

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CAMZYOS 2,5 mg cietās kapsulas
CAMZYOS 5 mg cietās kapsulas
CAMZYOS 10 mg cietās kapsulas
CAMZYOS 15 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

CAMZYOS 2,5 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 2,5 mg mavakamtēna (*mavacamtenum*).

CAMZYOS 5 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 5 mg mavakamtēna (*mavacamtenum*).

CAMZYOS 10 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 10 mg mavakamtēna (*mavacamtenum*).

CAMZYOS 15 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 15 mg mavakamtēna (*mavacamtenum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

CAMZYOS 2,5 mg cietās kapsulas

Gaiši violets, necaurspīdīgs vāciņš ar melnu uzdruku “2.5 mg” un balts, necaurspīdīgs korpuss ar melnu uzdruku “Mava”, abi uzraksti radiālā virzienā. Kapsulas izmērs: garums aptuveni 18,0 mm.

CAMZYOS 5 mg cietās kapsulas

Dzeltens, necaurspīdīgs vāciņš ar melnu uzdruku “5 mg” un balts, necaurspīdīgs korpuss ar melnu uzdruku “Mava”, abi uzraksti radiālā virzienā. Kapsulas izmērs: garums aptuveni 18,0 mm.

CAMZYOS 10 mg cietās kapsulas

Rozā, necaurspīdīgs vāciņš ar melnu uzdruku “10 mg” un balts, necaurspīdīgs korpuss ar melnu uzdruku “Mava”, abi uzraksti radiālā virzienā. Kapsulas izmērs: garums aptuveni 18,0 mm.

CAMZYOS 15 mg cietās kapsulas

Pelēks, necaurspīdīgs vāciņš ar melnu uzdruku “15 mg” un balts, necaurspīdīgs korpuss ar melnu uzdruku “Mava”, abi uzraksti radiālā virzienā. Kapsulas izmērs: garums aptuveni 18,0 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CAMZYOS ir indicēts simptomātiskas (Ņujorkas Sirds slimību asociācijas [*New York Heart Association*, NYHA] II-III funkcionālā klase) obstruktīvas hipertrofiskas kardiomiopātijas (oHKMP) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze kardiomiopātijas slimnieku ārstēšanā.

Pirms terapijas sākuma ar ehokardiogrāfijas izmeklējumu ir jānosaka pacienta kreisā kambara izviedes frakcija (KKIF) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja KKIF ir < 55 %, ārstēšanu nedrīkst sākt.

Pirms ārstēšanas sākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu grūtniecības testa rezultātam ir jābūt negatīvam (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Pacientiem jānosaka citohroma P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) fenotips, lai noteiktu atbilstošu mavakamtēna devu. Pacientiem ar vāja CYP2C19 metabolizētāja fenotipu var būt pastiprināta mavakamtēna iedarbība (līdz 3 reizēm), kas var paaugstināt sistoliskas disfunkcijas risku, salīdzinot ar normāliem metabolizētājiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Ja ārstēšana tiek sākota pirms CYP2C19 fenotipa noteikšanas, pacientiem līdz CYP2C19 fenotipa noteikšanai jāievēro norādījumi par devu pacientiem ar vāja metabolizētāja fenotipu (skatīt 1. attēlu un 1. tabulu).

Devas

Devas diapazons ir no 2,5 mg līdz 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg vai 15 mg). Dažādu stiprumu bioekvivalence nav apstiprināta bioekvivalences pētījumā ar cilvēkiem, tāpēc vairāku kapsulu lietošana, lai iegūtu ordinēto devu, nav atļauta un jālieto attiecīgās devas stipruma viena kapsula.

Vāja CYP2C19 metabolizētāja fenotips

Ieteicamā sākumdeva ir 2,5 mg perorāli vienu reizi dienā. Maksimālā deva ir 5 mg vienu reizi dienā. Izmantojot kreisā kambara izplūdes trakta (KKIT) gradientu pēc Valsalvas manevra, 4. un 8. nedēļā pēc terapijas sākuma ir jānosaka, vai pacientam ir radusies agrīna klīniskā atbildes reakcija (skatīt 1. attēlu).

Vidēja, normāla, ātra un ļoti ātra CYP2C19 metabolizētāja fenotips

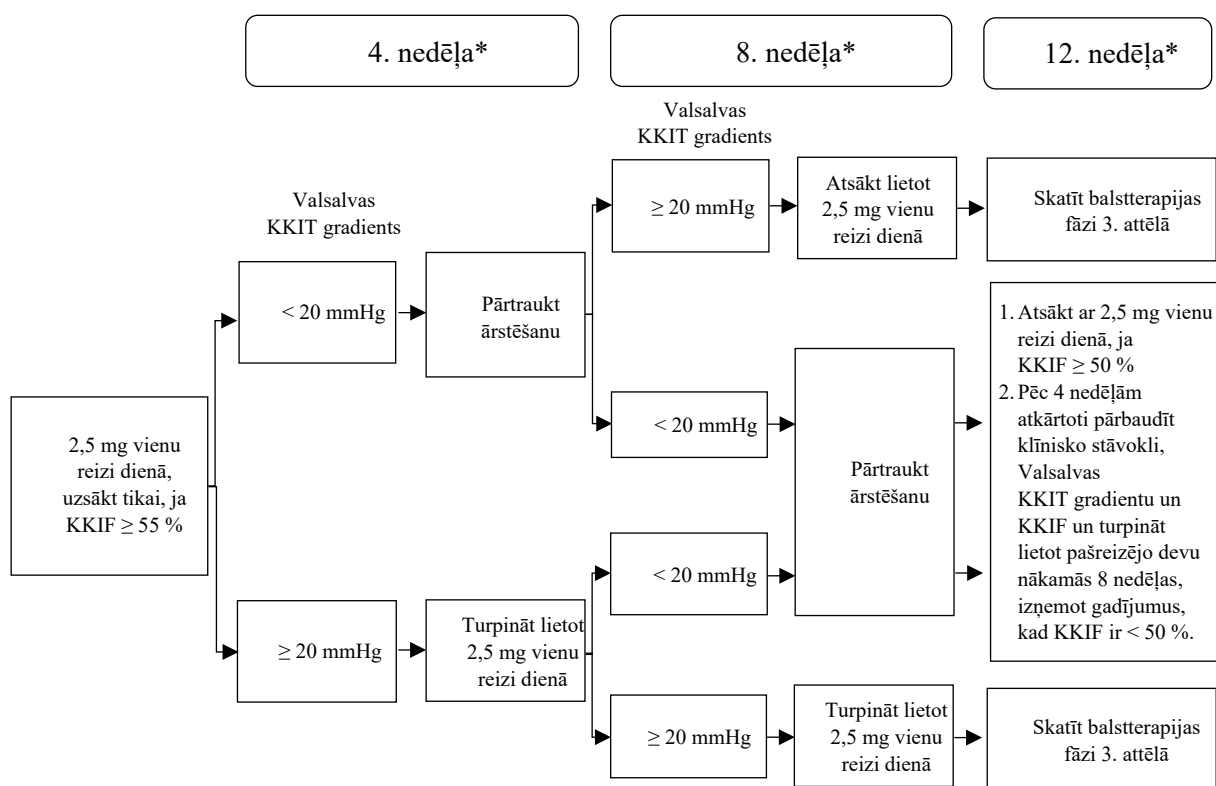
Ieteicamā sākumdeva ir 5 mg perorāli vienu reizi dienā. Maksimālā deva ir 15 mg vienu reizi dienā. Izmantojot KKIT gradientu pēc Valsalvas manevra, 4. un 8. nedēļā pēc terapijas sākuma ir jānosaka, vai pacientam ir radusies agrīna klīniskā atbildes reakcija (skatīt 2. attēlu).

Tiklīdz ir sasniegta individuāli pielāgotā balstdeva, pacienti ir jāizmeklē ik pēc 12 nedēļām (skatīt 3. attēlu). Ja kādā no vizītēm pacienta KKIF ir < 50 %, zāļu lietošana ir jāpārtrauc uz 4 nedēļām un līdz brīdim, kad KKIF ir atjaunojusies līdz $\geq 50\%$ (skatīt 4. attēlu).

Ja terapijas laikā pacientam ir radusies blakusslimība, piemēram, nopietna infekcija vai aritmija (tai skaitā priekškambaru mirdzēšana vai nekontrolēta cita veida tahiaritmija), kas var ietekmēt sistolisko funkciju, ir ieteicama KKIF noteikšana un devu palielināt nav ieteicams, līdz blakusslimība ir izzudusi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem pēc 4–6 mēnešus ilgas zāļu lietošanas maksimālajā panesamajā devā nav radusies atbildes reakcija (piemēram, simptomu samazinājums, dzīves kvalitātes, fiziskās slodzes kapacitātes vai KKIT gradienta uzlabojums), jāapsver terapijas pārtraukšana pavisam.

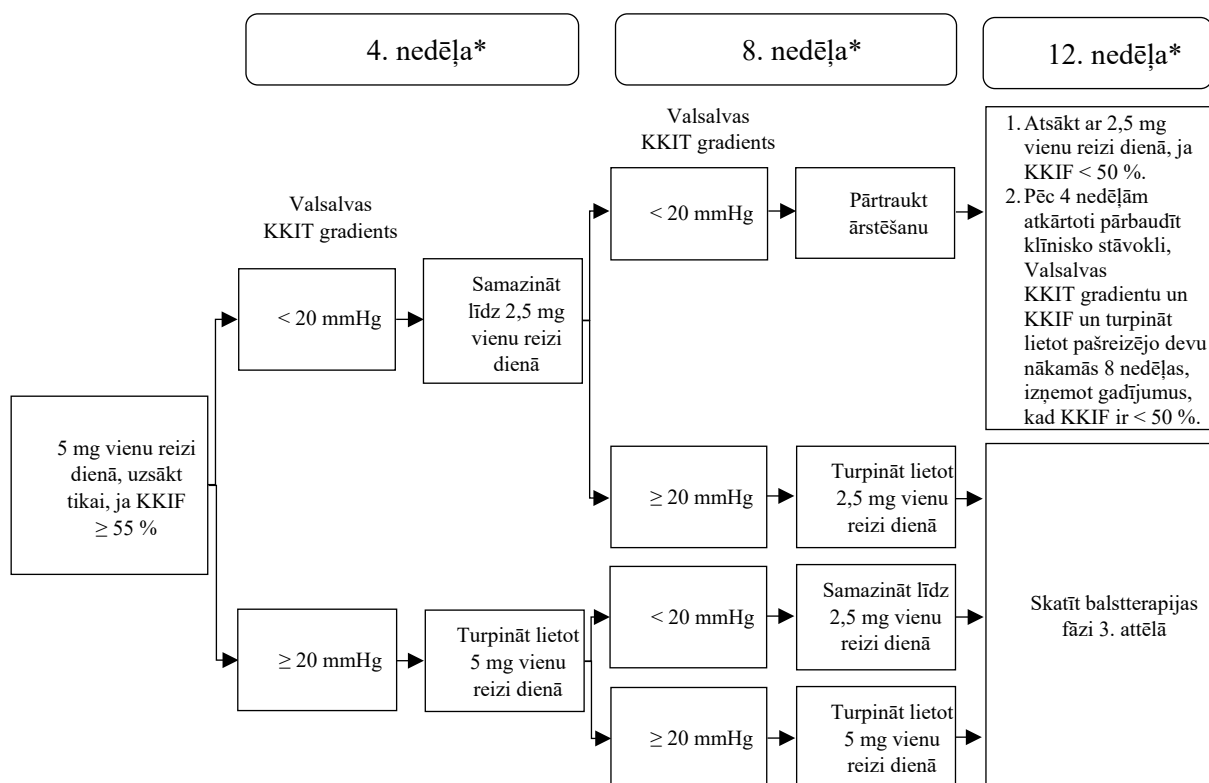
1. attēls. Ārstēšanas uzsākšana pacientiem ar vāja CYP2C19 metabolizētāja fenotipu



* Pārtraukt ārstēšanu, ja KKIF ir < 50 % jebkuras vizītes laikā; atsākt ārstēšanu pēc 4 nedēļām, ja KKIF ir ≥ 50 % (skatīt 4. attēlu).

KKIF = kreisā kambara izviedes frakcija; KKIT = kreisā kambara izplūdes trakts

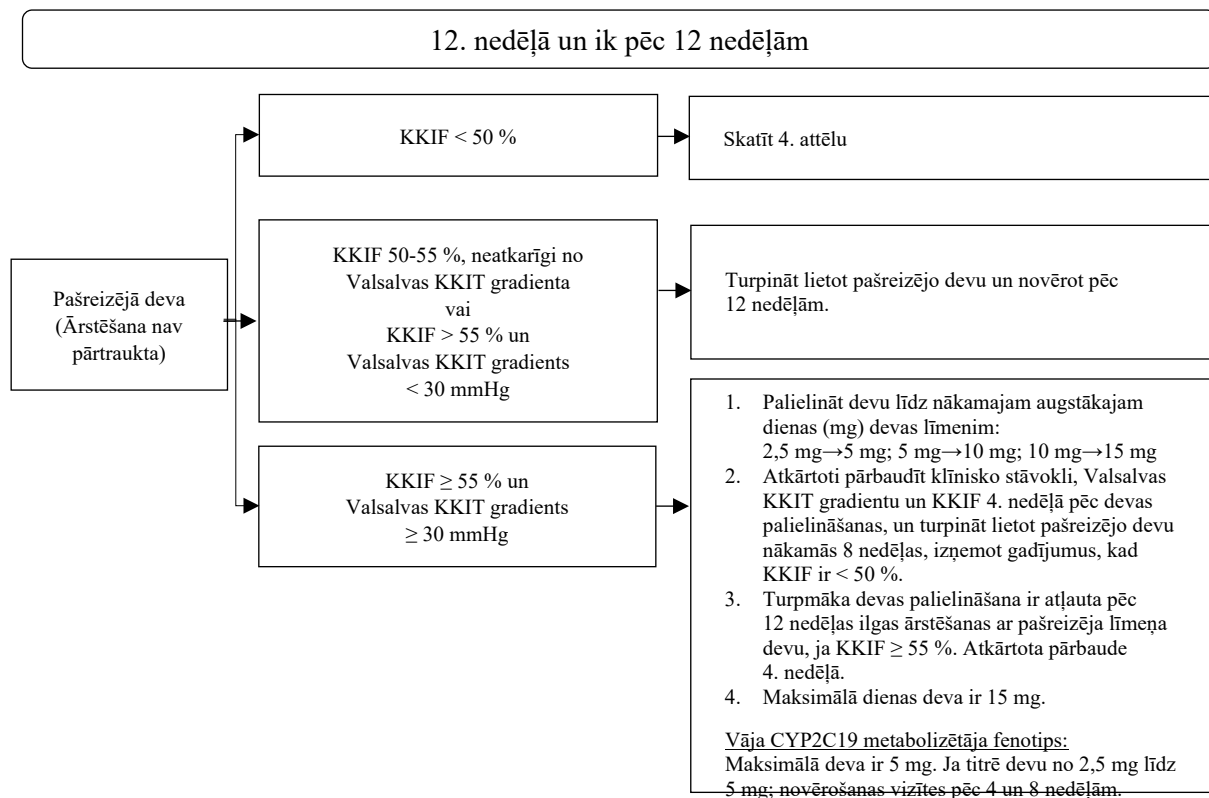
2. attēls. Ārstēšanas sākšana pacientiem ar vidēja, normāla, ātra vai ļoti ātra CYP2C19 metabolizētāja fenotipu



* Pārtraukt ārstēšanu, ja KKIF ir $< 50\%$ jebkuras vizītes laikā; atsākt ārstēšanu pēc 4 nedēļām, ja KKIF ir $\geq 50\%$ (skatīt 4. attēlu).

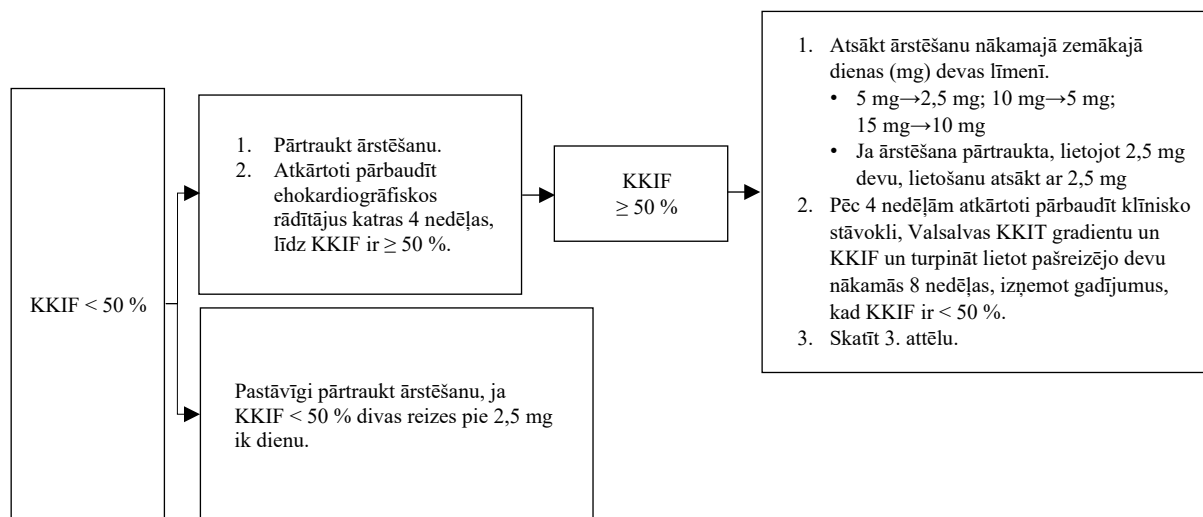
KKIF = kreisā kambara izviedes frakcija; KKIT = kreisā kambara izplūdes trakts

3. attēls. Balstterapijas fāze



KKIF = kreisā kambara izviedes frakcija; KKIT = kreisā kambara izplūdes trakts

4. attēls. Ārstēšanas pārtraukšana jebkurā klīniskās apmeklējumā, ja KKIF ir < 50 %



KKIF = kreisā kambara izviedes frakcija; KKIT = kreisā kambara izplūdes trakts

Devas pielāgošana saistībā ar vienlaicīgi lietotām zālēm

Vienlaicīgi lietojot CYP2C19 vai CYP3A4 inhibitorus vai inducētājus, ir ieteicams piemērot 1. tabulā aprakstītās darbības (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

1. tabula. Mavakamtēna devas pielāgošana saistībā ar vienlaicīgi lietotām zālēm

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vāja CYP2C19 metabolizētāja fenotips*	Vidēja, normāla, ātra un ļoti ātra CYP2C19 metabolizētāja fenotips
Inhibitori		
Lietošana kombinācijā ar spēcīgu CYP2C19 inhibitoru vai spēcīgu CYP3A4 inhibitoru	Kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).	Kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Spēcīgs CYP2C19 inhibitors	Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja CYP2C19 metabolizētāja fenotips vēl nav noteikts: 2,5 mg sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Deva jāsamazina no 5 mg uz 2,5 mg vai uz laiku jāpārtrauc ārstēšana, ja tiek lietota 2,5 mg deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).	Uzsākt mavakamtēna lietošanu 2,5 mg devā. Samazināt devu no 15 mg uz 5 mg un no 10 mg uz 5 mg uz 2,5 mg vai pārtraukt ārstēšanu, ja tiek lietota 2,5 mg deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Spēcīgs CYP3A4 inhibitors	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).	Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Vidēji spēcīgs CYP2C19 inhibitors	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Ja CYP2C19 metabolizētāja fenotips vēl nav noteikts: 2,5 mg sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Deva jāsamazina no 5 mg uz 2,5 mg vai uz laiku jāpārtrauc ārstēšana, ja tiek lietota 2,5 mg deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).	5 mg sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Deva jāsamazina par vienu pakāpi vai uz laiku jāpārtrauc ārstēšana, ja tiek lietota 2,5 mg deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Vidēji spēcīgs vai vājš CYP3A4 inhibitors	2,5 mg sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Ja pacients saņem mavakamtēnu 5 mg devā, deva jāsamazina līdz 2,5 mg (skatīt 4.5. apakšpunktu).	Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vāja CYP2C19 metabolizētāja fenotips*	Vidēja, normāla, ātra un ļoti ātra CYP2C19 metabolizētāja fenotips
Inducētāji		
Spēcīga CYP2C19 inducētāja un spēcīga CYP3A4 inducētāja lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana	Deva jāsamazina no 5 mg uz 2,5 mg vai uz laiku jāpārtrauc ārstēšana, ja tiek lietota 2,5 mg deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).	Pārtraucot vidēji stipra vai vāja CYP3A4 inducētāja lietošanu vai samazinot šo zāļu devu mavakamtēna lietošanas laikā, deva jāsamazina par vienu pakāpi, ja deva ir 5 mg vai vairāk (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot 2,5 mg devu, tās pielāgošana nav nepieciešama.
Vidēji spēcīga vai vāja CYP3A4 inducētāja lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana	Mavakamtēna deva jāsamazina uz 2,5 mg vai uz laiku jāpārtrauc ārstēšana, ja tiek lietota 2,5 mg deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).	Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

* Ietver pacientus, kuriem CYP2C19 fenotips vēl nav noteikts.

Izlaistas vai vēlāk lietotas devas

Ja deva ir izlaista, tā jālieto pēc iespējas ātrāk, bet nākamā iepļānotā deva jālieto parastajā laikā nākamajā dienā. Vienā dienā nedrīkst lietot divas devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma nav nepieciešama standarta devas vai titrēšanas režīma pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums [aGFĀ] 60-89 ml/min/1,73m²) vai vidēji smagiem (aGFĀ 30-59 ml/min/1,73m²) nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama standarta devas vai titrēšanas režīma pielāgošana. Pacientiem ar smagiem (aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem netiek ieteikta deva, jo mavakamtēns nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Visiem pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem mavakamtēna sākuma devai vajadzētu būt 2,5 mg, jo mavakamtēna iedarbība drīzāk ir palielināta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem netiek ieteikta deva, jo mavakamtēns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Mavakamtēna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Iespējama drošuma apdraudējuma dēļ mavakamtēnu nedrīkst lietot bērni vecumā līdz 12 gadiem.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Zāles ir jālieto vienu reizi dienā kopā ar ēdienreizēm vai tukšā dūšā katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā. Nozīmētajai devai jālieto viena kapsula. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Vienlaicīga terapija ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem pacientiem ar vāja CYP2C19 metabolizētāja fenotipu un nenoteiktu CYP2C19 metabolizētāja fenotipu (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
- Vienlaicīga terapija ar spēcīgu CYP2C19 inhibitoru kombinācijā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sistoliskā disfunkcija noteikta kā simptomātiska KKIF < 50 %.

Mavakamtēns samazina KKIF un var izraisīt ar sistolisku disfunkciju saistītu sirds mazspēju, ko definē kā simptomātisku KKIF < 50 %. Pacientiem ar būtisku, terapijas laikā radušos blakusslimību, piemēram, infekciju vai aritmiju (tostarp priekškambaru mirdzēšanu vai nekontrolētu cita veida tahiaritmiju), vai tiem, kam tiek veikta liela sirds operācija, var būt augstāks sistoliskas disfunkcijas risks un attīstīties sirds mazspēja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirmreizēja dispnoja, sāpes krūškurvī, nespēks, sirdsklauves, kāju tūska vai N-terminālā pro-B-tipa nātrijurētiskā peptīda (NT-proBNP) koncentrācijas paaugstināšanās vai šo simptomu pastiprināšanās var būt sistoliskas disfunkcijas pazīmes un simptomi, un to gadījumā ir nekavējoties jāveic sirds funkcijas izmeklējumi. KKIF ir jānosaka pirms terapijas sākuma un pastiprināti jākontrolē terapijas laikā. Lai KKIF pastāvīgi būtu $\geq 50\%$, zāļu lietošanu var uz laiku pārtraukt (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar zāļu mijiedarbību saistīts sirds mazspējas risks vai mavakamtēna panāktās atbildes reakcijas zudums

Mavakamtēnu metabolizē galvenokārt CYP2C19 un mazākā mērā CYP3A4, bet vājiem CYP2C19 metabolizētājiem lielākoties CYP3A4, tādēļ ir iespējamas šādas mijiedarbības (skatīt 4.5. apakšpunktu):

- spēcīga vai vidēji spēcīga CYP3A4 inhibitora vai jebkāda veida CYP2C19 inhibitora lietošanas sākšana vai devas palielināšana var paaugstināt ar sistolisku disfunkciju saistītas sirds mazspējas risku;
- jebkāda CYP3A4 vai CYP2C19 inhibitora lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana var izraisīt mavakamtēna panāktās terapeitiskās atbildes reakcijas zudumu;
- spēcīga CYP3A4 inducētāja vai spēcīga CYP2C19 inducētāja lietošanas sākšana var izraisīt mavakamtēna panāktās terapeitiskās atbildes reakcijas zudumu;
- spēcīga CYP3A4 inducētāja vai spēcīga CYP2C19 inducētāja lietošanas pārtraukšana var paaugstināt ar sistolisku disfunkciju saistītas sirds mazspējas risku.

Pirms mavakamtēna terapijas un tās laikā ir jāņem vērā mijiedarbības iespēja, tai skaitā ar bezrecepšu zālēm (piemēram, omeprazolu vai esomeprazolu).

- Vienlaicīga terapija ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem pacientiem ar vāja CYP2C19 metabolizētāja fenotipu un nenoteiktu CYP2C19 fenotipu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- Vienlaicīga terapija ar spēcīgu CYP2C19 inhibitoru kombinācijā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- Pacientiem, kuri sāk vai pārtrauc terapiju ar vienlaicīgi lietotiem CYP2C19 vai CYP3A4 inhibitoriem vai inducētājiem, kā arī pacientiem, kam tiek mainīta šādu zāļu deva, var būt nepieciešama mavakamtēna devas pielāgošana un/vai pastiprināta kontrole (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu). Šo zāļu lietošana ar pārtraukumiem nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar negatīviem inotropiskiem līdzekļiem

Mavakamtēna drošums, lietojot to vienlaicīgi ar dizopiramīdu, kā arī mavakamtēna drošums pacientiem, kuri bēta blokatorus lieto kopā ar verapamilu vai diltiazemu, nav pierādīts. Tāpēc pacienti, kuri vienlaicīgi lieto šīs zāles, ir pastiprināti jānovēro (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Embriofetālā toksicitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati rada aizdomas, ka mavakamtēna lietošana grūtniecības laikā izraisa embriofetālo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā pastāv risks auglim, CAMZYOS lietošana grūtniecības laikā un tām sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepcijas metodi, ir kontrindicēta. Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietes ar reproduktīvo potenciālu jāinformē par risku auglim, viņām ir nepieciešams negatīvs grūtniecības testa rezultāts, kā arī ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcija metode (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Sākot terapiju ar jaunu negatīvu inotropisku līdzekli vai palielinot negatīva inotropiska līdzekļa devu, mavakamtēna lietotājiem ir jānodrošina pastiprināta medicīniska uzraudzība un KKIF kontrole līdz brīdim, kad ir sasniegtas stabilas devas un radusies klīniskā atbildes reakcija (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz mavakamtēnu

Vidējiem, normāliem, ātriem un ļoti ātriem CYP2C19 metabolizētājiem mavakamtēnu metabolizē galvenokārt CYP2C19 un mazākā pakāpē – arī CYP3A4. Vājiem CYP2C19 metabolizētājiem to metabolizē galvenokārt CYP3A4 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc CYP2C19 inhibitori/inducētāji un CYP3A4 inhibitori/inducētāji var ietekmēt mavakamtēna klirensu un palielināt/samazināt mavakamtēna koncentrāciju plazmā atkarībā no CYP2C19 fenotipa.

Visos zāļu mijiedarbības klīniskos pētījumos galvenokārt bija iekļauti normāli CYP2C19 metabolizētāji, un zāļu mijiedarbības novērtēšanā netika iekļauti vāji CYP2C19 metabolizētāji, tāpēc vienlaicīgas CYP2C19 un CYP3A4 inhibitoru un mavakamtēna lietošanas ietekme vājiem CYP2C19 metabolizētājiem nav līdz galam noskaidrota.

Ieteikumus par devu un/vai papildu kontroli pacientiem, kuri sāk vai pārtrauc terapiju ar vienlaicīgi lietotiem CYP2C19 vai CYP3A4 inhibitoriem vai CYP2C19 vai CYP3A4 inducētājiem, kā arī pacientiem, kuriem tiek mainīta šādu zāļu deva, skatīt 2. tabulā.

Spēcīgss CYP2C19 inhibitors un spēcīgs CYP3A4 inhibitors

Mavakamtēna vienlaicīga lietošana kopā ar spēcīgiem CYP2C19 inhibitoriem un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CYP2C19 inhibitori

Zāļu mijiedarbības klīniskos pētījumos netika pētīta vidēji spēcīgu un spēcīgu CYP2C19 inhibitoru ietekme uz mavakamtēna FK. Spēcīgu CYP2C19 inhibitoru (piemēram, tiklopidīna) ietekme ir līdzīga vājam CYP2C19 metabolizētāja statusam (skatīt 1. tabulu),

Mavakamtēna lietošana kopā ar vāju CYP2C19 inhibitoru (omeprazolu) izraisīja mavakamtēna AUC_{inf} palielināšanos par 48 %, bet neietekmēja normālu CYP2C19 metabolizētāju C_{max} .

CYP2C19 inhibitoru (piemēram, omeprazola vai esomeprazola) lietošana ar pārtraukumiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

Mavakamtēna lietošana kopā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (itrakonazolu) normāliem CYP2C19 metabolizētājiem izraisīja mavakamtēna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā – AUC₀₋₂₄ un C_{max} palielinājās attiecīgi par 59 % un 40 %.

Mavakamtēna lietošana kopā ar vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (verapamilu) normāliem CYP2C19 metabolizētājiem izraisīja mavakamtēna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā – AUC_{inf} un C_{max} palielinājās attiecīgi par 16 % un 52 %. Šīs pārmaiņas netika atzītas par klīniski nozīmīgām.

CYP2C19 vai CYP3A4 inducētāji

Klīniski mijiedarbības pētījumi par lietošanu vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 un CYP2C19 inducētāju nav veikti. Paredzams, ka mavakamtēna lietošana vienlaicīgi ar spēcīgu CYP2C19 un CYP3A4 inducētāju (piemēram, rifampicīnu) būtiski ietekmēs mavakamtēna farmakokinētiku (FK) un samazinās efektivitāti, tāpēc spēcīgu CYP2C19 un CYP3A4 inducētāju vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Pārtraucot mavakamtēna lietošanu kopā ar spēcīgu CYP2C19 vai CYP3A4 inducētāju, biežāk jāveic klīniski izmeklējumi un jāsamazina mavakamtēna deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

2. tabula. Mavakamtēna devas pielāgošana/kontrole saistībā ar vienlaicīgi lietotām zālēm

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vāja CYP2C19 metabolizētāja fenotips*	Vidēja, normāla, ātra un ļoti ātra CYP2C19 metabolizētāja fenotips
Inhibitori		
Lietošana kombinācijā ar spēcīgu CYP2C19 inhibitoru vai stipru CYP3A4 inhibitoru	Kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)	Kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Spēcīgs CYP2C19 inhibitors (piemēram, tiklopidīns, flukonazols, fluvoksamīns)	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja CYP2C19 metabolizētāja fenotips vēl nav noteikts: 2,5 mg sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Deva jāsamazina no 5 mg uz 2,5 mg vai jāpārtrauc ārstēšana, ja tiek lietota 2,5 mg deva. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu).	Uzsākt mavakamtēna lietošanu 2,5 mg devā. Deva jāsamazina no 15 mg uz 5 mg un no 10 mg uz 5 mg uz 2,5 mg vai jāpārtrauc ārstēšana, ja tiek lietota 2,5 mg deva. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Spēcīgs CYP3A4 inhibitors (piemēram, klaritromicīns, itrakonazols, ketokonazols, vorikonazols, ritonavīrs, kobicistats, ceritinibs, idelalisibs, tukatinibs)	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu)	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vāja CYP2C19 metabolizētāja fenotips*	Vidēja, normāla, ātra un ļoti ātra CYP2C19 metabolizētāja fenotips
Vidēji spēcīgs CYP2C19 inhibitors (piemēram, flukonazols, fluoksetīns, omeprazols ^a)	<p>Devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai. Pielāgot mavakamtēna devu atbilstoši klīnisko izmeklējumu rezultātiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p> <p>Ja CYP2C19 metabolizētāja fenotips vēl nav noteikts: 2,5 mg sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Deva jāsamazina no 5 mg uz 2,5 mg vai uz laiku jāpārtrauc ārstēšana, ja deva ir 2,5 mg. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai. Pielāgot mavakamtēna devu atbilstoši klīnisko izmeklējumu rezultātiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>	<p>5 mg sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. <i>Vidēji spēcīga inhibitora lietošanas sākšana vai devas palielināšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> deva jāsamazina par vienu pakāpi vai uz laiku jāpārtrauc ārstēšana, ja deva ir 2,5 mg. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>
Vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors (piemēram, eritromicīns, greipfrūtu sula, verapamils, diltiazems)	<p>Ja, sākot lietot mavakamtēnu, tiek lietotas šīs zāles, 2,5 mg sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.</p> <p><i>Vidēji spēcīga inhibitora lietošanas sākšana vai devas palielināšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> ja pacients saņem 5 mg mavakamtēna, deva jāsamazina līdz 2,5 mg, vai, ja lieto 2,5 mg devu, ārstēšana jāpārtrauc uz 4 nedēļām. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>	<p>Devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu)</p>
Vājš CYP2C19 inhibitors (piemēram, cimetidīns, citaloprāms, omeprazols ^a , esomeprazols)	<p>Devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai. Pielāgot mavakamtēna devu atbilstoši klīnisko izmeklējumu rezultātiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>	<p><i>Vāja inhibitora lietošanas sākšana vai devas palielināšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai. Pielāgot mavakamtēna devu atbilstoši klīnisko izmeklējumu rezultātiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>
Vājš CYP3A4 inhibitors (piemēram, cimetidīns, esomeprazols, omeprazols, pantoprazols)	<p>Ja, sākot lietot mavakamtēnu, tiek lietotas šīs zāles, 2,5 mg sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.</p> <p><i>Vāja inhibitora lietošanas sākšana vai devas palielināšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> ja pacients saņem 5 mg mavakamtēna, deva jāsamazina līdz 2,5 mg, vai, ja lieto 2,5 mg devu, ārstēšana jāpārtrauc uz 4 nedēļām. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>	<p><i>Vāja inhibitora lietošanas sākšana vai devas palielināšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai. Pielāgot mavakamtēna devu atbilstoši klīnisko izmeklējumu rezultātiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vāja CYP2C19 metabolizētāja fenotips*	Vidēja, normāla, ātra un ļoti ātra CYP2C19 metabolizētāja fenotips
Inducētāji		
<p>Spēcīgs CYP2C19 inducētājs un spēcīgs CYP3A4 inducētājs (piemēram, rifampicīns, apalutamīds, enzalutamīds, mitotāns, fenitoīns, karbamazepīns, efavirenzis, divšķautņu asinszāle)</p>	<p><i>Spēcīga inducētāja lietošanas sākšana vai devas palielināšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> pēc 4 nedēļām noteikt KKIT gradientu un KKIF. Pielāgot mavakamtēna devu atbilstoši klīnisko izmeklējumu rezultātiem un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Maksimālā deva ir 5 mg.</p> <p><i>Spēcīga inducētāja lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> samazināt mavakamtēna devu no 5 mg līdz 2,5 mg vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu, ja tiek lietota 2,5 mg deva. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>	<p><i>Spēcīga inducētāja lietošanas sākšana vai devas palielināšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> pēc 4 nedēļām noteikt KKIT gradientu un KKIF. Pielāgot mavakamtēna devu atbilstoši klīnisko izmeklējumu rezultātiem un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p> <p><i>Spēcīga inducētāja lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> par vienu pakāpi samazināt mavakamtēna devu, ja deva ir 5 mg vai lielāka. Uzturēt mavakamtēna devu, ja tā ir 2,5 mg. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vāja CYP2C19 metabolizētāja fenotips*	Vidēja, normāla, ātra un ļoti ātra CYP2C19 metabolizētāja fenotips
Vidēji spēcīgs vai vājš CYP2C19 inducētājs (piemēram, letermovīrs, noretindons, prednizons)	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai. Pielāgot mavakamtēna devu atbilstoši klīnisko izmeklējumu rezultātiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).	<p><i>Vidēji spēcīga vai vāja inducētāja lietošanas sākšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> pēc 4 nedēļām noteikt KKIT gradientu un KKIF. Pielāgot mavakamtēna devu atbilstoši klīnisko izmeklējumu rezultātiem un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p> <p><i>Vidēji spēcīga vai vāja inducētāja lietošanas pārtraukšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> par vienu pakāpi samazināt mavakamtēna devu, ja deva ir 5 mg vai lielāka. Nemainīt mavakamtēna devu, ja tā ir 2,5 mg. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai. Pielāgot mavakamtēna devu atbilstoši klīnisko izmeklējumu rezultātiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>
Vidēji spēcīgs vai vājš CYP3A4 inducētājs (piemēram, fenobarbitāls, primidons)	<p><i>Vidēji spēcīga vai vāja inducētāja lietošanas sākšana vai devas palielināšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> pēc 4 nedēļām noteikt KKIT gradientu un KKIF. Pielāgot mavakamtēna devu atbilstoši klīnisko izmeklējumu rezultātiem un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p> <p><i>Vidēji spēcīga vai vāja inducētāja lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana mavakamtēna lietošanas laikā:</i> samazināt mavakamtēna devu līdz 2,5 mg vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu, ja tiek lietota 2,5 mg deva. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai (skatīt 4.2. apakšpunktu).</p>	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Pēc 4 nedēļām noteikt KKIF un pēc tam atsākt pacienta kontroli un devas titrēšanu atbilstoši ierastajai shēmai. Pielāgot mavakamtēna devu atbilstoši klīnisko izmeklējumu rezultātiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

* Ietver pacientus, kuriem CYP2C19 fenotips vēl nav noteikts.

^a Omeprazols tiek uzskatīts par vāju CYP2C19 inhibitoru, lietojot to 20 mg devā vienu reizi dienā, un par vidēji spēcīgu CYP2C19 inhibitoru, lietojot to 40 mg devā dienā.

Mavakamtēna ietekme uz citām zālēm

Mavakamtēna *in vitro* dati liecina par iespējamu CYP3A4 substrātu inducēšanu. Lietošana kopā ar 17 dienas ilgu mavakamtēna kursu pie klīniski nozīmīga iedarbības līmeņa normāliem, ātriem un ļoti ātriem CYP2C19 metabolizētājiem nesamazināja etinilestradiola un noretindrona, kas ir tipisku perorālo kontraceptīvo līdzekļu sastāvdaļas un CYP3A4 substrāti, ekspozīciju. Turklāt lietošana kopā ar 16 dienas ilgu mavakamtēna kursu normāliem CYP2C19 metabolizētājiem pie klīniski nozīmīga

iedarbības līmeņa izraisīja midazolāma koncentrācijas plazmā pazemināšanos par 13 %. Šīs pārmaiņas netika atzītas par klīniski nozīmīgām.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu / kontracepcija sievietēm

CAMZYOS ir kontrindicēts tām sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tāpēc pirms ārstēšanas sākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā ir nepieciešams negatīvs grūtniecības testa rezultāts, un viņām ir jāsniedz konsultācija par nopietno risku auglim. Ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc CAMZYOS lietošanas pārtraukšanas sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo mavakamtēna izvadīšana no organisma pēc ārstēšanas pārtraukšanas ilgst apmēram 5 eliminācijas pusperiodus (aptuveni 45 dienas normāliem CYP2C19 metabolizētājiem un 115 dienas vājiem CYP2C19 metabolizētājiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)).

Ja mavakamtēna terapija tiek pārtraukta grūtniecības plānošanas dēļ, jāņem vērā, ka KKIT obstrukcija un simptomu slogs var atjaunoties (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par mavakamtēna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Mavakamtēna lietošana grūtniecības laikā, iespējams, izraisa embriofetālo toksicitāti. Tāpēc CAMZYOS ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). CAMZYOS lietošana ir jāpārtrauc 6 mēnešus pirms grūtniecības plānošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Grūtniecības iestāšanās gadījumā mavakamtēna lietošana ir jāpārtrauc. Jāsniedz medicīniska konsultācija par kaitīgas ietekmes risku auglim saistībā ar ārstēšanu un jāveic ultrasonogrāfijas izmeklējumi.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai mavakamtēns un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Informācija par mavakamtēna un tā metabolītu izdalīšanos dzīvnieku pienā nav pieejama (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā nav zināmas mavakamtēna izraisītās blakusparādības ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem, mavakamtēna lietošanas laikā sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par mavakamtēna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem par ietekmi uz tēviņu vai mātišu fertilitāti nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Mavakamtēns maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Mavakamtēna lietošanas laikā var rasties reibonis. Pacienti ir jābrīdina, ka reiboņa gadījumā viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk ziņotās nevēlamās mavakamtēna blakusparādības bija reibonis (17 %), dispnoja (12 %), sistoliska disfunkcija (5 %) un ģībonis (5 %).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Zemāk tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ar mavakamtēnu ārstētiem pacientiem divos 3. fāzes pētījumos. Mavakamtēnu 2,5 mg, 5 mg, 10 mg vai 15 mg dienas devā lietoja pavisam 179 pacienti. Ārstēšanas ilguma mediāna pacientiem, kuri saņēma mavakamtēnu, bija 30,1 nedēļa (diapazons: 1,6–40,3 nedēļas).

Nevēlamās blakusparādības 3. tabulā ir sagrupētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības ir norādītas to sastopamības biežuma un būtiskuma samazināšanās secībā. Turklāt attiecīgā katras nevēlamās blakusparādības sastopamības biežuma kategorija ir definēta šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$); retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$); reti ($\text{no } \geq 1/10000 \text{ līdz } < 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	Ļoti bieži
	Ģībonis	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi	Sistoliska disfunkcija ^a	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Dispnoja	Ļoti bieži

^a Definēta kā KKIF $< 50\%$ ar simptomiem vai bez tiem.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Sistoliska disfunkcija

3. fāzes klīniskajos pētījumos 5 % (9/179) pacientu mavakamtēna grupā terapijas laikā tika novērota atgriezeniska KKIF samazināšanās līdz $< 50\%$ (mediāna 45 %; diapazons: 35–49 %). 56 % (5/9) šo pacientu samazinājums tika novērots bez citām klīniskām izpausmēm. Visiem ar mavakamtēnu ārstētajiem pacientiem pēc tā lietošanas pārtraukšanas un ārstēšanas pētījuma beigām atjaunojās sākotnējais KKIF (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dispnoja

3. fāzes klīniskajos pētījumos dispnoja tika novērota 12,3 % pacientu mavakamtēna grupā un 8,7 % pacientu placebo grupā. Pētījumā EXPLORER-HCM par lielāko daļu no dispnojas gadījumiem (67 %) tika ziņots pēc mavakamtēna lietošanas pārtraukšanas ar laika mediānu līdz dispnojas sākumam 2 nedēļas (diapazons: 0,1–4,9) pēc pēdējās devas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze ar mavakamtēna pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Vienreizējā līdz 144 mg devā mavakamtēnu ir lietojuši HKMP slimnieki. Lietojot šo devu, tika ziņots par vienu būtisku nevēlamo blakusparādību, kas ietvēra vazovagālu reakciju, hipotensiju un 38 sekundes ilgu asistoli. Veselas pētāmās personas mavakamtēnu līdz 25 mg devā lietoja pat 25 dienas. Trim no 8 dalībniekiem, kas mavakamtēnu lietoja 25 mg devā, KKIF samazinājās par 20 % vai vairāk. Mavakamtēna pārdozēšanas ticamākais rezultāts ir sistoliska disfunkcija. Ja nepieciešams, mavakamtēna pārdozēšanas terapija ietver mavakamtēna lietošanas pārtraukšanu, kā arī medikamentozu balstterapiju hemodinamiskā stāvokļa uzturēšanai (piemēram, inotropisku balstterapiju ar adrenergiskiem līdzekļiem), tai skaitā pastiprinātu vitālo pazīmju un KKIF kontroli un pacienta klīniskā stāvokļa aprūpi. Lai samazinātu

mavakamtēna uzsūkšanos, tā pārdozēšanas gadījumā var apsvērt agrīnu aktivētās ogles lietošanu. Šis ieteikums ir balstīts uz parasto terapiju zāļu pārdozēšanas gadījumā, jo aktivētās ogles lietošana mavakamtēna absorbcijas samazināšanai nav īpaši pētīta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sirds līdzekļi, citi sirds līdzekļi, ATĶ kods: C01EB24

Darbības mehānisms

Mavakamtēns ir selektīvs, alostērisks un atgriezenisks sirds miozīna inhibitors. Mavakamtēns modulē to miozīna galviņu skaitu, kas spēj nonākt spēku ģenerējošā stāvoklī, samazinot (vai HKMP gadījumā normalizējot) spēku ģenerējošo sistolisko un reziduālo diastolisko krustenisko tiltiņu veidošanās varbūtību. Kopējo miozīna molekulu populāciju mavakamtēns novirza arī enerģiju taupošā, taču procesos iesaistāmā, superrelaksētā stāvoklī. HKMP raksturīga mehāniskā iezīme ir pārmērīga krustenisko tiltiņu veidošanās un miozīna superrelaksētā stāvokļa disregulācija, un tās rezultātā var rasties hiperkontraktilitāte, relaksācijas (atslābšanas) traucējumi, pārmērīgs enerģijas patēriņš un miokarda sienīgas stress. Pacienti ar HKMP sirds miozīna inhibīcija ar mavakamtēnu normalizē kontraktilitāti, samazina dinamisko KKIT obstrukciju un uzlabo sirds pildīšanās spiedienus.

Farmakodinamiskā iedarbība

KKIF

Pētījumā EXPLORER-HCM KKIF vidējā vērtība (SN) miera stāvoklī pirms terapijas abās terapijas grupās bija 74 % (6), KKIF vidējo absolūto pārmaiņu samazinājums 30 nedēļas ilgajā terapijas periodā no stāvokļa pirms terapijas mavakamtēna grupā bija -4 % (95 % TI: -5,3; -2,5) un placebo grupā - 0 % (95 % TI: -1,2; 1,0). 38. nedēļā, kas sekoja 8 nedēļas ilgam mavakamtēna lietošanas pārtraukumam, vidējā KKIF abās terapijas grupās bija līdzīga KKIF pirms terapijas sākuma.

KKIT obstrukcija

Pētījumā EXPLORER-HCM KKIT gradienta vidējās vērtības samazinājums miera stāvoklī un pēc provokācijas (Valsalvas manevra) tika sasniegts 4. nedēļā, un šis samazinājums saglabājās visā 30 nedēļas ilgajā pētījuma periodā. KKIT gradienta vidējās pārmaiņas miera stāvoklī un pēc Valsalvas manevra 30. nedēļā no stāvokļa pirms terapijas mavakamtēna grupā bija attiecīgi -39 (95 % TI: -44,0; -33,2) mmHg un -49 (95 % TI: -55,4; -43,0) mmHg, bet placebo grupā - attiecīgi -6 (95 % TI: -10,5; -0,5) mmHg un -12 (95 % TI: -17,6; -6,6) mmHg. 38. nedēļā, kas sekoja 8 nedēļas ilgam mavakamtēna izvades periodam, abās terapijas grupās KKIF un KKIT gradienta vidējās vērtības bija līdzīgas šo raksturlielumu vērtībām pirms terapijas.

Sirds elektrofizioloģija

Pacienti ar HKMP var būt pagarināts QT intervāls, kas var būt saistīts ar pamatslimību, ventrikulāru elektrokardiostimulāciju vai HKMP gadījumā bieži lietotām zālēm, kas var pagarināt QT intervālu. Ekspozīcijas un atbildes reakcijas saistības analīze visos klīniskajos pētījumos par pacientiem ar HKMP liecināja par no zāļu koncentrācijas atkarīgu QTcF intervāla saīsināšanos, lietojot mavakamtēnu. oHKMP slimniekiem vidējās, pēc placebo koriģētās pārmaiņas salīdzinājumā ar pirmsterapijas stāvokli bija -8,7 ms (90 % TI augšējā un apakšējā robežvērtība bija attiecīgi -6,7 ms un -10,8 ms) pie līdzsvara koncentrācijas C_{max} mediānas 452 ng/ml. Pacienti, kuriem pirms terapijas bija garāks QTcF intervāls, tika novērota tendence uz lielāku intervāla samazinājumu.

Vienā klīniskajā pētījumā par veselām pētāmajām personām supraterapeitiskā līmenī uzturēta mavakamtēna ekspozīcija, kas izraisīja izteiktu sistoliskās funkcijas nomākumu, bija saistīta ar QTc intervāla pagarinājumu (< 20 ms), un šis novērojums ir saskanīgs ar neklīnisko pētījumu atradēm veselā sirdī. Pie salīdzināmas (vai augstākas) ekspozīcijas, kas tika panākta ar vienu devu, netika novērotas akūtas QTc intervāla pārmaiņas. Veselās sirdīs konstatētās atrades tiek saistītas ar adaptīvu

atbildes reakciju uz sirds mehāniskām/funkcionālām pārmaiņām (izteikts mehānisks KK nomākums), kas sirdī ar normālu fizioloģiju un KK kontraktilitāti rodas reakcijā uz miozīna inhibīciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

EXPLORER-HCM

Mavakamtēna efektivitāte tika noteikta dubultmaskētā, randomizētā, ar placebo kontrolētā, paralēlu grupu, daudzcentru, starptautiskā 3. fāzes pētījumā, kurā bija iesaistīts 251 pieaudzis pacients ar NYHA II vai III klases oHKMP, $KKIF \geq 55\%$ un $KKIT$ maksimālo gradientu ≥ 50 mmHg miera stāvoklī vai pēc provokācijas oHKMP diagnozes noteikšanas brīdī un $KKIT$ gradientu ≥ 30 mmHg pēc Valsalvas manevra atlases periodā. Vairums pacientu saņēma HKMP fona terapiju – 96 % pacientu mavakamtēna grupā (bēta blokatori 76 %, kalcija kanālu blokatori 20 %) un 87 % pacientu placebo grupā (bēta blokatori 74 %, kalcija kanālu blokatori 13 %).

Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar sākotnējo mavakamtēna devu 5 mg (123 pacienti) vai saskaņotu placebo (128 pacienti) vienu reizi dienā 30 nedēļas. Deva periodiski tika pielāgota, lai optimizētu pacientu atbildes reakciju ($KKIT$ gradienta samazinājumu pēc Valsalvas manevra), saglabātu $KKIF \geq 50\%$, un devas pielāgošanā ņēma vērā arī mavakamtēna koncentrāciju plazmā. Devu diapazonā no 2,5 mg līdz 15 mg pavisam 60 pacienti saņēma 5 mg devu un 40 pacienti saņēma 10 mg devu. Pētījuma laikā $KKIF < 50\%$ pirms 30. nedēļas vizītes bija trim no 7 pacientiem mavakamtēna grupā, un šie pacienti uz laiku pārtrauca devas lietošanu; 2 pacienti atsāka zāļu lietošanu iepriekš lietotajā devā, bet 1 pacientam deva tika samazināta no 10 mg līdz 5 mg.

Iedalīšana terapijas grupās tika stratificēta pēc sākotnējās NYHA klases (II vai III), terapijas ar bēta blokatoriem (tiek vai netiek lietoti) un maksimālā skābekļa patēriņa (pVO_2) noteikšanai izmantotā ergometra veida (skrejceļiņš vai velotrenažieris). Pētījumā netika iekļauti pacienti, kas saņēma divkāršu fona terapiju ar bēta blokatoru un kalcija kanālu blokatoru vai dizopiramīdu, vai ranolazīnu. Pētījumā netika iekļauti arī pacienti ar zināmiem oHKMP līdzīgu sirds hipertrofiju izraisošiem infiltratīviem vai uzkrāšanās traucējumiem, piemēram, Fabri slimību, amiloidozi vai Nūnena sindromu ar KK hipertrofiju.

Sākotnējie demogrāfiskie un klīniskie raksturlielumi starp mavakamtēna un placebo grupu bija līdzsvaroti. Vidējais vecums bija 59 gadi, vīrieši bija 54 % (mavakamtēna grupa) un 65 % (placebo grupa), vidējais ķermeņa masas indekss (KMI) bija 30 kg/m^2 , vidējā sirdsdarbības frekvence bija 63 reizes minūtē, vidējais asinsspiediens bija 128/76 mmHg, un 90 % pacientu bija baltās rases pārstāvji. Pirms terapijas aptuveni 73 % grupās randomizēto dalībnieku atbilda NYHA II klasei, bet 27 % – NYHA III klasei. Vidējā $KKIF$ vērtība bija 74 %, un vidējais $KKIT$ pēc Valsalvas manevra bija 73 mmHg. 8% dalībnieku iepriekš bija veikta kambaru starpsienu samazinoša ķirurģiskā terapija, 75 % lietoja bēta blokatorus, 17 % lietoja kalcija kanālu blokatorus, 14 % dalībnieku anamnēzē bija priekškambaru mirdzēšana, bet 23 % dalībnieku bija implantēts kardioverters-defibrilators. Pētījumā EXPLORER-HCM 85 pacientiem bija 65 gadi vai vairāk, 45 pacienti saņēma mavakamtēna devu.

Primārais iznākuma rādītājs bija fiziskās slodzes kapacitātes pārmaiņas 30. nedēļā saskaņā ar pVO_2 mērījumu rezultātiem un simptomu pārmaiņas 30. nedēļā saskaņā ar NYHA funkcionālās klasifikācijas mērījumiem; galaiznākums tika definēts kā pVO_2 uzlabojums par $\geq 1,5 \text{ ml/kg/min}$ un NYHA klases uzlabojums par vismaz 1 vienību VAI pVO_2 uzlabojums par $\geq 3,0 \text{ ml/kg/min}$ un NYHA klases nepalielināšanās.

Salīdzinājumā ar placebo grupu primāros un sekundāros mērķa kritērijus mavakamtēna grupā 30. nedēļā bija sasniedzis lielāks proporcionālais skaits pacientu (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Primāro kombinēto un sekundāro mērķa kritēriju analīze pētījumā EXPLORER-HCM

	Mavakamtēns N = 123	Placebo N = 128
Pacienti, kas 30. nedēļā bija sasnieguši primāro mērķa kritēriju, n (%)	45 (37 %)	22 (17 %)
Starpība starp terapijas grupām (95 % TI)	19,4 (8,67; 30,13)	
p vērtība	0,0005	
Pēcslodzes KKIT maksimālā gradienta pārmaiņas 30. nedēļā no pirmsterapijas stāvokļa, mmHg	N = 123	N = 128
Vidējā vērtība (SN)	-47 (40)	-10 (30)
Starpība starp terapijas grupām* (95 % TI)	-35 (-43; -28)	
p vērtība	< 0,0001	
pVO₂ pārmaiņas 30. nedēļā no pirmsterapijas stāvokļa, ml/kg/min	N = 123	N = 128
Vidējā vērtība (SN)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Starpība starp terapijas grupām* (95 % TI)	1,4 (0,6; 2)	
p vērtība	< 0,0006	
Pacienti, kuriem 30. nedēļā NYHA klase bija uzlabojusies par ≥ 1 vienību	N = 123	N = 128
N (%)	80 (65 %)	40 (31 %)
Starpība starp terapijas grupām (95 % TI)	34 (22; 45)	
p vērtība	< 0,0001	
Vērtējuma pārmaiņas KCCQ-23 CSS skalā 30. nedēļā no pirmsterapijas stāvokļa†	N = 92	N = 88
Vidējā vērtība (SN)	14 (14)	4 (14)
Starpība starp terapijas grupām* (95 % TI)	9 (5; 13)	
p vērtība	< 0,0001	
Pirms terapijas	N = 99	N = 97
Vidējā vērtība (SN)	71 (16)	71 (19)
Vērtējuma pārmaiņas HCMSQ SoB domēnā 30. nedēļā no pirmsterapijas stāvokļa‡	N = 85	N = 86
Vidējā vērtība (SN)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Starpība starp terapijas grupām* (95 % TI)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
p vērtība	< 0,0001	
Pirms terapijas	N = 108	N = 109
Vidējā vērtība (SN)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Mazāko kvadrātu vidējā starpība.

† KCCQ-23 CSS = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score* (Kanzassitijas kardiomiopātijas Aptaujas–23 Klīniskā summārā skala). Vērtējumu KCCQ-23 CSS iegūst no vērtējuma KCCQ-23 Kopējā simptomu skalā (TSS) un Fizisko ierobežojumu skalā (PL). Vērtējums CSS skalā atrodas diapazonā no 0 līdz 100, kur augstāks vērtējums atbilst labākam veselības stāvoklim. Nozīmīga ārstēšanas ietekme uz KCCQ-23 CSS rādītāju par labu mavakamtēnam, pirmo reizi tika novērota 6. nedēļā un saglabājās līdz 30. nedēļai.

‡ HCMSQ SoB = *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath* (Hipertrofiskās kardiomiopātijas simptomu aptaujas anketa attiecībā uz elpas trūkumu). Vērtējums HCMSQ SoB domēnā raksturo elpas trūkuma sastopamības biežumu un smaguma pakāpi. Vērtējums HCMSQ SoB domēnā atrodas diapazonā no 0 līdz 18, kur zemāks vērtējums liecina par mazāku elpas trūkumu. Nozīmīga ārstēšanas ietekme uz HCMSQ SoB par labu mavakamtēnam, pirmo reizi tika novērota 4. nedēļā un saglabājās nemainīga līdz 30. nedēļai.

Tika noteikta dažādu demogrāfisko raksturlielumu, sākotnējo klīnisko raksturlielumu, kā arī sākotnēji vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz iznākumu. Primārās analīzes rezultāti visās analizētajās apakšgrupās nemainīgi liecināja par labu terapijai ar mavakamtēnu.

VALOR-HCM

Mavakamtēna efektivitāte tika vērtēta 3. fāzes dubultmaskētā, randomizētā, ar placebo kontrolētā 16 nedēļu ilgā pētījumā ar 112 pacientiem, kuriem bija simptomātiska oHKMP un kuriem varēja veikt kambaru starpsienu samazinošu ķirurģisku terapiju (*septal reduction therapy*, SRT). Pētījumā iekļāva pacientus ar smagu simptomātisku NYHA III/IV vai II funkcionālās klases pret zālēm rezistentu oHKM un slodzes izraisītu ģīboni vai ģībonim tuvu stāvokli. Pacientiem KKIT maksimālajam gradientam vajadzēja būt ≥ 50 mmHg miera stāvoklī vai pēc provokācijas un KKIF ≥ 60 %. Pacientiem pēdējo 12 mēnešu laikā bija jāsaņem norīkojums vai aktīvi jāapsver iespēja veikt SRT, kā arī aktīvi jāapsver procedūras plānošana.

Pacientus attiecībā 1:1 randomizēja ārstēšanas ar mavakamtēnu vai placebo saņemšanai vienu reizi dienā. Lai uzlabotu pacienta atbildes reakciju, devu peridiodiski pielāgoja devas diapazonā no 2,5 mg līdz 15 mg.

Sākotnējie demogrāfiskie un klīniskie raksturlielumi starp mavakamtēna un placebo grupu bija līdzsvaroti. Vidējais vecums bija 60,3 gadi, 51 % bija vīrieši, vidējais KMI bija 31 kg/m², vidējais sirdsdarbības ātrums bija 64 reizes minūtē, vidējais asinsspiediens bija 131/74 mmHg, un 89 % pacientu bija baltās rases pārstāvji. Pirms terapijas apmēram 7 % randomizēto pētāmo personu atbilda NYHA II funkcionālajai klasei, bet 92 % – NYHA III funkcionālajai klasei. 46 % pacientu saņēma bēta blokatoru monoterapiju, 15 % pacientu saņēma kalcija kanālu blokatoru monoterapiju, 33 % pacientu lietoja bēta blokatoru, kalcija kanālu blokatoru jauktu kombināciju un 20 % pacientu lietoja dizopiramīdu vienu pašu vai kombinācijā ar citām zālēm. Pētījumā VALOR-HCM 45 pacientu vecums bija 65 gadi vai vairāk, 24 pacienti saņēma mavakamtēnu.

Tika pierādīts mavakamtēna pārkums pār placebo, sasniedzot primāro kombinēto mērķa kritēriju 16. nedēļā (skatīt 5. tabulu). Primārais mērķa kritērijs bija

- pacienta lēmums veikt SRT pirms 16. nedēļas vai tās laikā vai
- pacienti, kuri 16. nedēļā atbilda SRT kritērijiem (KKIT gradients ≥ 50 mmHg un NYHA III–IV klase vai II klase ar ģīboni vai ģībonim tuvu stāvokli slodzes laikā).

Ārstēšanas ar mavakamtēnu ietekme uz KKIT obstrukciju, funkcionālajām spējām, veselības stāvokli un sirds biomarķieriem tika novērtēta pēc pēcslodzes KKIT gradienta izmaiņām no sākuma stāvokļa līdz 16. nedēļai, pacientu īpatsvara ar NYHA klases, KCCQ-23 CSS, NT-proBNP un sirds troponīna I rādītāju uzlabošanos. Pētījumā VALOR-HCM sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju hierarhiskā testēšana uzrādīja būtisku uzlabojumu mavakamtēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu (5. tabula).

5. tabula. Primāro kombinēto un sekundāro mērķa kritēriju analīze pētījumā VALOR-HCM

	Mavakamtēns N = 56	Placebo N = 56
Pacienti, kuri 16. nedēļā bija sasnieguši primāro kombinēto mērķa kritēriju, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Starpība starp terapijas grupām (95 % TI)	58,9 (44,0; 73,9)	
p vērtība	< 0,0001	
Pacienta lēmums veikt SRT	2 (3,6)	2 (3,6)
Atbilstība SRT veikšanai saskaņā ar vadlīniju kritērijiem	8 (14,3)	39 (69,6)
SRT statuss nav novērtējams (tiek uzskatīts par atbilstošu primārajam mērķa kritērijam)	0 (0,0)	2 (3,6)

	Mavakamtēns N = 56	Placebo N = 56
Pēcslodzes KKIT maksimālā gradienta pārmaiņas 16. nedēļā no pirmsterapijas stāvokļa (mmHg)	N = 55	N = 53
Vidējā vērtība (SN)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Starpība starp terapijas grupām* (95 % TI)	-37,2 (-48,1; -26,2)	
p vērtība	< 0,0001	
Pacienti, kuriem 16. nedēļā NYHA klase bija uzlabojusies par ≥ 1 vienību	N = 55	N = 53
N (%)	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)
Starpība starp terapijas grupām (95 % TI)	41,1 (24,5; 57,7)	
p vērtība	< 0,0001	
Vērtējuma pārmaiņas KCCQ-23 CSS skalā 16. nedēļā no pirmsterapijas stāvokļa†	N = 55	N = 53
Vidējā vērtība (SN)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Starpība starp terapijas grupām* (95 % TI)	9,5 (4,9; 14,0)	
p vērtība	< 0,0001	
Pirms terapijas	N = 56	N = 56
Vidējā vērtība (SN)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
NT-proBNP rādītāja pārmaiņas 16. nedēļā no pirmsterapijas stāvokļa	N = 55	N = 53
ng/l ģeometriskā vidējā attiecība	0,35	1,13
Mavakamtēna/placebo ģeometriskā vidējā attiecība (95 % TI)	0,33 (0,27; 0,42)	
p vērtība	< 0,0001	
Sirds troponīna I rādītāju pārmaiņas 16. nedēļā no pirmsterapijas stāvokļa	N = 55	N = 53
ng/l ģeometriskā vidējā attiecība	0,50	1,03
Mavakamtēna/placebo ģeometriskā vidējā attiecība (95 % TI)	0,53 (0,41; 0,70)	
p vērtība	< 0,0001	

* Mazāko kvadrātu vidējā starpība.

† KCCQ-23 CSS = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score* (Kanzassitijas kardiomiopātijas 23. anketas klīniskā apkopojuma rezultāts). Vērtējumu KCCQ-23 CSS iegūst no vērtējuma KCCQ-23 Kopējā simptomu skalā (*Total Symptoms Score, TSS*) un Fizisko ierobežojumu skalā (*Physical Limitations, PL*). Vērtējums CSS skalā ir diapazonā no 0 līdz 100, kur augstāks vērtējums atbilst labākam veselības stāvoklim.

Pētījumā VALOR-HCM sekundārais mērķa kritērijs NT-proBNP 16. nedēļā (skatīt 5. tabulu) uzrādīja, ka pēc ārstēšanas ar mavakamtēnu, salīdzinot ar placebo, bija vērojams noturīgs samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, kas bija līdzīgs pētījuma EXPLORER-HCM 30. nedēļā novērotajam samazinājumam.

Pētījumā EXPLORER-HCM un VALOR-HCM kreisā sirds kambara masas indeksa (*left ventricular mass index, LVMI*) un kreisā priekškambara tilpuma indeksa (*left atrial volume index, LAVI*) izpētes analīze uzrādīja samazināšanos pacientiem mavakamtēna grupā, salīdzinot ar pacientiem placebo grupā.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par CAMZYOS lietošanu vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās HKMP ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas mavakamtēns ātri uzsūcas, un t_{max} mediāna ir 1 stunda (diapazons: 0,5–3 stundas), un klīnisko devu diapazonā tā paredzamā perorālā biopieejamība ir aptuveni 85 %. Lietojot mavakamtēna devu (no 2 mg līdz 48 mg) vienu reizi dienā, mavakamtēna ekspozīcijas pieaugums kopumā ir tieši proporcionāls devai.

Pēc mavakamtēna vienreizējas 15 mg devas vājiem CYP2C19 metabolizētājiem C_{max} un AUC_{inf} ir par attiecīgi 47 % un 241 % lielāks nekā normāliem metabolizētājiem. Vājiem CYP2C19 metabolizētājiem vidējais eliminācijas pusperiods ir lielāks nekā normāliem metabolizētājiem (attiecīgi 23 dienas un 6–9 dienas).

Starppersonu FK mainība ir vidēja ar iedarbības variācijas koeficientu apmēram 30–50 % attiecībā uz C_{max} un AUC.

Maltīte ar augstu tauku un kaloriju saturu aizkavēja uzsūkšanos, tādēļ t_{max} mediāna pēc ēšanas bija 4 stundas (diapazons: 0,5–8 stundas) salīdzinājumā ar 1 h tukšā dūšā. Zāļu lietošana kopā ar ēdienreizēm izraisīja AUC_{0-inf} samazināšanos par 12 %; tomēr šis samazinājums netika atzīts par klīniski nozīmīgu. Mavakamtēnu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā mavakamtēna deva tika titrēta atbilstoši klīniskai atbildes reakcijai (skatīt 4.2. apakšpunktu), informācija par simulēto līdzsvara koncentrācijas iedarbību ir apkopota, izmantojot individuāli noteikto devu atbilstoši fenotipam (6. tabula).

6. tabula. Simulētā vidējā līdzsvara koncentrācija pēc devas un CYP2C19 fenotipa pacientiem, kuriem deva tika titrēta atbilstoši Valsalvas KKIT un KKIF rādītājiem

Deva	Koncentrācijas mediāna (ng/ml)				
	Vāji metabolizētāji	Vidēji metabolizētāji	Normāli metabolizētāji	Ātri metabolizētāji	Ļoti ātri metabolizētāji
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

Izkliede

Klīniskajos pētījumos mavakamtēna saistīšanās ar plazmas proteīniem bija 97–98 %. Attiecība starp koncentrāciju asinīs un plazmā ir 0,79. Šķietamais izklijes tilpums (Vd/F) bija diapazonā no 114 l līdz 206 l. Īpaši pētījumi par mavakamtēna izklijedi cilvēka organismā nav veikti, tomēr dati liecina par lielu izklijes tilpumu.

Pamatojoties uz datiem par 10 vīriešiem, kas devu saņēma līdz 28 dienām, spermā nonākušais mavakamtēna daudzums ir mazs.

Biotransformācija

Mavakamtēnu intensīvi metabolizē galvenokārt CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) un CYP2C9 (7,6 %), pamatojoties uz *in vitro* fenotipizēšanas datiem. Sagaidāms, ka metabolisms notiek pa visiem trīs ceļiem, bet galvenokārt ar CYP2C19 vidējiem, normāliem, ātriem un ļoti ātriem CYP2C19 metabolizētājiem. Cilvēka plazmā ir atklāti trīs metabolīti. Cilvēka plazmā vislielākā daudzumā esošā metabolīta MYK-1078 ekspozīcija bija mazāk nekā 4 % no mavakamtēna ekspozīcijas, savukārt abu pārējo metabolītu ekspozīcija bija mazāk nekā 3 % no mavakamtēna ekspozīcijas; tas liecina, ka šiem metabolītiem nav ietekmes uz mavakamtēna kopējo aktivitāti vai šī

ietekme ir minimāla. Vājiem CYP2C19 metabolizētājiem mavakamtēnu metabolizē galvenokārt CYP3A4. Dati par metabolītu profilu vājiem CYP2C19 metabolizētājiem nav pieejami.

Mavakamtēna ietekme uz citiem CYP enzīmiem

Saskaņā ar preklīniskajiem datiem mavakamtēns devā līdz 5 mg vājiem CYP2C19 metabolizētājiem un devā līdz 15 mg vidējiem līdz ļoti ātriem CYP2C19 metabolizētājiem klīniski būtiskās koncentrācijās nav CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 vai 3A4 inhibitori.

Mavakamtēna ietekme uz transportproteīniem

In vitro dati liecina, ka mavakamtēns terapeitiskā koncentrācijā nav galveno izvades transportproteīnu (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 vai MATE2-K) vai galveno uzņemšanas transportproteīnu (organisko anjonu pārnese polipeptīdu [OATP], organisko katjonu transportproteīnu [OCT] vai organisko anjonu transportproteīnu [OAT]) inhibitori devā līdz 5 mg vājiem CYP2C19 metabolizētājiem un devā līdz 15 mg vidējiem līdz ļoti ātriem CYP2C19 metabolizētājiem.

Eliminācija

Mavakamtēna izvadīšana no plazmas notiek galvenokārt ar metabolismu, ko veic citohroma P450 enzīmi. Normāliem CYP2C19 metabolizētājiem terminālais eliminācijas pusperiods ir 6–9 dienas un vājiem CYP2C19 metabolizētājiem – 23 dienas.

Aprēķināts, ka ļoti ātriem CYP2C19 metabolizētājiem eliminācijas pusperiods ir 6 dienas, ātriem CYP2C19 metabolizētājiem – 8 dienas un vidējiem CYP2C19 metabolizētājiem – 10 dienas.

Zāļu akumulāciju raksturojošā C_{max} vērtību attiecība ir aptuveni 2 reizes, bet AUC vērtību attiecība aptuveni 7 reizes normāliem CYP2C19 metabolizētājiem. Akumulācija ir atkarīga no CYP2C19 metabolisma statusa, un lielākā akumulācija ir novērota vājiem CYP2C19 metabolizētājiem. Līdzsvara stāvoklī attiecība starp maksimālo un minimālo koncentrāciju plazmā pēc devas lietošanas vienu reizi dienā ir aptuveni 1,5.

Normāliem CYP2C19 metabolizētājiem pēc vienreizējas, ar ^{14}C iezīmēta mavakamtēna 25 mg devas lietošanas fēcēs un urīnā tika atgūti attiecīgi 7 % un 85 % kopējās radioaktivitātes normāliem CYP2C19 metabolizētājiem. Aktīvā viela neizmainītā formā fēcēs un urīnā veidoja attiecīgi apmēram 1 % un 3 % lietotās devas.

CYP2C19 fenotips

Mavakamtēna metabolismā piedalās galvenokārt polimorfs CYP2C19 enzīms. Indivīds ar divām normāli funkcionējošām alēlēm ir normāls CYP2C19 metabolizētājs (piemēram, *1/*1). Indivīds ar divām normāli nefunkcionējošām alēlēm ir vājš CYP2C19 metabolizētājs (piemēram, *2/*2, *2/*3, *3/*3).

Vājo CYP2C19 metabolizētāju fenotipa sastopamība baltās rases populācijā ir aptuveni 2 %, bet starp aziātiem – līdz 18 %.

Linearitāte/nelinearitāte

Devu diapazonā no 2 mg līdz 48 mg mavakamtēna ekspozīcija palielinājās aptuveni proporcionāli devai un sagaidāms, ka kopējā iedarbība asinīs paaugstinās proporcionāli devai terapeitiskajā diapazonā no 2,5 mg līdz 5 mg vājiem CYP2C19 metabolizētājiem un no 2,5 mg līdz 15 mg vidējiem līdz ļoti ātriem CYP2C19 metabolizētājiem.

Īpašas pacientu grupas

Veicot populācijas FK modelēšanu atkarībā no vecuma, dzimuma, rases vai etniskās piederības, netika novērotas klīniski nozīmīgas mavakamtēna FK atšķirības.

Aknu darbības traucējumi

Vienreizējas devas FK pētījums ir veikts par pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh*) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*),

kā arī kontroles grupu ar normālu aknu darbību. Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem mavakamtēna ekspozīcija (AUC) bija attiecīgi 3,2 reizes un 1,8 reizes lielāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību. Aknu darbībai nebija nekādas ietekmes uz C_{max} , un šis novērojums ir saskanīgs ar uzsūkšanās ātruma un/vai izkliedes tilpuma nemainību. Ar urīnu izvadītais mavakamtēna daudzums visās 3 pētītajās grupās bija 3 %. Īpašs FK pētījums par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) nav veikts.

Nieru darbības traucējumi

Apmēram 3 % mavakamtēna devas izdalās ar urīnu pamatvielas formā. Populācijas FK analizē, kas aptvēra pacientus ar aGFĀ pazeminājumu līdz 29,5 ml/min/1,73m², neuzrādīja korelāciju starp nieru darbību un ekspozīciju. Īpašs FK pētījums par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min/1,73m²) nav veikts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Toksikoloģiskās atrades kopumā bija saistītas ar tādu negatīvu ietekmi uz sirds funkcijām, kas atbilda pārmērīgai primārajai farmakoloģiskajai iedarbībai uz veselīgiem dzīvniekiem. Šie ietekme tika novērota pie klīniski nozīmīgas ekspozīcijas.

Reproduktīvā toksicitāte un fertilitāte

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos nevienā no pētītajiem devu līmeņiem netika novērota mavakamtēna ietekme uz žurku tēviņu vai mātīšu pārošanos un fertilitāti, kā arī uz pēcnācēju dzīvotspēju un fertilitāti. Tomēr mavakamtēna ekspozīcija plazmā (AUC) lielāko pārbaudīto devu gadījumā bija mazāka par mavakamtēna ekspozīciju cilvēka ķermenī pēc tā lietošanas maksimālajā cilvēkam ieteicamajā devā (*maximum recommended human dose*, MRHD).

Embriofetālā un postnatālā attīstība

Mavakamtēns negatīvi ietekmēja žurku un trušu embriofetālo attīstību. Pēc mavakamtēna perorālas ievadīšanas grūsnām žurkām organoģenēzes periodā pie klīniski nozīmīgas ekspozīcijas samazinājās augļa vidējā ķermeņa masa, palielinājās spontānā aborta biežums pēc implantācijas un augļa anomāliju (iekšējo orgānu un skeleta anomāliju) sastopamība. Viscerālās anomālijas izpaudās kā sirds defekti auglim, tai skaitā bija viens pilnīgas viscerālo orgānu transpozīcijas gadījums (*situs inversus*), bet skeleta anomālijas izpaudās galvenokārt ar krūšukaula segmentu (*sternebrae*) saaugšanas lielāku sastopamību.

Pēc mavakamtēna perorālas ievadīšanas grūsnām trusenēm organoģenēzes periodā tika novērotas viscerālās un skeleta anomālijas, kas ietvēra lielo asinsvadu anomālijas (plaušu stumbra un/vai aortas loka dilatāciju), aukslēju šķeltni un krūšukaula segmentu (*sternebrae*) saaugšanas lielāku sastopamību. Ekspozīcija (AUC) mātes plazmā pie devu līmeņa, kas nerada ietekmi uz embriofetālo attīstību, abām sugām bija zemāka par ekspozīciju cilvēka organismā pēc mavakamtēna lietošanas maksimālajā ieteicamajā devā.

Pētījumā par prenatālo un postnatālo attīstību mavakamtēna lietošana grūsnām žurkām periodā no gestācijas 6. dienas līdz laktācijas/pēcdzemdību 20. dienai neizraisīja nevēlamu ietekmi uz mātītēm vai pēcnācējiem, kuri reizi dienā tika pakļauti zāļu iedarbībai no laika pirms dzimšanas (*in utero*) līdz laktācijai. Ekspozīcija mātīšu organismā bija zemāka par ekspozīciju cilvēka organismā pēc mavakamtēna lietošanas maksimālajā ieteicamajā devā. Informācija par mavakamtēna izdalīšanos dzīvnieku pienā nav pieejama.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Koloidālais hidratēts silīcija dioksīds
Mannīts (E421)
Hipromeloze (E464)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Visi stiprumi

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)

CAMZYOS 2,5 mg cietās kapsulas

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

CAMZYOS 5 mg cietās kapsulas

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

CAMZYOS 10 mg cietās kapsulas

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

CAMZYOS 15 mg cietās kapsulas

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukas tinte

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Šellaka (E904)
Propilēnglikols (E1520)
Koncentrēts amonjaka šķīdums (E527)
Kālija hidroksīds (E525)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda (PVH) / polihlortrifluoretilēna (PHTFE) / alumīnija folijas blisteris ar 14 cietajām kapsulām.

Iepakojumā 14, 28 vai 98 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/23/1716/001-012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 26. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt pielikumu I: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms CAMZYOS tirdzniecības sākšanas katrā dalībvalstī ražošanas apliecības īpašniekam jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā komunikācijas vidi, izplatīšanas veidiem un visiem citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir apmācīt veselības aprūpes speciālistus un pacientus par svarīgiem riskiem, kuri saistīti ar CAMZYOS lietošanu.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāpārlicinās, ka katrā dalībvalstī, kurā CAMZYOS tiek izplatīts, visiem CAMZYOS ordinējošiem veselības aprūpes speciālistiem ir pieejami vai tiek izsniegti veselības aprūpes speciālista informatīvie materiāli:

- informācija, kur atrast jaunāko zāļu aprakstu (ZA);
- veselības aprūpes speciālista kontrolsaraksts;

- pacienta rokasgrāmata;
- pacienta kartīte.

Veselības aprūpes speciālista kontrolsarakstā būs ietverta šāda informācija:

Pirms zāļu lietošanas sākuma

Pacientēm ar reproduktīvo potenciālu

- Jāapstiprina negatīvs grūtniecības tests.
- Jāinformē par embriofetālās toksicitātes risku, kas saistīts ar CAMZYOS lietošanu.
- Jāinformē par nepieciešamību nepieļaut grūtniecības iestāšanos un izmantot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas ar CAMZYOS laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
- Pacientes ir jāinformē, ka grūtniecības iestāšanās gadījumā vai aizdomu gadījumā par grūtniecības iestāšanos nekavējoties ir jāsaazinās ar Jums vai citu Jūsu veselības aprūpes komandas biedru.

Visiem pacientiem

- Pirms ārstēšanas sākšanas ir jāveic ehokardiogrāfijas izmeklējums un jāpārlicinās, ka pacienta sirds kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) ir $\geq 55\%$.
- Pacienti jānosaka CYP2C19 fenotips, lai noteiktu atbilstošo CAMZYOS devu.
- Jānovērtē iespējamā mijiedarbība ar CAMZYOS un jebkādam zālēm (tai skaitā receptu un bezreceptu zālēm), augu izcelsmes uztura bagātinātājiem un greipfrūtu sulu. Sīkāk norādījumi par devas pielāgošanu/kontrindikācijām lietojot vienlaicīgi ar citām zālēm, atbilstoši pacienta CYP2C19 fenotipa statusam ir iekļauti zāļu aprakstā (4. punkta 1. un 2. tabula).
- Jāinformē pacients par sirds mazspējas risku, kas saistīts ar CAMZYOS, un to, ka viņam ir jākonsultējas ar veselības aprūpes speciālistu vai nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība, ja pastiprinās, ir pastāvīgs vai pirmo reizi rodas elpas trūkums, sāpes krūškurvī, nespēks, sirdsklauves vai kāju pietūkums.
- Jāinformē pacients par iespējamo mijiedarbību risku, kas saistīts ar CAMZYOS, un ka nedrīkst sākt vai pārtraukt lietot jebkādas zāles vai mainīt jebkuru zāļu devu, iepriekš nekonsultējoties ar Jums.
- Pacientam ir jāizsniedz pacienta rokasgrāmata un rokasgrāmatā jāizceļ pacienta kartīte.

Terapijas laikā katrā vizītē klīnikā (kā norādīts zāļu aprakstā).

Pacientēm ar reproduktīvo potenciālu

- Pacientēm jāatgādina par embriofetālās toksicitātes risku saistībā ar CAMZYOS lietošanu.
- Jākonsultē par nepieciešamību nepieļaut grūtniecības iestāšanos un par efektīvas kontracepcijas izmantošanas nepieciešamību ārstēšanās laikā un 6 mēnešus pēc tās pārtraukšanas.
- Terapijas laikā ir periodiski jāpārbauda grūtniecības statuss.
- Pacientēm jānorāda, ka grūtniecības iestāšanās gadījumā vai aizdomu gadījumā par grūtniecības iestāšanos nekavējoties ir jāsaazinās ar Jums vai citu veselības aprūpes darbinieku.

Visiem pacientiem

- Veicot ehokardiogrāfijas izmeklējumu, jāpārbauda, vai KKIF ir $\geq 50\%$. Ja kādā no vizītēm KKIF ir $< 50\%$, zāļu lietošana ir jāpārtrauc uz vismaz 4 nedēļām un līdz brīdim, kad KKIF ir $\geq 50\%$.
- Jānovērtē KKIT gradients pēc Valsalvas manevra un jāpielāgo deva saskaņā ar zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā sniegtajiem norādījumiem.
- Saskaņā ar zāļu apraksta 4.2. un 4.4. apakšpunktā sniegtajiem norādījumiem, jānovērtē, vai pacientam nav sirds mazspējas pazīmju, simptomu un klīnisko izpausmju.
- Jāvērtē, vai nav blakusslimību, piemēram, infekcijas vai aritmijas (piemēram, priekškambaru mirdzēšanas vai citas nekontrolētas tahiaritmijas).
- Iespējamā zāļu mijiedarbība ar CAMZYOS jānovērtē tām zālēm (tai skaitā receptu un bezreceptu zālēm), augu izcelsmes uztura bagātinātājiem un greipfrūtu sulai, kuras pacients ir tikko sācis lietot, kurām ir mainīta deva vai kuras pacients plāno lietot turpmāk. Sīkāk norādījumi par devas pielāgošanu/kontrindikācijām lietojot vienlaicīgi ar citām zālēm, atbilstoši pacienta CYP2C19 fenotipa statusam ir iekļauti zāļu aprakstā (4. punkta 1. un 2. tabula).
- Pacientam ir jāatgādina par riskiem, kas saistīti ar CAMZYOS, un to, ka viņam ir jākonsultējas ar veselības aprūpes speciālistu vai nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība, ja pastiprinās, ir

pastāvīgs vai pirmo reizi rodas elpas trūkums, sāpes krūškurvī, nespēks, sirdsklauves vai kāju pietūkums;

- Jāinformē pacients par iespējamo mijiedarbību risku, kas saistīts ar CAMZYOS;
- Jāinformē pacients par pasākumiem, kuri jāveic pārdozēšanas un izlaistas vai vēlāk lietotas devas gadījumā.
- Pacientam ir jāizsniedz pacienta rokasgrāmata un pacienta kartīte, ja nepieciešams.

Pēc zāļu lietošanas beigām

Pacientēm ar reproduktīvo potenciālu

- Jāinformē pacientes par nepieciešamību nepieļaut grūtniecības iestāšanos un izmantot efektīvu kontracepcijas metodi 6 mēnešus pēc CAMZYOS lietošanas pārtraukšanas.

Pacienta kartīte saturēs šādas galvenās ziņas:

- Norādījumi pacientam. Ņemiet vienmēr šo kartīti sev līdzi. Pastāstiet visiem veselības aprūpes speciālistiem, pie kuriem vērsaties, ka lietojat CAMZYOS.
- CAMZYOS ir indicēts simptomātiskas obstruktīvas hipertrofiskas kardiomiopātijas ārstēšanai. Sīkāku informāciju skatiet pacienta rokasgrāmatā un lietošanas instrukcijā vai jautājiet < ievietot lokālo BMS kontaktpersonu>.

Drošuma informācija pacientēm ar reproduktīvo potenciālu (vispirms uz kartītes parādās):

- Lietojot grūtniecības laikā, CAMZYOS var kaitēt nedzimušam bērnam.
- CAMZYOS nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vai sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, un neizmantojat efektīvu kontracepcijas metodi.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode.
- Ja plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.
- Ja Jums ir aizdomas, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai tā ir iestājusies, Jums nekavējoties ir jāinformē ārsts, kas Jums izrakstīja šīs zāles, vai ārstējošais ārsts.

Drošuma informācija visiem pacientiem:

- Nekavējoties pastāstiet ārstam, kurš Jums izrakstīja šīs zāles, vai ārstējošajam ārstam vai meklējiet citu medicīnisko palīdzību, ja Jums ir jauni sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, tai skaitā elpas trūkums, sāpes krūškurvī, nespēks, ļoti ātra sirdsdarbība (sirdsklauves) vai kāju pietūkums.
- Pastāstiet ārstam, kurš Jums izrakstīja šīs zāles, vai ārstējošajam ārstam par jebkādam jaunām vai jau esošām slimībām.
- Pastāstiet ārstam, kurš Jums izrakstīja šīs zāles, ārstējošajam ārstam vai farmaceitam par Jūsu ārstēšanos ar CAMZYOS, pirms sākat lietot jebkādas jaunas zāles (tai skaitā receptu un bezreceptu zāles) vai augu izcelsmes uztura bagātinātājus, jo daži no tiem var palielināt CAMZYOS daudzumu Jūsu organismā un blakusparādību iespējamību (dažas no kurām var būt smagas). Pirms jebkuru lietoto zāļu vai augu izcelsmes uztura bagātinātāju lietošanas pārtraukšanas vai devas maiņas vispirms konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, jo citas zāles var ietekmēt to, kā CAMZYOS iedarbojas.

Lūdzu, aizpildiet šo sadaļu vai lūdziet to aizpildīt ārstam, kurš Jums izraksta CAMZYOS.

Pacienta vārds, uzvārds:

Ārsta, kurš izraksta zāles, vārds, uzvārds:

Ārsta prakses tālruņa numurs:

Tālruņa numurs pēc darba laika:

Slimnīcas nosaukums (attiecīgajā situācijā):

Pacienta rokasgrāmata saturēs tālāk norādītās galvenās ziņas.

Pirmā minēta informācija par embriofetālās toksicitātes risku noplēšamas lapas veidā.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas ar CAMZYOS sākšanas, lūdzu, pārskatiet tālāk sniegto informāciju un saglabājiet šo lapu turpmākām uzziņām.

- CAMZYOS nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vai sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, un neizmantojat efektīvu kontracepcijas metodi (pretapaugļošanās līdzekli), jo CAMZYOS var radīt kaitējumu nedzimušam bērnam.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība, pirms CAMZYOS lietošanas sākšanas Jums būs nepieciešams apstiprināts negatīvs grūtniecības testa rezultāts.
- Ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās CAMZYOS devas Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Jums jāpārrunā ar ārstu tas, kura(-as) kontracepcijas metode(-es) ir Jums vispiemērotākā(-ās).
- Ja plānojat grūtniecību, konsultējieties ar savu ārstu.
- Ja CAMZYOS lietošanas laikā Jums ir aizdomas, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai tā ir iestājusies, nekavējoties informējiet par to ārstu, kas ir izrakstījis šīs zāles, vai ārstējošo ārstu. Ārsts, kurš Jums izrakstījis šīs zāles vai ārstējošais ārsts pārrunās ar Jums ārstēšanās iespējas.

Nākamajās lapās

- Vienmēr ņemiet sev līdzi pacienta kartīti un pastāstiet visiem veselības aprūpes speciālistiem, pie kuriem vērsaties, ka lietojat CAMZYOS.
- Īss ehokardiogrāfijas izmeklējuma apraksts un informācija par to, kāpēc tas ir svarīgs.
- CAMZYOS un sirds mazspēja
 - Ar sistolisko disfunkciju saistīta sirds mazspēja ir nopietna un dažreiz letāla slimība.
 - Nekavējoties pastāstiet ārstam, kurš Jums izrakstīja šīs zāles, vai ārstējošajam ārstam vai meklējiet citu medicīnisko palīdzību, ja Jums ir jauni sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, tai skaitā elpas trūkums, sāpes krūškurvī, nespēks, ļoti ātra sirdsdarbība (sirdsklauves) vai kāju pietūkums.
 - Pastāstiet ārstam, kurš Jums izrakstīja šīs zāles, vai ārstējošajam ārstam par jebkādam jaunām vai jau esošām slimībām, kas Jums radušās pirms ārstēšanas ar CAMZYOS vai tās laikā.
- CAMZYOS un mijiedarbība
 - Dažas zāles, tai skaitā bezrecepšu zāles, un daži augu izcelsmes uztura bagātinātāji, var ietekmēt CAMZYOS daudzumu Jūsu organismā un var palielināt Jums blakusparādību (dažas no kurām var būt smagas) iespējamību.
 - Pastāstiet ārstam, kurš izrakstīja Jums šīs zāles, vai ārstējošajam ārstam vai farmaceitam par visām recepšu un bezrecepšu zālēm, kā arī augu izcelsmes uztura bagātinātājiem, kurus lietojat, arī tad, ja nelietojat tos katru dienu.
 - Pirms sākat vai pārtraucat lietot jebkuras zāles vai augu izcelsmes uztura bagātinātājus vai maināt to devu, konsultējieties ar ārstu, kurš izrakstīja Jums šīs zāles, ārstējošo ārstu vai farmaceitu.
 - 1. tabulā ir sniegti piemēri dažiem līdzekļiem, kuri var ietekmēt CAMZYOS līmeni organismā. Lūdzu, ņemiet vērā, ka šie piemēri ir sniegti informatīvā nolūkā, un tas nav uzskatāms par vispusīgu visu to iespējamo zāļu sarakstu, kuras var atbilst šai kategorijai. Nav ieteicams ar pārtraukumiem lietot produktus, kuri var ietekmēt CAMZYOS līmeni organismā, piemēram, recepšu un bezrecepšu zāles, augu izcelsmes uztura bagātinātājus un greipfrūtu sulu.
 - 1. tabulā minētie līdzekļi “Tādu līdzekļu saraksts, kas var ietekmēt CAMZYOS”;
 - omeprazols, esomeprazols;
 - verapamils, diltiazems;
 - klaritromicīns, rifampicīns;
 - flukonazols, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols;
 - fluoksetīns, fluvoksamīns;
 - ritonavīrs, kobicistats;
 - greipfrūtu sula.

- Kad man ir jāmeklē medicīniska palīdzība?
 - Pastāstiet visiem veselības aprūpes speciālistiem, pie kuriem vērsaties, ja CAMZYOS lietošanas laikā Jums rodas jebkādas blakusparādības, arī tādas, kuras nav norādītas šajā pacienta rokasgrāmatā.
 - Nekavējoties pastāstiet ārstam, kurš Jums izrakstīja šīs zāles, vai ārstējošajam ārstam vai meklējiet citu medicīnisko palīdzību, ja Jums ir jauni sirds mazspējas simptomi vai tie pastiprinās, tai skaitā elpas trūkums, sāpes krūškurvī, nespēks, ļoti ātra sirdsdarbība (sirdsklauves) vai kāju pietūkums.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CAMZYOS 2,5 mg cietās kapsulas
mavacamtenum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 2,5 mg mavakamtēna (*mavacamtenum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

14 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas
98 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietojiet vienu kapsulu izrakstītajai devai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/23/1716/001 (iepakojums ar 14 cietajām kapsulām)
EU/1/23/1716/002 (iepakojums ar 28 cietajām kapsulām)
EU/1/23/1716/009 (iepakojums ar 98 cietajām kapsulām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CAMZYOS 2,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CAMZYOS 2,5 mg cietās kapsulas
mavacamtenum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CAMZYOS 5 mg cietās kapsulas
mavacamtenum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 5 mg mavakamtēna (*mavacamtenum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

14 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas
98 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietojiet vienu kapsulu izrakstītajai devai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/23/1716/003 (iepakojums ar 14 cietajām kapsulām)
EU/1/23/1716/004 (iepakojums ar 28 cietajām kapsulām)
EU/1/23/1716/010 (iepakojums ar 98 cietajām kapsulām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CAMZYOS 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CAMZYOS 5 mg cietās kapsulas
mavacamtenum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CAMZYOS 10 mg cietās kapsulas
mavacamtenum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 10 mg mavakamtēna (*mavacamtenum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

14 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas
98 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietojiet vienu kapsulu izrakstītajai devai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/23/1716/005 (iepakojums ar 14 cietajām kapsulām)
EU/1/23/1716/006 (iepakojums ar 28 cietajām kapsulām)
EU/1/23/1716/011 (iepakojums ar 98 cietajām kapsulām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CAMZYOS 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CAMZYOS 10 mg cietās kapsulas
mavacamtenum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CAMZYOS 15 mg cietās kapsulas
mavacamtenum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 15 mg mavakamtēna (*mavacamtenum*).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

14 cietās kapsulas
28 cietās kapsulas
98 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietojiet vienu kapsulu izrakstītajai devai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/23/1716/007 (iepakojums ar 14 cietajām kapsulām)
EU/1/23/1716/008 (iepakojums ar 28 cietajām kapsulām)
EU/1/23/1716/012 (iepakojums ar 98 cietajām kapsulām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CAMZYOS 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CAMZYOS 15 mg cietās kapsulas
mavacamtenum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

CAMZYOS 2,5 mg cietās kapsulas

CAMZYOS 5 mg cietās kapsulas

CAMZYOS 10 mg cietās kapsulas

CAMZYOS 15 mg cietās kapsulas

mavakamtēns (*mavacamtenum*)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts izsniegs Jums pacienta kartīti un pacienta rokasgrāmatu. Izlasiet to rūpīgi un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Apmeklējuma vai hospitalizācijas laikā vienmēr uzrādiet ārstējošajam ārstam, farmaceitam vai medmāsai pacienta kartīti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir CAMZYOS un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CAMZYOS lietošanas
3. Kā lietot CAMZYOS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CAMZYOS
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir CAMZYOS un kādam nolūkam to lieto

Kas ir CAMZYOS

CAMZYOS aktīvā viela ir mavakamtēns (*mavacamtenum*). Mavakamtēns ir atgriezenisks sirds miozīna inhibitors, kas nozīmē, ka tas izmaina muskuļu olbaltumvielas miozīna darbību sirds muskuļa šūnās.

Kādam nolūkam CAMZYOS lieto

CAMZYOS lieto sirds slimības, kuru sauc par obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju (oHKMP), ārstēšanai pieaugušajiem.

Par obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju

Hipertrofiska kardiomiopātija (HKMP) ir stāvoklis, kura gadījumā sirds kreisā kambara (ventrikula) sienas saraujas spēcīgāk un kļūst biezākas nekā normāli. Sienām sabiezējot arvien vairāk, tās var nobloķēt (nosprostot) asins izplūšanu no sirds un izraisīt sirds muskuļa elastības zudumu. Šis nosprostojums apgrūtina asins ieplūdi sirdī un izplūdi no tās, kā arī asiņu sūkņēšanu organismā katra sirds sitienu laikā. Šo slimību sauc par obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju (oHKMP). oHKMP simptomi ir sāpes krūškurvī un elpas trūkums (īpaši fiziskas slodzes laikā), nogurums, sirds ritma traucējumi, reibonis, ģībšanas sajūta, ģībonis (sinkope), kā arī potīšu, pēdu, kāju, vēdera un/vai kakla vēnu pietūkums.

Kā CAMZYOS darbojas

CAMZYOS samazina pārmērīgu sirds saraušanos un nosprostojumu asiņu plūsmā uz ķermeni. Tādēļ tas var mazināt simptomus un palielināt Jūsu spēju būt aktīvam.

2. Kas Jums jāzina pirms CAMZYOS lietošanas

Nelietojiet CAMZYOS šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret mavakamtēnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat grūtniece vai sieviete, kurai var iestāties grūtniecība un kura nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus;
- ja lietojat zāles, kas var paaugstināt CAMZYOS līmeni asinīs, piemēram,
 - iekšķīgi lietojamas zāles, lai ārstētu sēnīšu infekcijas, piemēram, itrakonazolu, ketakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu;
 - noteiktas zāles, lai ārstētu bakteriālas infekcijas, piemēram, antibakteriālo līdzekli klaritromicīnu;
 - noteiktas zāles, lai ārstētu HIV infekciju, piemēram, kobicistatu, ritonavīru;
 - noteiktas zāles, lai ārstētu vēzi, piemēram, certinību, idelalisību, tukatinību.

Jautājiet ārstam, vai šo zāļu lietošanas laikā Jūs drīkstat lietot mavakamtēnu. Skatīt sadaļu "Citas zāles un CAMZYOS".

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Regulāri izmeklējumi

Pirms pirmās devas lietošanas un ārstēšanas ar CAMZYOS Jūsu ārsts novērtēs, kā darbojas Jūsu sirds (sirdsdarbību), veicot ehokardiogrammas izmeklējumu (izmeklēšana ar ultraskaņu, kurā iegūst sirds attēlus). Tā kā Jūsu ārstam ir jāpārbauda CAMZYOS iedarbība uz Jūsu sirdsdarbību, ir ļoti svarīgi ievērot šo ehokardiogrāfijas izmeklējumu veikšanas grafiku. Lai uzlabotu Jūsu atbildes reakciju vai samazinātu blakusparādības, var būt nepieciešama Jūsu devas pielāgošana.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas ar CAMZYOS sākšanas ārsts Jums var nozīmēt grūtniecības testu.

Ārsts var veikt pārbaudi, lai noskaidrotu, kā šīs zāles organismā tiek sadalītas (metabolizētas), jo šo informāciju var izmantot, lai pielāgotu ārstēšanu ar CAMZYOS (skatīt 3. punktu).

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam

- **ja CAMZYOS lietošanas laikā Jums parādās kāds no šādiem simptomiem:**
 - pirmreizējs elpas trūkums vai esoša elpas trūkuma pastiprināšanās,
 - sāpes krūškurvī,
 - nogurums,
 - sirdsklauves (spēcīga ātras vai neritmiskas sirdsdarbības sajūta) vai
 - kāju pietūkums.

Šīs pazīmes un simptomi var liecināt par sistolisku disfunkciju, proti, stāvokli, kad sirds nespēj pārsūknēt asinis ar pietiekamu spēku un kas var apdraudēt dzīvību un izraisīt sirds mazspēju;

- **ja Jums rodas** nopietna infekcija vai neregulāra sirdsdarbība (aritmija), jo tas var paaugstināt sirds mazspējas risku.

Atkarībā no Jūsu pašsajūtas ārstam, iespējams, būs jāveic sirdsdarbības papildu izmeklējumi, jāpārtrauc zāļu lietošana vai jāmaina zāļu deva.

Sievietes, kurām var iestāties grūtniecība

Lietojot grūtniecības laikā, CAMZYOS var radīt kaitējumu nedzimušajam bērnam. Pirms ārstēšanas ar CAMZYOS sākšanas ārsts izskaidros Jums risku un lūgs Jums veikt grūtniecības testu, lai pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Ārsts izsniegs Jums kartīti, kurā ir izskaidrots, kāpēc CAMZYOS lietošanas laikā nedrīkst iestāties grūtniecība. Tajā ir arī izskaidrots, kas Jums ir jā dara, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos, kamēr lietojat CAMZYOS. Ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jums ir jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi (skatīt sadaļu "Grūtniecība un barošana ar krūti").

Ja CAMZYOS lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Ārsts pārtrauks ārstēšanu (skatīt sadaļu “Ja pārtraucat lietot CAMZYOS” 3. punktā).

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni (līdz 18 gadu vecumam), jo CAMZYOS efektivitāte un lietošanas drošums bērniem un pusaudžiem nav pētīts.

Citas zāles un CAMZYOS

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir nepieciešams, jo dažas zāles var ietekmēt to, kā CAMZYOS iedarbojas.

Dažas zāles var palielināt CAMZYOS daudzumu organismā un palielināt blakusparādību rašanās iespēju; šīs blakusparādības var būt smagas. Citas zāles var samazināt CAMZYOS daudzumu organismā un var samazināt tā labvēlīgo ietekmi.

Tādēļ pirms CAMZYOS lietošanas sākuma pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis kādas no šādām zālēm vai mainījis to devu:

- dažas zāles, kas samazina skābes daudzumu kuņģī (cimetidīnu, omeprazolu, esomeprazolu, pantoprazolu);
- antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, klaritromicīnu, eritromicīnu);
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, itrakonazolu, flukonazolu, ketokonazolu, posakonazolu vai vorikonazolu);
- zāles depresijas ārstēšanai (piemēram, fluoksetīnu, fluvoksamīnu, citalopramu);
- zāles HIV infekcijas ārstēšanai (piemēram, ritonavīru, kobicistatu, efavirenzu);
- rifampicīnu (antibiotisku līdzekli bakteriālu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- apalutamīdu, enzalutamīdu, mitotānu, ceritinību, idelalisību, ribociklibu, tukatinību (zāles noteikta veida vēža ārstēšanai);
- zāles pret krampjiem (lēkmēm) vai epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīnu vai fenitoīnu, fenibrabitālu, primidonu);
- asinszāli (augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai);
- zāles, kas ietekmē sirdi (piemēram, bēta blokatorus vai kalcija kanālu blokatorus, piemēram, verapamilu un diltiazemu);
- zāles, kas palielina sirds izturību pret patoloģisku darbību (piemēram, nātrija kanālu blokatorus, piemēram, dizopiramīdu);
- tiklopidīnu (zāles, kas novērš sirdslēkmi un insultu);
- letermovīru (zāles citomegalovīrusa infekcijas ārstēšanai);
- noretindronu (zāles dažādu menstruālo traucējumu ārstēšanai);
- prednizonu (steroīds).

Ja Jūs lietojat vai esat lietojis kādas no minētajām zālēm vai mainījis to devu, ārstam Jūs ir pastiprināti jāuzrauga un, iespējams, var būt nepieciešama CAMZYOS devas maiņa vai jāapsver cita iespējamā ārstēšana.

Ja neesat pārliecināts, vai lietojat kādas no iepriekš nosauktajām zālēm, pirms CAMZYOS lietošanas jautājiet ārstam vai farmaceitam. Pirms zāļu lietošanas pārtraukšanas vai devas maiņas, kā arī jaunu zāļu lietošanas sākšanas gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet nevienas no iepriekš minētajām zālēm dažkārt vai laiku pa laikam (neregulāri), jo tās var ietekmēt CAMZYOS daudzumu organismā.

CAMZYOS kopā ar uzturu un dzērienu

CAMZYOS terapijas laikā ievērojiet piesardzību, dzerot greipfrūtu sulu, jo tā var mainīt CAMZYOS koncentrāciju organismā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Nelietojiet CAMZYOS grūtniecības laikā, 6 mēnešus pirms grūtniecības iestāšanās vai ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, un Jūs nelietojat efektīvus kontracepcijas līdzekļus. CAMZYOS var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārsts informēs par šo risku un pirms terapijas sākuma un terapijas laikā regulāri pārbaudīs, vai Jums nav iestājusies grūtniecība. Ārsts izsniegs Jums kartīti, kurā ir izskaidrots, kāpēc CAMZYOS lietošanas laikā nedrīkst iestāties grūtniecība. Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību CAMZYOS lietošanas laikā, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai CAMZYOS nonāk mātes pienā. CAMZYOS lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Mavakamtēnam var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja šo zāļu lietošanas laikā Jums rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekli vai velosipēdu un nelietojiet instrumentus vai mehānismus.

CAMZYOS satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot CAMZYOS

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Cik daudz lietot

Ieteicamā sākumdeva ir 2,5 mg vai 5 mg iekšķīgi vienu reizi dienā. Ārsts var veikt pārbaudi, lai noskaidrotu, kā šīs zāles organismā tiek sadalītas (metabolizētas). Pārbaudes rezultāts var palīdzēt vadīt Jūsu ārstēšanu ar CAMZYOS. Ārsts samazinātu sākumdevu, iespējams, nozīmēs arī tad, ja Jums ir aknu darbības traucējumi.

CAMZYOS lietošanas laikā ārsts pārbaudīs Jūsu sirdsdarbību, veicot ehokardiogrāfijas izmeklējumu, un atkarībā no rezultātiem viņš var mainīt zāļu lietošanu (palielināt devu, samazināt devu vai uz laiku pārtraukt zāļu lietošanu).

Ārsts pateiks, cik daudz CAMZYOS Jums ir jālieto.

Ārsts Jums nozīmēs vienu 2,5 mg, 5 mg, 10 mg vai 15 mg devu vienu reizi dienā. Maksimālā vienreizēja deva ir 15 mg vienu reizi dienā. Saskaņā ar ārsta nozīmēto devu Jums jālieto tikai viena kapsula katru dienu, lai nodrošinātu, ka Jūs saņemat pareizu CAMZYOS daudzumu.

Vienmēr lietojiet CAMZYOS tā, kā nozīmējis ārsts.

Pirmais ehokardiogrāfijas izmeklējums tiks veikts pirms ārstēšanas sākšanas un pēc tam vēlreiz 4., 8. un 12. nedēļas novērošanas vizītēs, lai noteiktu Jūsu atbildes reakciju uz CAMZYOS.

Ehokardiogrāfijas izmeklējumi regulāri tiks veikti ik pēc 12 nedēļām. Ja ārsts kādā brīdī mainīs Jums nepieciešamo CAMZYOS devu, pēc 4 nedēļām tiks veikts ehokardiogrāfijas izmeklējums, lai pārlicinātos, ka šai devai ir labāka ietekme.

Šo zāļu lietošana

- Norijiet kapsulu veselu, uzderot glāzi ūdens, katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.
- Zāles var lietot neatkarīgi no maltītes.

Ja esat lietojis CAMZYOS vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu, nekā nepieciešams, sazinieties ar ārstu, bet tad, ja esat lietojis devu, kas 3–5 reizes pārsniedz ieteicamo devu, nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Ja iespējams, paņemiet līdzīgu zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot CAMZYOS

Ja esat aizmirsis lietot CAMZYOS parastajā laikā, lietojiet devu tajā pašā dienā, tiklīdz par to atceraties, bet nākamo devu lietojiet parastajā laikā nākamajā dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto kapsulu.

Ja pārtraucat lietot CAMZYOS

Nepārtrauciet lietot CAMZYOS, ja vien to nav norādījis ārsts. Ja vēlaties pārtraukt lietot CAMZYOS, informējiet par to ārstu, lai pārrunātu ar viņu, kā to labāk darīt.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Būtiskas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja CAMZYOS lietošanas laikā Jums parādās kāds no šiem simptomiem:

- pirmreizējs elpas trūkums vai esoša elpas trūkuma pastiprināšanās, sāpes krūškurvī, nogurums, sirdsklauves (spēcīga sirdsdarbība, kas var būt ātra un neritmiska) vai kāju pietūkums. Šīs pazīmes un simptomi var liecināt par sistolisku disfunkciju (stāvokli, kura gadījumā sirds nespēj pārsūknēt asinis ar pietiekamu spēku), kuras rezultātā var rasties sirds mazspēja un kas var apdraudēt dzīvību. (*Biežas blakusparādības*)

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reibonis;
- apgrūtināta elpošana.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ģībšana).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt CAMZYOS

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko CAMZYOS satur

- Aktīvā viela ir mavakamtēns. Katra cietā kapsula satur 2,5 mg, 5 mg, 10 mg vai 15 mg mavakamtēna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - kapsulas saturs: koloidālais hidratēts silīcija dioksīds, mannitols (E421), hipromeloze (E464), kroskarmelozes nātrija sāls (E468, skatīt 2. punktu “CAMZYOS satur nātriju”), magnija stearāts;
 - kapsulas apvalks:
 - CAMZYOS 2,5 mg cietās kapsulas*
želatīns, titāna dioksīds (E171), melnais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172)
 - CAMZYOS 5 mg cietās kapsulas*
želatīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
 - CAMZYOS 10 mg cietās kapsulas*
želatīns, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172)
 - CAMZYOS 15 mg cietās kapsulas*
želatīns, titāna dioksīds (E171), melnais dzelzs oksīds (E172)
 - apdrukas tinte: melnais dzelzs oksīds (E172), šellaka (E904), propilēnglikols (E1520), koncentrēts amonjaka šķīdums (E527), kālija hidroksīds (E525).

CAMZYOS ārējais izskats un iepakojums

- CAMZYOS 2,5 mg apmēram 18,0 mm garām cietajām kapsulām (kapsulām) ir gaiši violets, necaurspīdīgs vāciņš un balts, necaurspīdīgs korpuss ar melnu uzdruku “2.5 mg” uz vāciņa un “Mava” uz korpusa.
- CAMZYOS 5 mg apmēram 18,0 mm garām cietajām kapsulām (kapsulām) ir dzeltens, necaurspīdīgs vāciņš un balts, necaurspīdīgs korpuss ar melnu uzdruku “5 mg” uz vāciņa un “Mava” uz korpusa.
- CAMZYOS 10 mg apmēram 18,0 mm garām cietajām kapsulām (kapsulām) ir rozā, necaurspīdīgs vāciņš un balts, necaurspīdīgs korpuss ar melnu uzdruku “10 mg” uz vāciņa un “Mava” uz korpusa.
- CAMZYOS 15 mg apmēram 18,0 mm garām cietajām kapsulām (kapsulām) ir pelēks, necaurspīdīgs vāciņš un balts, necaurspīdīgs korpuss ar melnu uzdruku “15 mg” uz vāciņa un “Mava” uz korpusa.

Cietās kapsulas ir iepakotas alumīnija folijas blisteros pa 14 kapsulām.

Katrā iepakojumā ir 14, 28 vai 98 cietās kapsulas. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>