotti elencati nella Tabella 1 "Esempi di prodotti che possono influire su CAMZYOS":
    - omeprazolo, esomeprazolo
    - verapamil, diltiazem

- claritromicina, rifampicina
- fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo
- fluoxetina, fluvoxamina
- ritonavir, cobicistat
- succo di pompelmo

- Quando richiedere assistenza medica
  - Informi tutti gli operatori sanitari che la visitano di qualsiasi effetto indesiderato che si sia manifestato mentre prende CAMZYOS, anche quelli non riportati in questa Guida per il paziente
  - Informi il medico prescrittore o il medico oppure richieda altra assistenza medica immediatamente se manifesta nuovi sintomi o peggioramento dei sintomi di insufficienza cardiaca, tra cui respiro corto, dolore toracico, stanchezza, battito cardiaco accelerato (palpitazioni) o gonfiore delle gambe.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAMZYOS 2,5 mg capsule rigide
mavacamten

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 2,5 mg di mavacamten.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

14 capsule rigide
28 capsule rigide
98 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1716/001 (confezione da 14 capsule rigide)
EU/1/23/1716/002 (confezione da 28 capsule rigide)
EU/1/23/1716/009 (confezione da 98 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CAMZYOS 2,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAMZYOS 2,5 mg capsule
mavacamten

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAMZYOS 5 mg capsule rigide
mavacamten

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di mavacamten.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

14 capsule rigide
28 capsule rigide
98 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1716/003 (confezione da 14 capsule rigide)
EU/1/23/1716/004 (confezione da 28 capsule rigide)
EU/1/23/1716/010 (confezione da 98 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CAMZYOS 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAMZYOS 5 mg capsule
mavacamten

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAMZYOS 10 mg capsule rigide
mavacamten

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di mavacamten.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

14 capsule rigide
28 capsule rigide
98 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1716/005 (confezione da 14 capsule rigide)
EU/1/23/1716/006 (confezione da 28 capsule rigide)
EU/1/23/1716/011 (confezione da 98 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CAMZYOS 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAMZYOS 10 mg capsule
mavacamten

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAMZYOS 15 mg capsule rigide
mavacamten

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 15 mg di mavacamten.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

14 capsule rigide
28 capsule rigide
98 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1716/007 (confezione da 14 capsule rigide)
EU/1/23/1716/008 (confezione da 28 capsule rigide)
EU/1/23/1716/012 (confezione da 98 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CAMZYOS 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CAMZYOS 15 mg capsule
mavacamten

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

CAMZYOS 2,5 mg capsule rigide
CAMZYOS 5 mg capsule rigide
CAMZYOS 10 mg capsule rigide
CAMZYOS 15 mg capsule rigide
mavacamten

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà una Scheda per il paziente e Guida per il paziente. Le legga attentamente e segua le istruzioni riportate.
- Mostri sempre la Scheda per il paziente al medico, al farmacista o all'infermiere quando li consulta oppure se va in ospedale.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è CAMZYOS e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere CAMZYOS
3. Come prendere CAMZYOS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CAMZYOS
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è CAMZYOS e a cosa serve

Cos'è CAMZYOS
CAMZYOS contiene il principio attivo mavacamten. Mavacamten è un inibitore reversibile della miosina cardiaca, ovvero modifica l'azione della proteina muscolare miosina nelle cellule del muscolo cardiaco.

A cosa serve CAMZYOS
CAMZYOS è usato per trattare gli adulti con una forma di malattia cardiaca chiamata cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (CMIO).

Informazioni sulla cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è una condizione in cui le pareti della camera cardiaca sinistra (ventricolo) si contraggono con maggior forza e diventano più spesse del normale. Quando le pareti si ispessiscono possono bloccare (ostruire) il flusso di sangue in uscita dal cuore e possono anche irrigidire il cuore. L'ostruzione rende più difficile l'ingresso e l'uscita del sangue dal cuore e il suo pompaggio al resto del corpo a ogni battito cardiaco: questa condizione è nota come cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (CMIO). I sintomi della CMIO sono: dolore toracico e respiro corto (in particolare durante l'esercizio fisico), stanchezza, ritmi cardiaci anormali, capogiro, sensazione di mancamento, svenimento (sincope) e gonfiore di caviglie, piedi, gambe, addome e/o vene del collo.

Come agisce CAMZYOS
CAMZYOS agisce riducendo la contrazione in eccesso del cuore e l'ostruzione del flusso di sangue all'organismo. Di conseguenza, può migliorare i sintomi e la capacità di condurre una vita attiva.

2. Cosa deve sapere prima di prendere CAMZYOS

Non prenda CAMZYOS se:
- è allergico a mavacamten o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- è in gravidanza o è una donna in età fertile che non utilizza un metodo contraccettivo efficace
- sta assumendo medicinali che possono aumentare il livello di CAMZYOS nel sangue, come:
  - medicinali orali per trattare le infezioni micotiche quali itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo,
  - alcuni medicinali per trattare le infezioni batteriche quali l'antibiotico claritromicina,
  - alcuni medicinali per trattare l'infezione da HIV quali cobicistat, ritonavir,
  - alcuni medicinali per trattare il cancro quali ceritinib, idelalisib, tucatinib.

Chieda al medico se il medicinale che sta prendendo le impedisce di assumere mavacamten. Vedere paragrafo "Altri medicinali e CAMZYOS".

Avvertenze e precauzioni

Esami di routine
Il medico valuterà come funziona il suo cuore (funzionalità cardiaca) usando un ecocardiogramma (un esame ecografico che produce immagini del cuore) prima della prima dose e periodicamente durante il trattamento con CAMZYOS. È molto importante rispettare questi appuntamenti in cui vengono eseguiti gli ecocardiogrammi, perché il medico deve controllare l'effetto di CAMZYOS sul cuore. La dose del trattamento potrebbe dover essere modificata per migliorare la sua risposta o per ridurre gli effetti indesiderati.
Se è una donna che può iniziare una gravidanza, il medico potrebbe sottoporla a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con CAMZYOS.
Il medico potrebbe sottoporla a un esame per controllare come viene scomposto (metabolizzato) questo medicinale nell'organismo, in quanto tale informazione potrebbe essere utilizzata per orientare il trattamento con CAMZYOS (vedere paragrafo 3).

Informi immediatamente il medico o il farmacista:
- **se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi durante il trattamento con CAMZYOS:**
  - comparsa o peggioramento di respiro corto,
  - dolore toracico,
  - stanchezza,
  - palpitazioni (forte battito cardiaco che può essere rapido o irregolare) o
  - gonfiore delle gambe.

  Questi potrebbero essere segni e sintomi di disfunzione sistolica, una condizione in cui il cuore non riesce a pompare con sufficiente forza e che può essere pericolosa per la vita e causare insufficienza cardiaca
- **se sviluppa** una grave infezione o un battito cardiaco irregolare (aritmia), perché potrebbe aumentare il rischio di sviluppare una insufficienza cardiaca.

A seconda di come lei si sente, il medico potrebbe dover eseguire altri test della sua funzionalità cardiaca, sospendere il trattamento o modificare la dose.

Donne in età fertile
Se utilizzato in gravidanza, CAMZYOS può causare danni al nascituro. Prima di iniziare il trattamento con CAMZYOS il medico le spiegherà quali sono i rischi e la sottoporrà a un test di gravidanza per escludere la possibilità che lei sia in gravidanza. Il medico le consegnerà una scheda in cui è spiegato perché non deve iniziare una gravidanza durante il trattamento con CAMZYOS e cosa deve fare per evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con CAMZYOS. Deve usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere

paragrafo “Gravidanza e allattamento”).
Se inizia una gravidanza mentre sta prendendo CAMZYOS, informi immediatamente il medico. Il medico interromperà il trattamento (vedere “Se interrompe il trattamento con CAMZYOS” al paragrafo 3).

Bambini e adolescenti
Non somministri questo medicinale a bambini (di età inferiore ai 18 anni) perché l’efficacia e la sicurezza di CAMZYOS non sono state studiate nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e CAMZYOS
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questa precauzione è necessaria perché alcuni altri medicinali possono influire sull’azione di CAMZYOS.
Alcuni medicinali possono aumentare la quantità di CAMZYOS nell’organismo e rendere più probabile la comparsa di effetti indesiderati, anche gravi. Altri medicinali possono ridurre la quantità di CAMZYOS nell’organismo e potrebbero ridurne gli effetti benefici.
In particolare, prima di assumere CAMZYOS informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o ha modificato la dose di uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- alcuni medicinali usati per ridurre la quantità di acido prodotto dallo stomaco (cimetidina, omeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo)
- antibiotici per le infezioni batteriche (quali claritromicina, eritromicina)
- medicinali usati per trattare le infezioni micotiche (quali itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo, posaconazolo e voriconazolo)
- medicinali usati per trattare la depressione (quali fluoxetina, fluvoxamina, citalopram)
- medicinali per le infezioni da HIV (quali ritonavir, cobicistat, efavirenz)
- rifampicina (un antibiotico per le infezioni batteriche come la tubercolosi)
- apalutamide, enzalutamide, mitotano, ceritinib, idelalisib, ribociclib, tucatinib (medicinali usati per trattare alcuni tipi di cancro)
- medicinali per le convulsioni (crisi convulsive) o l’epilessia (quali carbamazepina e fenitoina, fenobarbital, primidone)
- iperico (un medicinale erboristico per la depressione)
- medicinali che influiscono sul cuore (quali beta-bloccanti e calcio-antagonisti, ad es. verapamil e diltiazem)
- medicinali che rendono il cuore più resistente all’attività anormale (quali bloccanti dei canali del sodio, ad es. disopiramide)
- ticlopidina (un medicinale per la prevenzione di infarti e ictus)
- letermovir (un medicinale per il trattamento delle infezioni da citomegalovirus)
- noretindrone (un medicinale per il trattamento di diversi problemi mestruali)
- prednisone (steroide).

Se assume o ha assunto uno qualsiasi di questi medicinali o ne ha modificato la dose, il medico deve monitorarla attentamente, può dover modificare la dose di CAMZYOS o prendere in considerazione trattamenti alternativi.

Se non è sicuro di stare assumendo qualcuno dei medicinali citati sopra, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere CAMZYOS. Prima di interrompere o modificare la dose di un medicinale o prima di iniziare ad assumere un nuovo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

Non assuma nessuno dei suddetti medicinali occasionalmente o una volta ogni tanto (non regolarmente), perché questo potrebbe modificare la quantità di CAMZYOS nell’organismo.

CAMZYOS con cibo e bevande
Deve usare cautela quando beve succo di pompelmo durante il trattamento con CAMZYOS, perché potrebbe modificare la quantità di CAMZYOS nell’organismo.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza
Non prenda CAMZYOS durante la gravidanza, per 6 mesi prima di iniziare una gravidanza o se è una donna che può iniziare una gravidanza e non sta usando un metodo contraccettivo efficace. CAMZYOS può causare danni al nascituro. Se è una donna che può iniziare una gravidanza, il medico la informerà del rischio e controllerà se lei è incinta prima di iniziare il trattamento e periodicamente durante il trattamento. Il medico le consegnerà una scheda in cui è spiegato perché non deve iniziare una gravidanza durante il trattamento con CAMZYOS. Se inizia una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza mentre prende CAMZYOS, informi immediatamente il medico.

Allattamento
Non è noto se CAMZYOS passi nel latte materno. Non deve allattare con latte materno durante l'assunzione di CAMZYOS.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Mavacamten può avere un lieve effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se avverte capogiro mentre assume questo medicinale, non guidi veicoli, non vada in bicicletta e non usi strumenti o macchinari.

CAMZYOS contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere CAMZYOS

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Quanto medicinale prendere
La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg o 5 mg per bocca una volta al giorno. Il medico potrebbe sottoporla a un esame per controllare come viene scomposto (metabolizzato) questo medicinale nel suo organismo. Il risultato potrebbe orientare il trattamento con CAMZYOS. Se ha problemi al fegato, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale ridotta.

Durante il trattamento con CAMZYOS, il medico controllerà il funzionamento del suo cuore mediante un ecocardiogramma e, in base ai risultati, potrebbe modificare (aumentare, diminuire o interrompere temporaneamente) la dose.

Il medico le indicherà quanto CAMZYOS prendere.
Il medico le prescriverà una singola dose giornaliera di 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg. La singola dose massima è di 15 mg una volta al giorno.

Prenda sempre CAMZYOS come prescritto dal medico.

Il primo ecocardiogramma sarà eseguito prima dell'inizio del trattamento, quindi nuovamente alle visite di controllo alle settimane 4, 8 e 12 per valutare la sua risposta a CAMZYOS. Successivamente verranno eseguiti ecocardiogrammi di routine ogni 3 mesi o 6 mesi. Se in qualsiasi momento il medico modifica la dose di CAMZYOS, 4 settimane dopo verrà eseguito un ecocardiogramma per verificare che la dose da lei assunta offra un beneficio.

Come prendere questo medicinale
- Deglutisca la capsula intera con un bicchiere d'acqua approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.
- Può prendere il medicinale ai pasti o tra un pasto e l'altro.

Se prende più CAMZYOS di quanto deve
Se prende più capsule di quante deve, si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente se ha preso una dose da 3 a 5 volte quella raccomandata. Se possibile, porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere CAMZYOS
Se dimentica di prendere CAMZYOS all'ora abituale, prenda la dose non appena se ne ricorda nello stesso giorno e prenda la dose successiva all'ora abituale il giorno dopo. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsula.

Se interrompe il trattamento con CAMZYOS
Non interrompa il trattamento con CAMZYOS a meno che non glielo dica il medico. Se desidera interrompere il trattamento con CAMZYOS, informi il medico per avere spiegazioni sul modo migliore per farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Informi immediatamente il medico o il farmacista se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante il trattamento con CAMZYOS:
- comparsa o peggioramento di respiro corto, dolore toracico, stanchezza, palpitazioni (forte battito cardiaco che può essere rapido o irregolare) o gonfiore delle gambe. Questi potrebbero essere segni e sintomi di disfunzione sistolica (una condizione in cui il cuore non riesce a pompare con sufficiente forza) che può causare insufficienza cardiaca ed essere pericolosa per la vita *(effetto indesiderato comune).*

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)
- capogiro
- difficoltà nella respirazione

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- svenimento

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare CAMZYOS

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo EXP/Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene CAMZYOS

- Il principio attivo è mavacamten. Ogni capsula rigida contiene 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg di mavacamten.
- Gli altri componenti sono:
  - contenuto della capsula: silice colloidale idrata, mannitolo (E421), ipromellosa (E464), croscarmellosa sodica (E468, vedere paragrafo 2 "CAMZYOS contiene sodio"), magnesio stearato
  - involucro della capsula:
    CAMZYOS 2,5 mg capsule rigide
    gelatina, biossido di titanio (E171), ossido di ferro nero (E172), ossido di ferro rosso (E172)
    CAMZYOS 5 mg capsule rigide
    gelatina, biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172)
    CAMZYOS 10 mg capsule rigide
    gelatina, biossido di titanio (E171), ossido di ferro rosso (E172)
    CAMZYOS 15 mg capsule rigide
    gelatina, biossido di titanio (E171), ossido di ferro nero (E172)
  - inchiostro per stampa: ossido di ferro nero (E172), gommalacca (E904), glicole propilenico (E1520), soluzione di ammoniaca concentrata (E527), idrossido di potassio (E525).

Descrizione dell'aspetto di CAMZYOS e contenuto della confezione

- Le capsule rigide (capsule) di CAMZYOS 2,5 mg, di lunghezza di circa 18,0 mm, hanno un cappuccio di colore viola chiaro opaco e un corpo di colore bianco opaco con stampato in inchiostro nero "2.5 mg" sul cappuccio e "Mava" sul corpo.
- Le capsule rigide (capsule) di CAMZYOS 5 mg, di lunghezza di circa 18,0 mm, hanno un cappuccio di colore giallo opaco e un corpo di colore bianco opaco con stampato in inchiostro nero "5 mg" sul cappuccio e "Mava" sul corpo.
- Le capsule rigide (capsule) di CAMZYOS 10 mg, di lunghezza di circa 18,0 mm, hanno un cappuccio di colore rosa opaco e un corpo di colore bianco opaco con stampato in inchiostro nero "10 mg" sul cappuccio e "Mava" sul corpo.
- Le capsule rigide (capsule) di CAMZYOS 15 mg, di lunghezza di circa 18,0 mm, hanno un cappuccio di colore grigio opaco e un corpo di colore bianco opaco con stampato in inchiostro nero "15 mg" sul cappuccio e "Mava" sul corpo.

Le capsule rigide sono confezionate in blister con foglio di alluminio contenenti 14 capsule rigide.

Ogni confezione contiene 14, 28 o 98 capsule rigide. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.