

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

CAMZYOS 2,5 mg harde kapsler
CAMZYOS 5 mg harde kapsler
CAMZYOS 10 mg harde kapsler
CAMZYOS 15 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

CAMZYOS 2,5 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 2,5 mg mavakamten (mavacamten).

CAMZYOS 5 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 5 mg mavakamten (mavacamten).

CAMZYOS 10 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 10 mg mavakamten (mavacamten).

CAMZYOS 15 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 15 mg mavakamten (mavacamten).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel)

CAMZYOS 2,5 mg harde kapsler

Lys lilla ugjennomsiktig topp merket med «2.5 mg» i svart, og hvit ugjennomsiktig hoveddel merket med «Mava» i svart, begge i radial retning. Kapselstørrelse på cirka 18,0 mm i lengde.

CAMZYOS 5 mg harde kapsler

Gul ugjennomsiktig topp merket med «5 mg» i svart, og hvit ugjennomsiktig hoveddel merket med «Mava» i svart, begge i radial retning. Kapselstørrelse på cirka 18,0 mm i lengde.

CAMZYOS 10 mg harde kapsler

Rosa ugjennomsiktig topp merket med «10 mg» i svart, og hvit ugjennomsiktig hoveddel merket med «Mava» i svart, begge i radial retning. Kapselstørrelse på cirka 18,0 mm i lengde.

CAMZYOS 15 mg harde kapsler

Grå ugjennomsiktig topp merket med «15 mg» i svart, og hvit ugjennomsiktig hoveddel merket med «Mava» i svart, begge i radial retning. Kapselstørrelse på cirka 18,0 mm i lengde.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

CAMZYOS er indisert for behandling av symptomatisk (New York Heart Association, NYHA, klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) hos voksne pasienter (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes opp under tilsyn av en lege med erfaring innen behandling av pasienter med kardiomyopati.

Før behandlingsstart skal pasientens venstre ventrikkels ejectivesjonsfraksjon (LVEF) undersøkes med ekkokardiografi (se pkt. 4.4). Behandling skal ikke startes dersom LVEF er < 55 %.

Før behandlingsstart må kvinner som kan bli gravide, ha en negativ graviditetstest (se pkt. 4.4 og 4.6).

Genotypen til pasienten skal bestemmes for cytokrom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) for å fastslå riktig dose av mavakamten. Pasienter med CYP2C19-fenotype med langsom omsetting, kan ha økt eksponering for mavakamten (opptil 3 ganger). Dette kan føre til økt risiko for systolisk dysfunksjon sammenlignet med normale omsettere (se pkt. 4.4 og 5.2). Dersom behandlingen påbegynnes før CYP2C19-fenotypen er fastslått, skal pasientene følge doseringsinstruksjonene for langsomme omsettere (se figur 1 og tabell 1) inntil CYP2C19-fenotypen er fastslått.

Dosering

Doseområdet er 2,5 mg til 15 mg (enten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 15 mg). Bioekvivalensen mellom styrkene er ikke bekreftet i en bioekvivalensstudie hos mennesker. Bruk av flere kapsler for å oppnå en forskrevet dose er derfor ikke tillatt, og én kapsel med egnet dosestyrke skal brukes.

CYP2C19-fenotype med langsom omsetting

Anbefalt startdose er 2,5 mg tatt oralt én gang daglig. Maksimal dose er 5 mg én gang daglig. Pasienten skal undersøkes for tidlig klinisk respons ved venstre ventrikkels utløpstrakt (LVOT)-gradient induisert av Valsalvas manøver, 4 og 8 uker etter oppstart av behandling (se figur 1).

CYP2C19-fenotype med intermediær, normal, rask og ultrarask omsetting

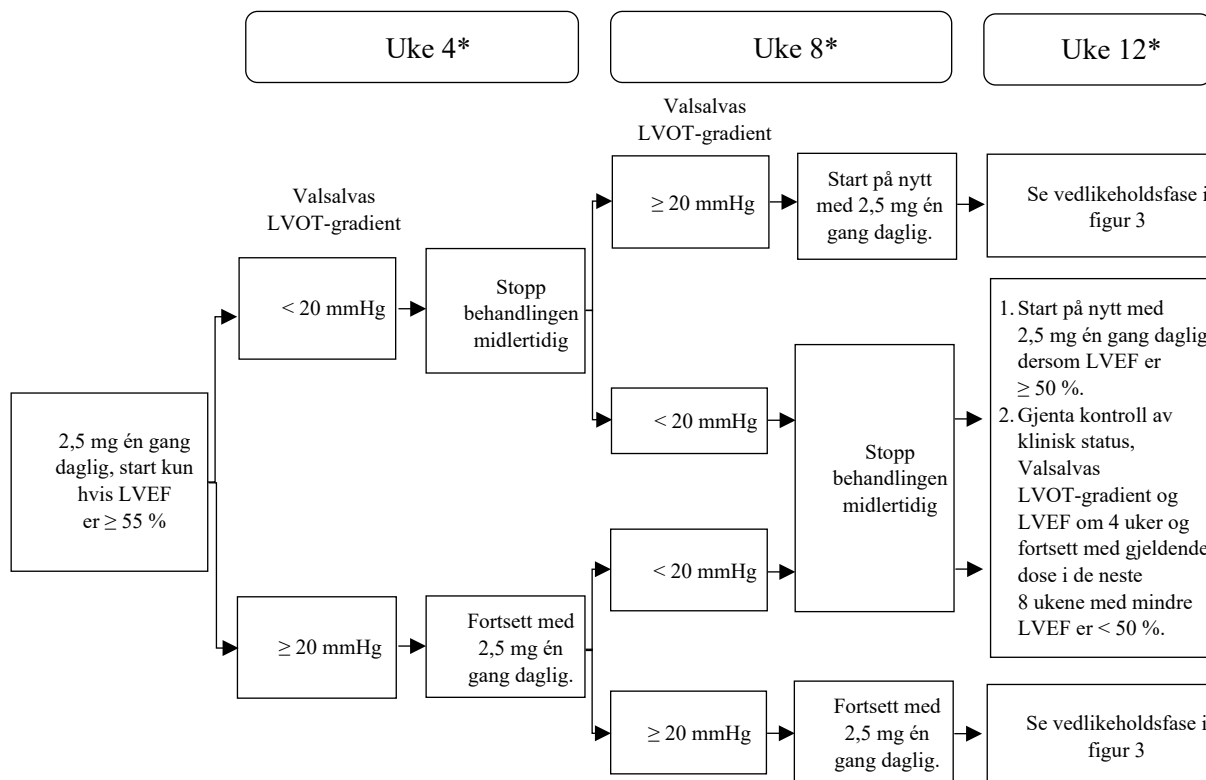
Anbefalt startdose er 5 mg tatt oralt én gang daglig. Maksimal dose er 15 mg én gang daglig. Pasienten skal vurderes for tidlig klinisk respons ved LVOT-gradient med Valsalvas manøver, 4 og 8 uker etter behandlingsstart (se figur 2).

Når en individualisert vedlikeholdsdose er oppnådd, skal pasienten undersøkes hver 12. uke (se figur 3). Dersom pasientens LVEF er < 50 %, ved en hvilken som helst kontroll, skal behandlingen stoppes i 4 uker og frem til LVEF går tilbake til ≥ 50 % (se figur 4).

Måling av LVEF anbefales og doseøkninger anbefales ikke før interkurrent sykdom er bedret hos pasienter som opplever en interkurrent sykdom, for eksempel alvorlig infeksjon eller arytmi (blant annet atrieflimmer eller annen ukontrollert takyarytmi), som kan svekke systolisk funksjon (se pkt. 4.4).

Seponering av behandlingen skal vurderes hos pasienter som ikke har vist noen respons (f.eks. ingen bedring i symptomer, livskvalitet, treningskapasitet, LVOT-gradient) etter 4-6 måneder på maksimal tolerert dose.

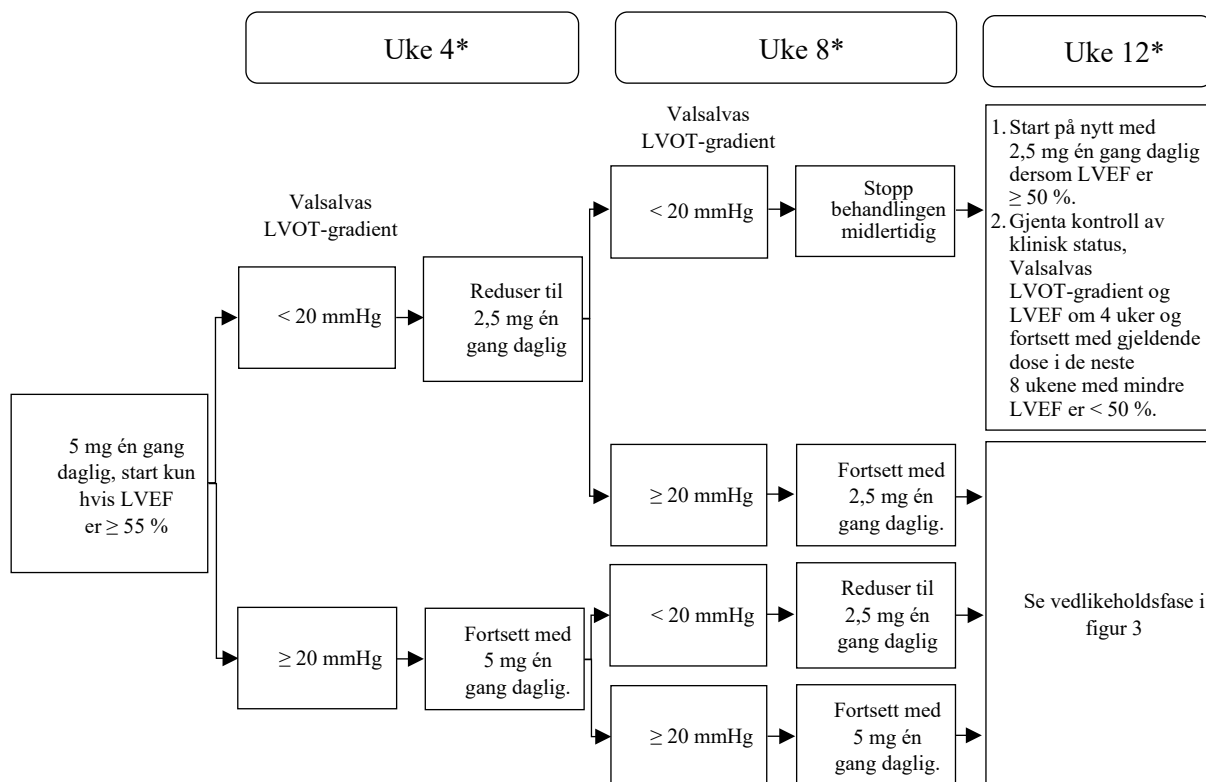
Figur 1: Oppstart av behandling for CYP2C19-fenotype med langsom omsetting



* Avbryt behandlingen dersom LVEF er $< 50\%$ ved en klinisk kontroll. Start behandlingen på nytt etter 4 uker dersom LVEF $\geq 50\%$ (se figur 4).

LVEF = venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon; LVOT = venstre ventrikkels utløpstrakt

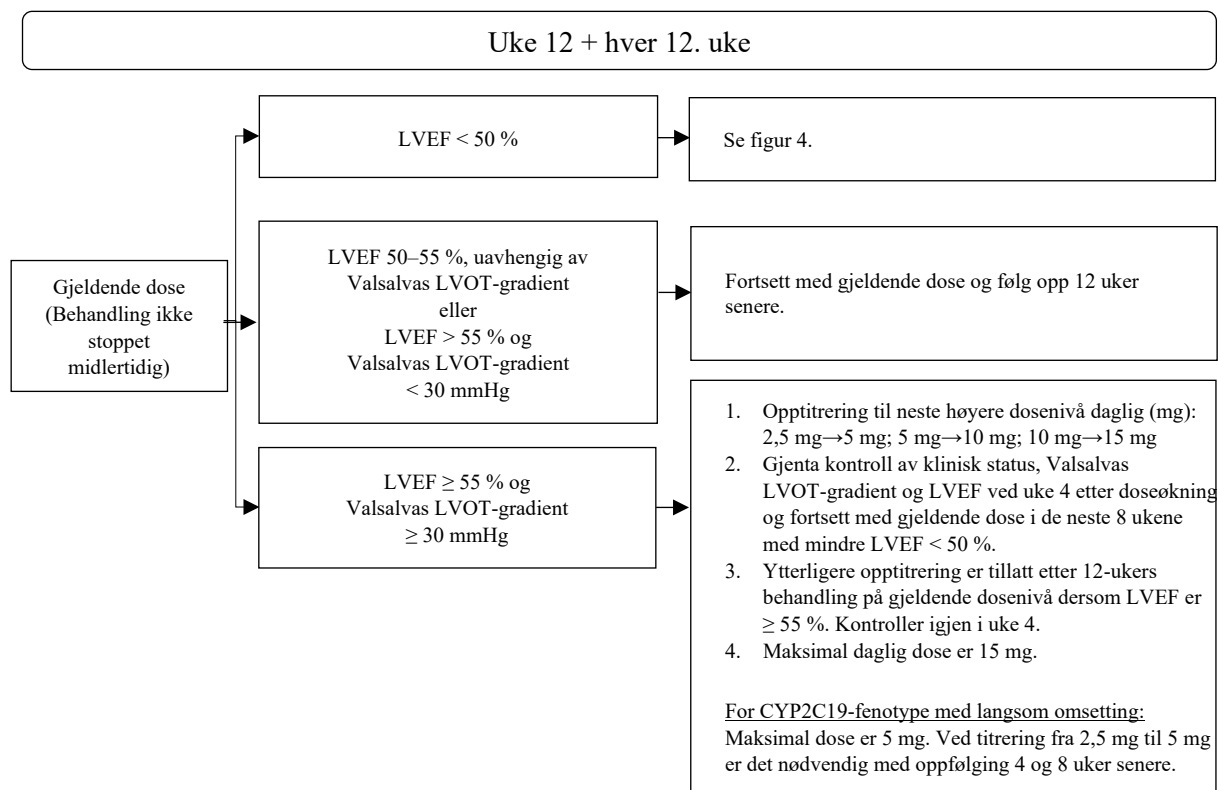
Figur 2: Oppstart av behandling for CYP2C19-fenotype med intermediær, normal, rask og ultrarask omsetting



* Avbryt behandlingen dersom LVEF er $< 50\%$ ved en klinisk kontroll. Start behandlingen på nytt etter 4 uker dersom LVEF $\geq 50\%$ (se figur 4).

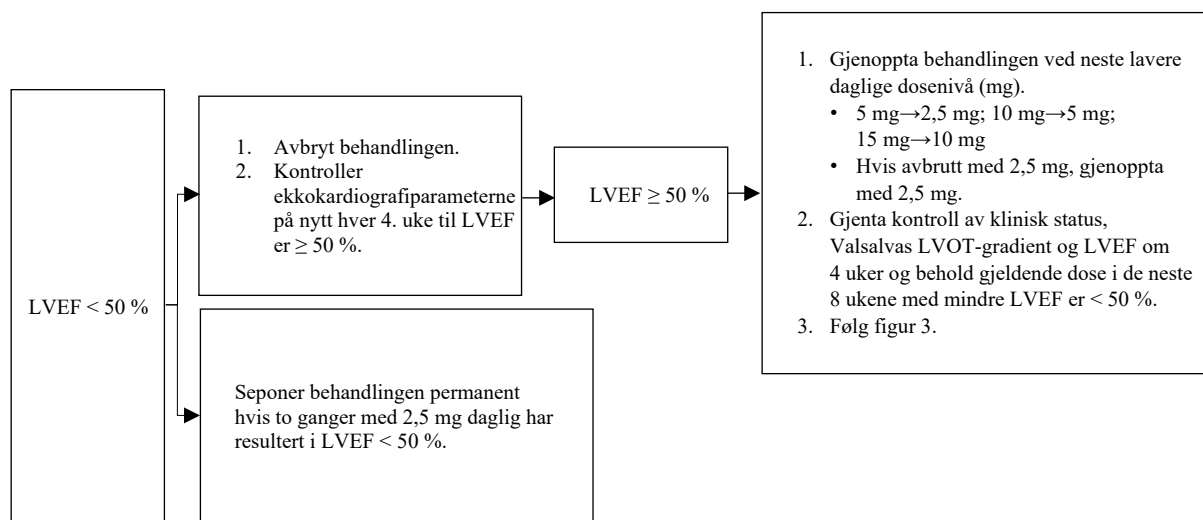
LVEF = venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon; LVOT = venstre ventrikkels utløpstrakt

Figur 3: Vedlikeholdsfase



LVEF = venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon; LVOT = venstre ventrikkels utløpstrakt

Figur 4: Behandlingsavbrudd ved enhver klinisk kontroll dersom LVEF er < 50 %



LVEF = venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon; LVOT = venstre ventrikkels utløpstrakt

Doseendring med legemidler som tas samtidig

Følg trinnene i tabell 1 for samtidig behandling med hemmere og induktorer av CYP2C19 eller CYP3A4 (se også pkt. 4.5).

Tabell 1: Doseendring av mavakamten med legemidler som tas samtidig

Samtidig legemiddel	CYP2C19-fenotype med langsom omsetting*	CYP2C19-fenotype med intermediær, normal, rask og ultrarask omsetting
Hemmere		
Kombinert bruk av en sterk CYP2C19-hemmer og en sterk CYP3A4-hemmer	Kontraindisert (se pkt. 4.3).	Kontraindisert (se pkt. 4.3).
Sterk CYP2C19-hemmer	Ingen dosejustering (se pkt. 4.5). Dersom CYP2C19-fenotype ennå ikke er fastslått: Ingen justering av startdosen på 2,5 mg er nødvendig. Dosen skal reduseres fra 5 mg til 2,5 mg, eller behandlingen skal stoppes midlertidig dersom dosen er 2,5 mg (se pkt. 4.5).	Start mavakamten ved en dose på 2,5 mg. Dosen skal reduseres fra 15 mg til 5 mg og fra 10 mg og 5 mg til 2,5 mg, eller behandlingen skal stoppes midlertidig dersom dosen er 2,5 mg (se pkt. 4.5).
Sterk CYP3A4-hemmer	Kontraindisert (se pkt. 4.3).	Ingen dosejustering (se pkt. 4.5).
Moderat CYP2C19-hemmer	Ingen dosejustering. Dersom CYP2C19-fenotype ennå ikke er fastslått: Ingen justering av startdosen på 2,5 mg er nødvendig. Dosen skal reduseres fra 5 mg til 2,5 mg, eller behandlingen skal stoppes midlertidig dersom dosen er 2,5 mg (se pkt. 4.5).	Ingen justering av startdosen på 5 mg er nødvendig. Dosen skal reduseres med ett dosenivå, eller behandlingen skal stoppes midlertidig dersom dosen er 2,5 mg (se pkt. 4.5).
Moderat eller svak CYP3A4-hemmer	Ingen justering av startdosen på 2,5 mg er nødvendig. Dersom pasienter får en mavakamten-dose på 5 mg, skal dosen deres reduseres til 2,5 mg (se pkt. 4.5).	Ingen dosejustering (se pkt. 4.5).
Induktorer		
Seponering eller reduksjon av dosen av sterk CYP2C19-induktor og sterk CYP3A4-induktor	Dosen skal reduseres fra 5 mg til 2,5 mg, eller behandlingen skal stoppes midlertidig dersom dosen er 2,5 mg (se pkt. 4.5).	Dosen skal reduseres med ett dosenivå ved doser på 5 mg eller høyere ved seponering eller reduksjon av dosen av sterke induktorer ved behandling med mavakamten (se pkt. 4.5). Ingen dosejustering ved doser på 2,5 mg.
Seponering eller reduksjon av dosen med moderat eller svak CYP3A4-induktor	Reduser mavakamten-dosen til 2,5 mg, eller stopp behandlingen midlertidig dersom dosen er 2,5 mg (se pkt. 4.5).	Ingen dosejustering (se pkt. 4.5).

* inkluderer pasienter som ennå ikke har fastslått CYP2C19-fenotype.

Glemte eller forsinkede doser

Dersom en dose glemmes, skal den tas så snart som mulig. Neste planlagte dose skal tas til vanlig tid påfølgende dag. To doser skal ikke tas på samme dag.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering av standarddose og titreringsplan er nødvendig for pasienter som er 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av standarddose og titreringsplan er nødvendig for pasienter med lett (estimert glomerulær filtrasjonrate [eGFR] 60-89 ml/min / 1,73 m²) til moderat (eGFR 30-59 ml/min / 1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseanbefalinger kan gis for pasienter med alvorlig (eGFR < 30 ml/min / 1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon, da mavakamten ikke er blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Startdosen av mavakamten skal være 2,5 mg hos alle pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) og moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon, siden mavakamten-eksponeringen sannsynligvis øker (se pkt. 5.2). Ingen doseanbefalinger kan gis for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), da mavakamten ikke er blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av mavakamten hos barn og ungdom under 18 år, har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Mavakamten skal ikke brukes av barn under 12 år av potensielle sikkerhetshensyn.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Behandling skal tas én gang daglig med eller utenom måltider til omtrent samme tid hver dag. Bruk én kapsel for en forskrevet dose. Kapselen skal svelges hel med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide, som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig behandling med sterke CYP3A4-hemmere hos pasienter med CYP2C19-fenotype med langsom omsetting eller ikke fastslått CYP2C19-fenotype (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).
- Samtidig behandling med kombinasjonen av en sterk CYP2C19-hemmer og en sterk CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Systolisk dysfunksjon definert som symptomatisk LVEF < 50 %

Mavakamten reduserer LVEF og kan forårsake hjertesvikt på grunn av systolisk dysfunksjon definert som symptomatisk LVEF < 50 %. Pasienter med en alvorlig interkurrent sykdom, som for eksempel infeksjon eller arytmi (blant annet atrieflimmer eller annen ukontrollert takyarytmi), eller personer som gjennomgår omfattende hjertekirurgi, kan ha større risiko for systolisk dysfunksjon og progresjon til hjertesvikt (se pkt. 4.8). Ny eller forverret dyspné, brystmerter, fatigue, palpitasjoner, ødem i ben eller økning i N-terminalt pro-B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) kan være tegn og symptomer på systolisk dysfunksjon, og hjertefunksjonen må evalueres. LVEF skal måles før behandlingsstart og deretter overvåkes nøye. Avbrudd i behandlingen kan være nødvendig for å påse at LVEF forblir ≥ 50 % (se pkt. 4.2).

Risiko for hjertesvikt eller tap av respons på mavakamten på grunn av interaksjoner

Mavakamten metaboliseres hovedsakelig av CYP2C19 og i mindre grad av CYP3A4, og hovedsakelig av CYP3A4 hos langsomme CYP2C19-omsettere, noe som kan føre til følgende interaksjoner (se pkt. 4.5):

- Oppstart eller doseøkning av en sterk eller moderat CYP3A4-hemmer eller enhver CYP2C19-hemmer kan øke risikoen for hjertesvikt på grunn av systolisk dysfunksjon.

- Seponering eller dosereduksjon av enhver hemmer av CYP3A4 eller CYP2C19 kan føre til tap av terapeutisk respons på mavakamten.
- Oppstart av en sterk CYP3A4-induktor eller sterk CYP2C19-induktor kan føre til tap av terapeutisk respons på mavakamten.
- Avbrudd av en sterk CYP3A4-induktor eller sterk CYP2C19-induktor kan øke risikoen for hjertesvikt på grunn av systolisk dysfunksjon.

Før og under behandling med mavakamten skal potensialet for interaksjoner, inkludert ved bruk av reseptfrie legemidler (for eksempel omeprazol eller esomeprazol), vurderes.

- Samtidig behandling med sterke CYP3A4-hemmere hos pasienter med CYP2C19-fenotype med langsom omsetting eller ikke fastslått CYP2C19-fenotype er kontraindisert (se pkt. 4.3).
- Samtidig behandling med kombinasjonen av en sterk CYP2C19-hemmer og en sterk CYP3A4-hemmer er kontraindisert (se pkt. 4.3)
- Dosejustering av mavakamten og/eller nøye overvåking kan være nødvendig hos pasienter som starter eller avbryter behandlingen med, eller endrer dosen av samtidig administrerte legemidler som er hemmere eller induktorer av CYP2C19 eller CYP3A4 (se pkt. 4.2 og 4.5).
Intermitterende administrering av disse legemidlene anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av legemidler med negativ inotrop effekt

Sikkerheten ved bruk av mavakamten samtidig med disopyramid, eller bruk av mavakamten hos pasienter som tar betablokkere i kombinasjon med verapamil eller diltiazem, har ikke blitt fastslått. Pasienter skal derfor overvåkes nøye når de tar disse legemidlene samtidig (se pkt. 4.5).

Embryoføtal toksisitet

Basert på dyrestudier mistenkes det at mavakamten forårsaker embryoføtal toksisitet ved administrering til gravide kvinner (se pkt. 5.3). På grunn av risikoen for fosteret er CAMZYOS kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Før oppstart av behandling må fertile kvinner informeres om denne risikoen for fosteret, de må ha en negativ graviditetstest og bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 6 måneder etter seponering av behandling (se pkt 4.3 og 4.6).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Dersom behandling med et nytt legemiddel med negativ inotrop effekt startes eller dersom dosen av et legemiddel med negativ inotrop effekt økes hos en pasient som får mavakamten, skal det gis nøye medisinsk tilsyn med overvåking av LVEF frem til stabile doser og klinisk respons oppnås (se pkt. 4.2 og 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av andre legemidler på mavakamten

Hos intermediære, normale, raske og ultraraskе CYP2C19-omsettere metaboliseres mavakamten hovedsakelig av CYP2C19 og i mindre grad av CYP3A4. Hos langsomme CYP2C19-omsettere er metabolisme hovedsakelig via CYP3A4 (se pkt. 5.2). CYP2C19-hemmere/-induktorer og CYP3A4-hemmere/induktorer kan dermed påvirke clearance av mavakamten og øke/reducere plasmakonsentrasjonen av mavakamten, og dette vil avhenge av CYP2C19-fenotypen . Alle kliniske legemiddelinteraksjonsstudier inkluderte hovedsakelig normale CYP2C19-omsettere, og ingen langsomme CYP2C19-omsettere ble inkludert i vurderingen av legemiddelinteraksjoner, og

effekten av samtidig administrering av CYP2C19- og CYP3A4-hemmere med mavakamten hos langsomme CYP2C19-omsettere er derfor ikke helt sikker.

Anbefalinger for doseendring og/eller tilleggsovervåking av pasienter som starter eller avbryter behandling med, eller endrer dosen av, samtidig administrerte legemidler som er hemmere av CYP2C19 eller CYP3A4 eller induktorer av CYP2C19 eller CYP3A4, gis i tabell 2.

Sterke CYP2C19- pluss sterke CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering av mavakamten med kombinasjonen av en sterk CYP2C19- og en sterk CYP3A4-hemmer er kontraindisert (se pkt. 4.3).

CYP2C19-hemmere

Effekten av en moderat og sterk CYP2C19-hemmer på farmakokinetikken til mavakamten er ikke blitt undersøkt i en klinisk studie på legemiddelinteraksjon. Effekten av en sterk CYP2C19-hemmer (f.eks. tiklopidin) vil være tilsvarende effekten for langsomme CYP2C19-omsettere (se tabell 1).

Samtidig administrering av mavakamten med en svak CYP2C19-hemmer (omeprazol) resulterte i en 48 % økning i AUC_{inf} for mavakamten uten å påvirke C_{maks} hos normale CYP2C19-omsettere.

Intermitterende administrering av en CYP2C19-hemmer (for eksempel omeprazol eller esomeprazol) anbefales ikke (se pkt. 4.4).

CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering av mavakamten med en sterk CYP3A4-hemmer (itakonazol) hos normale CYP2C19-omsettere resulterte i en økning i plasmakonsentrasjon av mavakamten på opptil 59 % og 40 % for henholdsvis AUC_{0-24} og C_{maks} .

Samtidig administrering av mavakamten med en moderat CYP3A4-hemmer (verapamil) hos normale CYP2C19-omsettere resulterte i en økning i plasmakonsentrasjon av mavakamten på 16 % og 52 % for henholdsvis AUC_{inf} og C_{maks} . Denne endringen ble ikke ansett som klinisk signifikant.

CYP2C19- og CYP3A4-induktorer

Det er ikke utført kliniske interaksjonsstudier for å undersøke effekten av samtidig administrering med en sterk CYP3A4- og CYP2C19-induktor. Samtidig administrering av mavakamten med en sterk induktor av både CYP2C19 and CYP3A4 (f.eks. rifampicin) forventes å signifikant påvirke farmakokinetikken (PK) til mavakamten og fører til redusert effekt, og derfor anbefales ikke samtidig administrasjon med sterke induktorer av både CYP2C19 og CYP3A4. Dersom samtidig behandling med en sterk induktor av CYP2C19 eller CYP3A4 seponeres, skal antallet kliniske undersøkelser økes og mavakamten-dosen reduseres (se pkt. 4.2).

Tabell 2: Doseendring/-overvåking av mavakamten med legemidler som tas samtidig

Samtidig legemiddel	CYP2C19-fenotype med langsom omsetning*	CYP2C19-fenotype med intermediær, normal, rask og ultrarask omsetting
Hemmere		
Kombinert bruk av en sterk CYP2C19-hemmer og en sterk CYP3A4-hemmer	Kontraindisert (se pkt. 4.3)	Kontraindisert (se pkt. 4.3)
Sterk CYP2C19-hemmer (f.eks. tiklopidin, flukonazol, fluvoksamin)	Ingen dosejustering. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2). Dersom CYP2C19-fenotype ennå ikke er fastslått: Ingen justering av startdosen på 2,5 mg er nødvendig. Dosen skal reduseres fra 5 mg til 2,5 mg, eller behandlingen skal stoppes midlertidig dersom dosen er 2,5 mg. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).	Start mavakamten ved en dose på 2,5 mg. Dosen skal reduseres fra 15 mg til 5 mg og fra 10 mg og 5 mg til 2,5 mg, eller behandlingen skal stoppes midlertidig dersom dosen er 2,5 mg. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).
Sterk CYP3A4-hemmer (f.eks. klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, ritonavir, kobicistat, ceritinib, idelalisib, tukatinib)	Kontraindisert (se pkt. 4.3)	Ingen dosejustering. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).
Moderat CYP2C19-hemmer (f.eks. flukonazol, fluoksetin, omeprazol ^a)	Ingen dosejustering. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan. Juster mavakamten-dosen basert på klinisk vurdering (se pkt. 4.2). Dersom CYP2C19-fenotype ennå ikke er fastslått: Ingen justering av startdosen på 2,5 mg er nødvendig. Dosen skal reduseres fra 5 mg til 2,5 mg, eller behandlingen skal stoppes midlertidig dersom dosen er 2,5 mg. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan. Juster mavakamten-dosen basert på klinisk vurdering (se pkt. 4.2).	Ingen justering av startdosen på 5 mg er nødvendig. <i>Oppstart eller økning av dosen med en moderat hemmer under behandling med mavakamten:</i> Dosen skal reduseres med ett dosenivå, eller behandlingen skal stoppes midlertidig dersom dosen er 2,5 mg. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).

Samtidig legemiddel	CYP2C19-fenotype med langsom omsetting*	CYP2C19-fenotype med intermediær, normal, rask og ultrarask omsetting
Moderat CYP3A4-hemmer (f.eks. erytromycin, grapefruktjuice, verapamil, diltiazem)	<p>Dersom pasienten bruker legemidler ved oppstart av behandling med mavakamten, er justering av startdosen på 2,5 mg ikke nødvendig.</p> <p><i>Oppstart eller økning av dosen med en moderat hemmer under behandling med mavakamten:</i> Dersom pasienter får en mavakamten-dose på 5 mg, skal dosen reduseres til 2,5 mg, eller behandlingen skal stoppes midlertidig i 4 uker dersom dosen er på 2,5 mg. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p>	Ingen dosejustering. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).
Svak CYP2C19-hemmer (f.eks. cimetidin, citalopram, omeprazol ^a , esomeprazol)	Ingen dosejustering. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan. Juster mavakamten-dosen basert på klinisk vurdering (se pkt. 4.2).	<i>Oppstart eller økning av dosen av en svak hemmer under behandling med mavakamten:</i> Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan. Juster mavakamten-dosen basert på klinisk vurdering (se pkt. 4.2).
Svak CYP3A4-hemmer (f.eks. cimetidin, esomeprazol, omeprazol, pantoprazol)	<p>Dersom pasienten bruker legemidler ved oppstart av mavakamten, er justering av startdosen på 2,5 mg ikke nødvendig.</p> <p><i>Oppstart eller økning av dosen av en svak hemmer under behandling med mavakamten:</i> Dersom pasienter får en mavakamten-dose på 5 mg, skal dosen reduseres til 2,5 mg, eller behandlingen skal stoppes midlertidig i 4 uker dersom dosen er på 2,5 mg. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p>	<i>Oppstart eller økning av dosen av en svak hemmer under behandling med mavakamten:</i> Ingen dosejustering. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan. Juster mavakamten-dosen basert på klinisk vurdering (se pkt. 4.2).

Samtidig legemiddel	CYP2C19-fenotype med langsom omsetting*	CYP2C19-fenotype med intermediær, normal, rask og ultrarask omsetting
Induktorer		
<p>Sterk CYP2C19-induktor og sterk CYP3A4-induktor (f.eks., rifampicin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, fenytoin, karbamazepin, efavirenz, johannesurt)</p>	<p><i>Oppstart eller økning av dosen med sterk induktor under behandling med mavakamten:</i> Overvåk LVOT-gradient og LVEF 4 uker senere. Juster mavakamten-dosen basert på klinisk vurdering og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2). Maksimal dose er 5 mg.</p> <p><i>Seponering eller reduksjon av dosen med sterk induktor under behandling med mavakamten:</i> Reduser mavakamten-dosen fra 5 mg til 2,5 mg, eller stopp behandlingen midlertidig ved doser på 2,5 mg. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p>	<p><i>Oppstart eller økning av dosen med sterk induktor under behandling med mavakamten:</i> Overvåk LVOT-gradient og LVEF 4 uker senere. Juster mavakamten-dosen basert på klinisk vurdering og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p> <p><i>Seponering eller reduksjon av dosen med sterk induktor under behandling med mavakamten:</i> Reduser mavakamten med ett dosenivå ved doser på 5 mg eller høyere. Behold mavakamten-dosen ved doser på 2,5 mg. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p>

Samtidig legemiddel	CYP2C19-fenotype med langsom omsetting*	CYP2C19-fenotype med intermediær, normal, rask og ultrarask omsetting
Moderat eller svak CYP2C19-induktor (f.eks. letermovir, noretindron, prednison)	Ingen dosejustering. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan. Juster mavakamten-dosen basert på klinisk vurdering (se pkt. 4.2).	<p><i>Oppstart av dosen med moderat eller svak induktor under behandling med mavakamten:</i> Overvåk LVOT-gradient og LVEF 4 uker senere. Juster mavakamten-dosen basert på klinisk vurdering og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p> <p><i>Seponering av moderat eller svak induktor under behandling med mavakamten:</i> Reduser mavakamten-dosen med ett dosenivå ved doser på 5 mg eller høyere. Vedlikehold mavakamten-dosen ved doser på 2,5 mg. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan. Juster mavakamten-dosen basert på klinisk vurdering (se pkt. 4.2).</p>
Moderat eller svak CYP3A4-induktor (f.eks. fenobarbital, primidon)	<p><i>Oppstart eller økning av dosen med moderat eller svak induktor under behandling med mavakamten:</i> Overvåk LVOT-gradient og LVEF 4 uker senere. Juster mavakamten-dosen basert på klinisk vurdering og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p> <p><i>Seponering eller reduksjon av dosen med moderat eller svak induktor under behandling med mavakamten:</i> Reduser mavakamten-dosen til 2,5 mg, eller stopp behandlingen midlertidig ved doser på 2,5 mg. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan (se pkt. 4.2).</p>	Ingen dosejustering. Overvåk LVEF 4 uker senere og gjenoppta deretter pasientens overvåkings- og titreringsplan. Juster mavakamten-dosen basert på klinisk vurdering (se pkt. 4.2).

* Inkluderer pasienter som ennå ikke har fastslått CYP2C19-fenotypen.

^a Omeprazol anses som en svak CYP2C19-hemmer ved en dose på 20 mg én gang daglig og en moderat CYP2C19-hemmer ved en total daglig dose på 40 mg.

Effekt av mavakamten på andre legemidler

In vitro-data om mavakamten antyder en potensiell induksjon av CYP3A4-substrater. Samtidig administrering av en 17 dagers kur med mavakamten ved klinisk relevante eksponeringer hos normale, raske og ultrarask CYP2C19-omsettere reduserte ikke eksponeringen for etinylostradiol og noretindron, som er virkestoffer i vanlige orale prevensjonsmidler og substrater for CYP3A4. Samtidig administrering av en 16 dagers kur med mavakamten hos normale CYP2C19-omsettere ved klinisk relevante eksponeringer resulterte dessuten i en reduksjon på 13 % i plasmakonsentrasjonen av midazolam. Denne endringen ble ikke ansett som klinisk signifikant.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos kvinner

CAMZYOS er kontraindisert hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3). Før oppstart av behandling hos fertile kvinner må det derfor foreligge en negativ graviditetstest, og det skal gis veiledning om den alvorlige risikoen for fosteret. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 6 måneder etter seponering av CAMZYOS siden det tar ca. 5 halveringstider (ca. 45 dager for normale CYP2C19-omsettere og 115 dager for langsomme CYP2C19-omsettere) å eliminere mavakamten fra kroppen etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Ved seponering av behandling med mavakamten for å planlegge graviditet skal mulig tilbakevendende LVOT-obstruksjon og symptombyrde vurderes (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av mavakamten hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Det er mistanke om at mavakamten kan forårsake embryoføtal toksisitet ved administrering under graviditet. CAMZYOS er derfor kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). CAMZYOS skal seponeres 6 måneder før planlegging av graviditet (se pkt. 4.4). Dersom pasienten blir gravid, må mavakamten seponeres. Det skal gis medisinsk rådgivning vedrørende risikoen for skadelige effekter på fosteret i forbindelse med behandling, og ultralyd skal utføres.

Amming

Det er ukjent om mavakamten eller metabolittene blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det finnes ingen informasjon om utskillelse av mavakamten i melk hos dyr (se pkt. 5.3). Kvinner skal ikke amme under behandling med mavakamten på grunn av de ukjente bivirkningene av mavakamten hos nyfødte/spedbarn som ammes.

Fertilitet

Det finnes ingen data om human fertilitet ved bruk av mavakamten. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til fertilitet hos menn eller kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mavakamten har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan oppstå under bruk av mavakamten. Pasienter skal rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene av mavakamten er svimmelhet (17 %), dyspné (12 %), systolisk dysfunksjon (5 %) og synkope (5 %).

Bivirkningstabell

Rapporterte bivirkninger hos pasienter behandlet med mavakamten i to fase 3-studier, er oppført i tabellen nedenfor. Totalt 179 pasienter fikk en daglig dose mavakamten på enten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 15 mg. Median behandlingsvarighet for pasienter som fikk mavakamten, var 30,1 uker (variasjonsbredde: 1,6 til 40,3 uker).

Bivirkningene i tabell 3 er oppført i henhold til MedDRAs organklassesystem. Innenfor hvert organklassesystem vises bivirkningene i synkende rekkefølge etter frekvens og alvorlighetsgrad. I tillegg er tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3: Bivirkninger

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Svært vanlige
	Synkope	Vanlige
Hjertesykdommer	Systolisk dysfunksjon ^a	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Svært vanlige

^a Definert som LVEF $< 50\%$ med eller uten symptomer.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Systolisk dysfunksjon

I kliniske fase 3-studier opplevde 5 % (9/179) av pasientene i mavakamten-gruppen reversible reduksjoner i LVEF $< 50\%$ (median 45 %: variasjonsbredde 35-49 %) under behandlingen. Hos 56 % (5/9) av disse pasientene ble reduksjonene observert uten andre kliniske manifestasjoner. Hos alle pasienter som ble behandlet med mavakamten, gikk reduksjonen i LVEF tilbake etter opphold i behandlingen med mavakamten, og pasientene fullførte studien med behandling (se pkt. 4.4).

Dyspné

I kliniske fase 3-studier ble dyspné rapportert hos 12,3 % av pasientene som ble behandlet med mavakamten, sammenlignet med 8,7 % av pasientene som fikk placebo. I EXPLORER-HCM-studien ble de fleste (67 %) hendelsene med dyspné rapportert etter at mavakamten ble seponert, med median tid til debut på 2 uker (variasjonsbredde: 0,1-4,9) etter siste dose.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring med overdose av mavakamten hos mennesker er begrenset. Mavakamten har blitt gitt som én enkelt dose på opptil 144 mg hos pasienter med HCM. Én alvorlig bivirkning som besto av vasovagal reaksjon, hypotensjon og asystoli som varte i 38 sekunder, ble rapportert ved den dosen. Hos friske frivillige har doser på opptil 25 mg blitt administrert i opptil 25 dager. En reduksjon av LVEF på 20 % eller mer ble observert hos 3 av 8 deltakere som ble behandlet med doser på 25 mg. Systolisk dysfunksjon er det mest sannsynlige resultatet av overdose med mavakamten. Dersom det blir nødvendig å behandle en overdose mavakamten, består denne behandlingen av seponering av mavakamten-behandlingen samt medisinsk støttende tiltak for å opprettholde hemodynamisk status (f.eks. oppstart av inotropisk støtte med adrenergikum), inkludert nøye overvåking av vitale tegn og LVEF samt behandling av pasientens kliniske status. Tidlig administrering av aktivt kull kan vurderes ved overdose med mavakamten for å redusere absorpsjon. Denne anbefalingen er basert på standard behandling av overdoser med legemidler, da bruk av aktivt kull for å redusere absorpsjonen av mavakamten ikke er blitt undersøkt spesifikt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: hjerteterapi, andre midler for hjerteterapi, ATC-kode: C01E B24

Virkningsmekanisme

Mavakamten er en selektiv, allosterisk og reversibel hemmer av myosin i hjertet. Mavakamten regulerer antallet myosinhoder som kan gå over i kraftgenererende tilstander, og reduserer dermed (eller normaliserer i HCM) sannsynligheten for at det dannes kraftproduserende systoliske og rest-diastoliske kryssbroer. Mavakamten flytter også den totale myosinpopulasjonen mot en energisparende, men rekrutterbar, superrelaksert tilstand. Overdreven dannelse av kryssbroer og dysregulering av den superrelakserte tilstanden til myosin er mekanistiske kjennetegn på HCM, noe som kan føre til hyperkontraktilitet, redusert relaksasjon, overforbruk av energi og belastning på myokardveggen. Hemming av myosin i hjertet med mavakamten normaliserer kontraktiliteten, reduserer dynamisk LVOT-obstruksjon og forbedrer fyllingstrykket i hjertet hos pasienter med HCM.

Farmakodynamiske effekter

LVEF

I EXPLORER-HCM-studien var gjennomsnittlig (SD) hvilende LVEF 74 % (6) ved baseline i begge behandlingsarmene. Reduksjoner i gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline for LVEF var -4 % (95 % KI: -5,3; -2,5) i mavakamten-armen og 0 % (95 % KI: -1,2; 1,0) i placeboarmen i løpet av behandlingsperioden på 30 uker. Ved uke 38, etter 8 ukers med utvasking av mavakamten, var gjennomsnittlig LVEF lik baseline for begge behandlingsarmene.

LVOT-obstruksjon

I EXPLORER-HCM-studien oppnådde pasientene reduksjoner i gjennomsnittlig (Valsalva) LVOT-gradient ved hvile og provokasjon innen uke 4, noe som ble opprettholdt gjennom hele studieperioden på 30 uker. Ved uke 30 var gjennomsnittlig endring fra baseline for hvilende og Valsalva LVOT-gradient henholdsvis -39 (95 % KI: -44,0; -33,2) mmHg og -49 (95 % KI: -55,4; -43,0) mmHg for mavakamten-armen og henholdsvis -6 (95 % KI: -10,5; -0,5) mmHg og -12 (95 % KI: -17,6; -6,6) mmHg for placeboarmen. Ved uke 38, etter 8 uker med utvasking av mavakamten, var gjennomsnittlige LVEF- og LVOT-gradienter lignende baseline for begge behandlingsarmene.

Elektrofysiologi i hjertet

Ved HCM kan QT-intervallet i seg selv bli forlenget på grunn av den underliggende sykdommen, i forbindelse med ventrikkelpacing eller i forbindelse med legemidler med potensial for forlenget QT som vanligvis brukes i HCM-populasjonen. En analyse av eksponeringsrespons hos HCM-pasienter på tvers av alle kliniske studier har vist en konsentrasjonsavhengig forkorting av QTcF-intervallet med mavakamten. Gjennomsnittlig placebokorrigert endring fra baseline hos pasienter med oHCM var -8,7 ms (øvre og nedre grense av 90 % KI henholdsvis -6,7 ms og -10,8 ms) ved median steady-state C_{maks} på 452 ng/ml. Pasienter med lengre QTcF-intervaller ved baseline hadde en tendens til å vise høyest forkorting.

I overensstemmelse med prekliniske funn i normale hjerter ble vedvarende eksponering for mavakamten på supratherapeutiske nivåer som førte til markant reduksjon av systolisk funksjon, forbundet med forlenget QTc (< 20 ms) i én klinisk studie hos friske frivillige. Ingen akutte QTc-endringer har blitt observert ved sammenlignbare (eller høyere) eksponeringer etter enkeltdoser. Funnene i friske hjerter tilskrives en adaptiv respons på de mekaniske/funksjonelle forandringene i hjertet (betydelig reduksjon i mekanisk LV) som oppstår som respons på hemming av myosin i hjerter med normal fysiologi og LV-kontraktilitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

EXPLORER-HCM

Effekten av mavakamten ble evaluert i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert, parallellarm, multisenter, internasjonal fase 3-studie som inkluderte 251 voksne pasienter med NYHA-klasse II og III oHCM, LVEF ≥ 55 % og LVOT-toppgradient ≥ 50 mmHg ved hvile eller ved provokasjon på tidspunktet for oHCM-diagnose og Valsalva LVOT-gradient ≥ 30 mmHg ved screening. De fleste av pasientene fikk grunnbehandling av HCM for totalt 96 % i mavakamten-armen (betablokkere 76 %, kalsiumantagonister 20 %) og 87 % i placeboarmen (betablokkere 74 %, kalsiumantagonister 13 %).

Pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 til enten å få en startdose på 5 mg mavakamten (123 pasienter) eller tilsvarende placebo (128 pasienter) én gang daglig i 30 uker. Dosen ble justert regelmessig for å optimalisere pasientenes respons (reduksjon i LVOT-gradient ved Valsalvas manøver), opprettholde LVEF ≥ 50 % og ble også styrt av plasmakonsentrasjon av mavakamten. Innenfor doseområdet 2,5 mg til 15 mg fikk totalt 60 pasienter 5 mg og 40 pasienter fikk 10 mg. I løpet av studien hadde 3 av 7 pasienter som fikk mavakamten, LVEF < 50 % før kontrollen ved uke 30 og avbrøt dosen midlertidig. 2 pasienter gjenopptok behandlingen med samme dose og 1 pasient reduserte dosen fra 10 mg til 5 mg.

Behandlingstildelingen ble stratifisert etter NYHA-klasse (II eller III) ved baseline, daværende behandling med betablokkere (ja eller nei) og type ergometer (tredemølle eller ergometersykel) som ble brukt til å undersøke maksimalt oksygenforbruk (pVO_2). Pasienter som fikk dobbel bakgrunnsbehandling med betablokkere og kalsiumantagonister eller disopyramid eller ranolazin, ble ekskludert. Pasienter med kjent infiltrativ sykdom eller lagringssykdom som forårsaket hjertehypertrofi som gir lignende symptomer som oHCM, for eksempel Fabrys sykdom, amyloidose eller Noonans syndrom med LV-hypertrofi, ble også ekskludert.

Demografiske karakteristika og sykdomskarakteristika ved baseline var balansert mellom mavakamten og placebo. Gjennomsnittsalderen var 59 år, 54 % (mavakamten) vs. 65 % (placebo) var menn, gjennomsnittlig kroppsmasseindeks (BMI) var 30 kg/m^2 , gjennomsnittlig hjertefrekvens var 63 slag/min, gjennomsnittlig blodtrykk var 128/76 mmHg og 90 % var av europeisk opprinnelse. Ved baseline var omtrent 73 % av de randomiserte pasientene NYHA-klasse II og 27 % var NYHA-klasse III. Gjennomsnittlig LVEF var 74 %, og gjennomsnittlig Valsalva LVOT var 73 mmHg. 8 % hadde tidligere gjennomgått septumreducerende behandling, 75 % gikk på betablokkere, 17 % gikk på kalsiumantagonister, 14 % hadde hatt atrieflimmer og 23 % hadde implanterbar hjertestarter. I EXPLORER-HCM var 85 pasienter 65 år eller eldre, 45 pasienter fikk mavakamten.

Den primære resultatmålingen inkluderte en endring i uke 30 i treningskapasitet målt med pVO_2 og symptomer målt med NYHAs funksjonelle klassifikasjon, definert som en forbedring av pVO_2 med $\geq 1,5 \text{ ml/kg/min}$ og en forbedring i NYHA-klasse med minst 1 ELLER en forbedring av pVO_2 med $\geq 3,0 \text{ ml/kg/min}$ og ingen forverring i NYHA-klasse.

En større andel av pasientene som ble behandlet med mavakamten, oppfylte de primære og sekundære endepunktene ved uke 30 sammenlignet med placebo (se tabell 4).

Tabell 4: Analyse av de primære sammensatte og sekundære endepunktene fra EXPLORER-HCM-studien

	Mavakamten N = 123	Placebo N = 128
Pasienter som oppnår primært endepunkt ved uke 30, n (%)	45 (37 %)	22 (17 %)
Behandlingsforskjell (95 % KI)	19,4 (8,67; 30,13)	
p-verdi	0,0005	

	Mavakamten N = 123	Placebo N = 128
Endring fra LVOT-toppgradient ved baseline etter trening i uke 30, mmHg	N = 123	N = 128
Gjennomsnitt (SD)	-47 (40).	-10 (30)
Behandlingsforskjell* (95 % KI)	-35 (-43; -28)	
p-verdi	< 0,0001	
Endring fra baseline til uke 30 i pVO₂, ml/kg/min	N = 123	N = 128
Gjennomsnitt (SD)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Behandlingsforskjell* (95 % KI)	1,4 (0,6; 2)	
p-verdi	< 0,0006	
Pasienter med forbedring av NYHA-klasse \geq 1 ved uke 30	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65 %)	40 (31 %)
Behandlingsforskjell (95 % KI)	34 (22; 45)	
p-verdi	< 0,0001	
Endring fra baseline til uke 30 i KCCQ-23 CSS†	N = 92	N = 88
Gjennomsnitt (SD)	14 (14)	4 (14)
Behandlingsforskjell* (95 % KI)	9 (5; 13)	
p-verdi	< 0,0001	
Baseline	N = 99	N = 97
Gjennomsnitt (SD)	71 (16)	71 (19)
Endring fra baseline til uke 30 i HCMSQ SoB-domeneskår‡	N = 85	N = 86
Gjennomsnitt (SD)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Behandlingsforskjell* (95 % KI)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
p-verdi	< 0,0001	
Baseline	N = 108	N = 109
Gjennomsnitt (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Minste kvadraters gjennomsnittsforskjell

† KCCQ-23 CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score. KCCQ-23 CSS er avledet fra TSS (Total Symptoms Score) og PL-skåren (Physical Limitations) til KCCQ-23. CSS varierer fra 0 til 100. Jo høyere skår, jo bedre helsestatus. En signifikant behandlingseffekt på KCCQ-23 CSS som favoriserte mavakamten, ble først observert ved uke 6 og forble konsekvent til og med uke 30.

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

HCMSQ SoB-domeneskår måler frekvensen og alvorlighetsgraden av kortpustethet. HCMSQ SoB-domeneskår varierer fra 0 til 18. Jo lavere skår, jo mindre kortpustethet. En signifikant behandlingseffekt på HCMSQ SoB som favoriserte mavakamten, ble først observert ved uke 4 og forble konsekvent til og med uke 30.

En rekke demografiske karakteristika, sykdomskarakteristika ved baseline og samtidige legemidler ved baseline ble undersøkt for å se hvilken påvirkning de hadde på resultatene. Resultatene av den primære analysen favoriserte konsekvent mavakamten på tvers av alle undergrupper som ble analysert.

VALOR-HCM

Effekten av mavakamten ble evaluert i en dobbeltblind, randomisert, 16-ukers placebokontrollert fase 3-studie med 112 pasienter med symptomatisk oHCM som kvalifiserte for septumreduserende behandling. Pasientene med alvorlig symptomatisk legemiddelrefraktær oHCM og NYHA-klasse III/IV eller -klasse II med anstrengelsessynkope eller nær synkope ble inkludert i studien. Pasientene måtte ha LVOT-toppgradient \geq 50 mmHg ved hvile eller ved provokasjon og LVEF \geq 60 %. Pasientene må ha blitt henvist eller vært under aktiv vurdering for septumreduserende behandling i løpet av de siste 12 månedene, og hatt aktivt vurdert planlegging av prosedyren.

Pasientene ble randomisert 1:1 til å få behandling med mavakamten eller placebo én gang daglig. Dosen ble med jevne mellomrom justert innenfor doseintervallet på 2,5 mg til 15 mg for å optimalisere pasientens respons.

Demografiske karakteristika og sykdomskarakteristika ved baseline var balansert mellom mavakamten og placebo. Gjennomsnittsalderen var 60,3 år, 51 % var menn, gjennomsnittlig BMI var 31 kg/m², gjennomsnittlig hjertefrekvens var 64 slag/min, gjennomsnittlig blodtrykk var 131/74 mmHg og 89 % var av europeisk opprinnelse. Ved baseline var omkring 7 % av de randomiserte pasientene NYHA-klasse II og 92 % var NYHA-klasse III. 46 % gikk på betablokkere som monoterapi, 15 % gikk på kalsiumantagonister som monoterapi, 33 % gikk på en kombinasjon av betablokkere og kalsiumantagonister, og 20 % gikk på disopyramid alene eller i kombinasjon med annen behandling. I VALOR-HCM var 45 pasienter 65 år eller eldre, 24 pasienter ble dosert med mavakamten.

Mavakamten ble vist å være bedre enn placebo når det gjaldt å oppfylle det primære sammensatte endepunktet ved uke 16 (se tabell 5). Det primære endepunktet var en sammensetning av

- pasientbeslutning om å fortsette med septumreduserende behandling før eller ved uke 16, eller
- pasienter som fortsatt oppfyller kriteriene for septumreduserende behandling (LVOT-gradient på ≥ 50 mmHg og NYHA-klasse III–IV eller -klasse II med anstrengelsessynkope eller nær synkope) ved uke 16.

Behandlingseffektene av mavakamten på LVOT-obstruksjon, funksjonsevne, helsetilstand og hjertebiomarkører ble vurdert ved endring fra baseline til og med uke 16 i LVOT-gradient etter trening, andelen pasienter med bedring i NYHA-klasse, KCCQ-23 CSS, NT-proBNP og kardial troponin I. I VALOR-HCM-studien viste hierarkisk testing av sekundære effektendepunkter betydelig bedring i mavakamten-gruppen sammenlignet med placebogruppen (se tabell 5).

Tabell 5: Analyse av de primære sammensatte og sekundære endepunktene fra VALOR-HCM-studien

	Mavakamten N = 56	Placebo N = 56
Pasienter som oppnår primært sammensatt endepunkt ved uke 16, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Behandlingsforskjell (95 % KI)	58,9 (44,0, 73,9)	
p-verdi	< 0,0001	
Pasientbeslutning om å fortsette med septumreduserende behandling	2 (3,6)	2 (3,6)
Kvalifisert for septumreduserende behandling basert på veiledende kriterier	8 (14,3)	39 (69,6)
Status for septumreduserende behandling ikke evaluerbar (tilskrevet som oppfyller primært endepunkt)	0 (0,0)	2 (3,6)
Endring fra LVOT-topprgradient ved baseline etter trening ved uke 16 (mmHg)	N = 55	N = 53
Gjennomsnitt (SD)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Behandlingsforskjell* (95 % KI)	-37,2 (-48,1; -26,2)	
p-verdi	< 0,0001	
Pasienter med forbedring av NYHA-klasse ≥ 1 ved uke 16	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)
Behandlingsforskjell (95 % KI)	41,1 (24,5 %, 57,7 %)	
p-verdi	< 0,0001	

	Mavakamten N = 56	Placebo N = 56
Endring fra baseline til uke 16 i KCCQ-23 CSS[†]	N = 55	N = 53
Gjennomsnitt (SD)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Behandlingsforskjell* (95 % KI)	9,5 (4,9; 14,0)	
p-verdi	< 0,0001	
Baseline	N = 56	N = 56
gjennomsnitt (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Endring fra baseline til uke 16 i NT-proBNP	N = 55	N = 53
ng/l geometrisk gjennomsnittsratio	0,35	1,13
Geometrisk gjennomsnittsratio mavakamten/placebo (95 % KI)	0,33 (0,27; 0,42)	
p-verdi	< 0,0001	
Endring fra baseline til uke 16 i kardial troponin I	N = 55	N = 53
ng/l geometrisk gjennomsnittsratio	0,50	1,03
Geometrisk gjennomsnittsratio mavakamten/placebo (95 % KI)	0,53 (0,41; 0,70)	
p-verdi	< 0,0001	

* Minste kvadraters gjennomsnittsforskjell.

[†] KCCQ-23 CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score. KCCQ-23 CSS er avledet fra TSS (Total Symptoms Score) og PL-skåren (Physical Limitations) til KCCQ-23. CSS varierer fra 0 til 100. Jo høyere skår, jo bedre helsestatus.

I VALOR-HCM-studien viste et sekundærendepunkt av NT-proBNP ved uke 16 (se tabell 5) en vedvarende reduksjon fra baseline etter behandling med mavakamten sammenlignet med placebo, noe som lignet det som ble observert i EXPLORER-HCM-studien ved uke 30.

Eksplorativ analyse av venstre ventrikelmasse (LVMI) og venstre atriumvolum (LAVI) viste reduksjoner hos pasienter behandlet med mavakamten sammenlignet med placebo i EXPLORER-HCM og VALOR-HCM.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med CAMZYOS i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av HCM (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Mavakamten absorberes hurtig med median t_{maks} på 1 time (variasjonsbredde: 0,5 til 3 timer) etter oral administrering med en estimert oral biotilgjengelighet på cirka 85 % innenfor det kliniske doseområdet. Økningen i mavakamten-eksponering er generelt doseproporsjonal etter dosering én gang daglig med mavakamten (2 mg til 48 mg).

Etter en enkeltdose på 15 mg mavakamten er C_{maks} og AUC_{inf} henholdsvis 47 % og 241 % høyere hos langsomme CYP2C19-omsettere sammenlignet med normale omsettere. Gjennomsnittlig halveringstid er forlenget hos langsomme CYP2C19-omsettere sammenlignet med normale omsettere (henholdsvis 23 dager vs. 6 til 9 dager).

PK-variabilitet mellom pasienter er moderat med en variasjonskoeffisiens for eksponering på omtrent 30–50 % for C_{maks} og AUC .

Et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold forsinket absorpsjon, noe som resulterte i median t_{maks} på 4 timer (variasjonsbredde: 0,5 til 8 timer) etter matinntak sammenlignet med 1 time ved faste. Administrering sammen med måltider resulterte i en reduksjon på 12 % i AUC_{0-inf} , men denne

reduksjonen anses ikke som klinisk signifikant. Mavakamten kan administreres til eller utenom måltider.

Siden mavakamten titreres basert på klinisk respons (se pkt. 4.2), oppsummeres simulerte steady-state-eksponeringer ved hjelp av individuelt tilpasset dosering etter fenotype (tabell 6).

Tabell 6 Simulert gjennomsnittlig steady-state-konsentrasjon etter dose og CYP2C19-fenotype hos pasienter titrert til effekt basert på Valsalva LVOT og LVEF

Dose	Median konsentrasjon (ng/ml)				
	Langsomme omsettere	Intermediære omsettere	Normale omsettere	Raske omsettere	Ultraske omsettere
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

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen for mavakamten er 97-98 % i kliniske studier. Konsentrasjonsforholdet blod-til-plasma er 0,79. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet (Vd/F) var fra 114 l til 206 l. Det er ikke blitt utført spesifikke studier på mennesker for å undersøke distribusjonen av mavakamten, men data er konsistente med et høyt distribusjonsvolum.

Basert på 10 mannlige forsøkspersoner dosert i opptil 28 dager, ble mengden mavakamten som ble distribuert til sædvæsken, ansett for å være lav.

Biotransformasjon

Mavakamten metaboliseres i stor grad, hovedsakelig via CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) og CYP2C9 (7,6 %) basert på fenotyping ved bruk av -reaksjoner. Metabolisme er forventet via alle de tre reaksjonsveiene, og hovedsakelig gjennom CYP2C19 hos intermediære, normale, raske og ultraske CYP2C19-omsettere. Tre metabolitter har blitt oppdaget i human plasma. Eksponeringen av den mest utbredte metabolitten MYK-1078 i humant plasma var mindre enn 4 % av eksponeringen for mavakamten, og de to andre metabolittene hadde eksponeringer på mindre enn 3 % av eksponeringen for mavakamten, noe som indikerer at disse ville hatt minimal til ingen innvirkning på den totale aktiviteten til mavakamten. Hos langsomme CYP2C19-omsettere metaboliseres mavakamten hovedsakelig av CYP3A4. Det finnes ikke data om metabolittprofilen hos langsomme CYP2C19-omsettere.

Effekt av mavakamten på andre CYP-enzymmer

Basert på prekliniske data er mavakamten ikke en hemmer av CYP1A2, -2B6, -2C8, -2D6, -2C9, -2C19 eller -3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner for en dose opp til 5 mg hos langsomme CYP2C19-omsettere og for en dose opp til 15 mg hos intermediære til ultraske CYP2C19-omsettere.

Effekt av mavakamten på transportører

In vitro-data tyder på at mavakamten ikke hemmer viktige efflukstransportører (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 eller MATE2-K) eller viktige opptakstransportører (organiske aniontransporterende polypeptider [OATP-er], organiske kationtransportører [OCT-er] eller organiske aniontransportører [OAT-er]) ved terapeutiske konsentrasjoner for en dose opp til 5 mg hos langsomme CYP2C19-omsettere og for en dose opp til 15 mg hos intermediære til ultraske CYP2C19-omsettere.

Eliminasjon

Mavakamten elimineres fra plasma hovedsakelig ved metabolisme gjennom cytokrom P450-enzymmer. Terminal halveringstid er 6 til 9 dager hos normale CYP2C19-omsettere og 23 dager hos langsomme CYP2C19-omsettere.

Halveringstiden anslås å være 6 dager hos ultraske CYP2C19-omsettere, 8 dager hos raske CYP2C19-omsettere og 10 dager hos intermediære CYP2C19-omsettere.

Legemiddelakkumulering oppstår i et akkumuleringsforhold på omtrent 2 ganger for C_{maks} og omtrent 7 ganger for AUC hos normale CYP2C19-omsettere. Akkumuleringen avhenger av metabolismestatus for CYP2C19, hvor den største akkumuleringen ble observert hos langsomme CYP2C19-omsettere. Ved steady-state er forholdet maksimal-til-minimal plasmakonsentrasjon med dosering én gang daglig cirka 1,5.

Etter en enkeltdose på 25 mg ^{14}C -merket mavakamten hos normale CYP2C19-omsettere, ble 7 % og 85 % av den totale radioaktiviteten funnet i henholdsvis avføringen og urinen hos normale CYP2C19-omsettere. Uendret virkestoff utgjorde cirka 1 % og 3 % av den administrerte dosen i henholdsvis avføringen og urinen.

CYP2C19-fenotype

Det polymorfe CYP2C19 er hovedenzymet i metabolismen av mavakamten. En person med to normalt fungerende alleler er en normal CYP2C19-omsetter (f.eks. *1/*1). En person med to ikke-fungerende alleler er en langsom CYP2C19-omsetter (f.eks. *2/*2, *2/*3, *3/*3).

Forekomsten av CYP2C19-fenotype med langsom omsetting varierer fra ca. 2 % i populasjon av europeisk opprinnelse til 18 % i populasjon av asiatisk opprinnelse.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposering for mavakamten økte tilnærmet doseproporsjonalt mellom 2 mg og 48 mg og forventes å føre til doseproporsjonal økning i eksposering i hele det terapeutiske området fra 2,5 mg til 5 mg hos langsomme CYP2C19-omsettere og fra 2,5 mg til 15 mg hos intermediære til ultraske CYP2C19-omsettere.

Spesielle populasjoner

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til mavakamten ved bruk av farmakokinetisk populasjonsmodellering basert på alder, kjønn eller etnisitet.

Nedsatt leverfunksjon

En enkeltdose farmakokinetisk studie ble utført på pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon samt en kontrollgruppe med normal leverfunksjon. Mavakamten-eksponeringer (AUC) økte 3,2 ganger og 1,8 ganger hos pasienter med henholdsvis lett og moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Leverfunksjon påvirket ikke C_{maks} , noe som samsvarer med at det var ingen endring i absorpsjonshastigheten og/eller distribusjonsvolumet. Mengden mavakamten som ble skilt ut i urin var 3 % i alle 3 studiegruppene. Det har ikke blitt utført noen egen farmakokinetisk studie på pasienter med alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Omtrent 3 % av en mavakamten-dose skilles ut i urinen som modersubstans. En farmakokinetisk populasjonsanalyse, som omfattet eGFR ned til 29,5 ml/min / 1,73 m², viste ingen korrelasjon mellom nyrefunksjon og eksposering. Det er ikke blitt utført noen egen farmakokinetisk studie på pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min / 1,73 m²).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Toksikologiske funn var generelt sett relatert til bivirkninger på hjertefunksjon i tråd med overdreven primær farmakologi hos friske dyr. Disse effektene oppsto ved klinisk relevante eksponeringer.

Reproduksjonstoksicitet og fertilitet

I reproduksjonstoksisitetsstudier var det ingen tegn på effekter av mavakamten på paring og fertilitet hos hann- og hunnrotter eller på levedyktighet og fertilitet hos avkom av hunndyr ved noen av de testede dosene. Plasmaeksposeringer (AUC) av mavakamten ved de høyeste dosene som ble testet, var imidlertid mindre enn hos mennesker ved maksimal anbefalt dose til mennesker (MRHD).

Embryoføtal og postnatal utvikling

Mavakamten påvirket embryoføtal utvikling negativt hos rotter og kaniner. Når mavakamten ble gitt oralt til drektige rotter i løpet av organogenesen, ble det observert redusert gjennomsnittlig fødselsvekt, økninger i postimplantasjonstap og føtale misdannelser (viscerale og skjelettrelaterte) ved klinisk relevante eksponeringer. Viscerale misdannelser omfattet hjertemisdannelser hos fostre, blant annet én total *situs inversus*, mens skjelettmisdannelser for det meste ble manifestert som økt forekomst av sammenvokst sternebra.

Når mavakamten ble administrert oralt til drektige kaniner under organogenesen, ble det observert viscerale og skjelettrelaterte misdannelser som besto av misdannelser i de store karene (dilatasjon av trunkus pulmonalis og/eller aortabuen), ganespalte og høyere forekomster av sammenvokst sternebra. Maternale plasmaeksposeringsnivåer (AUC) ved dosenivået uten effekt for embryoføtal utvikling hos begge artene var mindre enn hos mennesker ved MRHD.

I en studie av pre- og postnatal utvikling resulterte administrering av mavakamten til drektige rotter fra gestasjonsdag 6 til laktasjon/postpartum dag 20 ikke i bivirkninger hos hunndyr eller avkom som ble daglig eksponert fra før fødselen (i livmoren) til og med laktasjon. Maternal eksponering var mindre enn MRHD. Det finnes ingen informasjon om utskillelse av mavakamten i melk fra dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Silika, kolloidal vannholdig
Mannitol (E 421)
Hypromellose (E 464)
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Magnesiumstearat

Kapselskall

Alle styrker

Gelatin
Titandioksid (E 171)

CAMZYOS 2,5 mg harde kapsler

Jernoksid, svart (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

CAMZYOS 5 mg harde kapsler

Jernoksid, gult (E 172)

CAMZYOS 10 mg harde kapsler

Jernoksid, rødt (E 172)

CAMZYOS 15 mg harde kapsler

Jernoksid, svart (E 172)

Trykkfarge

Jernoksid, svart (E 172)

Skjellakk (E 904)

Propylenglykol (E 1520)

Ammoniakkløsning, konsentrert (E 527)

Kaliumhydroksid (E 525)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyvinylklorid (PVC) / polyklortrifluoretylen (PCTFE) / aluminiumsfolieblister som inneholder 14 harde kapsler.

Pakningsstørrelse på 14, 28 eller 98 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/23/1716/001-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. juni 2023.

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før CAMZYOS lanseres i hvert medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonale fagmyndigheter om innholdet i og formatet på opplæringsprogrammet, blant annet kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og andre aspekter ved programmet. Opplæringsprogrammet har som mål å lære opp helsepersonell og pasienter om viktige risikoer forbundet med CAMZYOS.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal påse at alt helsepersonell som forskriver CAMZYOS i hvert medlemsland hvor CAMZYOS markedsføres, har tilgang til / får informasjonspakken for helsepersonell:

- Informasjon om hvor man finner den nyeste preparatomtalen
- Sjekkliste for helsepersonell

- Pasientveiledning
- Pasientkort

Sjekkliste for helsepersonell vil inneholde følgende meldinger:

Før behandlingsstart

For fertile pasienter

- Bekreft en negativ graviditetstest.
- Informer om risikoen for embryoføtal toksisitet forbundet med CAMZYOS.
- Informer om behovet for å unngå graviditet og behovet for et sikkert prevensjonsmiddel under behandling med CAMZYOS og i 6 måneder etter seponering.
- Be pasienter kontakte deg eller andre i helseteamet umiddelbart dersom de blir gravide eller mistenker at de kan være gravide.

For alle pasienter

- Utfør en ekkokardiogramundersøkelse og bekreft at pasientens venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) er $\geq 55\%$ før behandlingsoppstart.
- Pasienter skal genotypes for CYP2C19-fenotype for å fastslå riktig dose av CAMZYOS;
- Undersøk pasienten for potensielle interaksjoner som involverer CAMZYOS og ethvert annet legemiddel (inkludert reseptpliktige og reseptfrie legemidler), urtebaserte kosttilskudd og grapefruktjuice. Detaljert veiledning om doseendringer/kontraindikasjoner med samtidige legemidler, basert på pasientens CYP2C19-fenotypestatus, er inkludert i preparatomtalen (se tabell 1 og tabell 2 i pkt. 4).
- Informer pasienten om risikoen for hjertesvikt forbundet med CAMZYOS og at vedkommende må snakke med helsepersonell eller oppsøke lege umiddelbart dersom vedkommende opplever forverring av, vedvarende eller ny kortpustethet, brystmerter, utmattelse (fatigue), hjertebank eller hevelse i bena.
- Informer pasienten om risikoen for potensielle interaksjoner som involverer CAMZYOS, og at vedkommende ikke skal begynne eller slutte å ta noen legemidler eller endre dosen av noen legemidler uten å snakke med deg først.
- Gi pasientveiledningen til pasienten og legg vekt på pasientkortet i veiledningen.

Under behandlingen ved hver kliniske kontroll (som beskrevet i preparatomtalen)

For fertile pasienter

- Minn pasientene på risikoen for embryoføtal toksisitet forbundet med CAMZYOS.
- Informer om behovet for å unngå graviditet og behovet for sikker prevensjonsmetode under behandlingen og i 6 måneder etter seponering.
- Kontroller graviditetsstatus regelmessig under hele behandlingen.
- Be pasienter kontakte deg eller andre i helseteamet umiddelbart dersom de blir gravide eller mistenker at de kan være gravide.

For alle pasienter

- Bekreft at LVEF er $\geq 50\%$ med ekkokardiogram. Dersom LVEF er $< 50\%$ ved en kontroll, skal behandlingen stoppes i minst 4 uker og til LVEF er $\geq 50\%$.
- Undersøk LVOT-gradienten med Valsalvas manøver, og juster dosen i henhold til veiledningen i pkt. 4.2 i preparatomtalen.
- Undersøk pasienten for tegn, symptomer og kliniske funn på hjertesvikt i henhold til veiledningen i pkt. 4.2 og 4.4 i preparatomtalen.
- Undersøk for samtidige sykdommer som infeksjoner eller arytmier (f.eks. atrieflimmer eller annen ukontrollert takyarytmi).
- Undersøk om legemidler pasienten nylig har startet på, har endret dosen for eller tenker å ta i fremtiden, kan ha interaksjoner med CAMZYOS eller ethvert legemiddel (blant annet reseptpliktige og reseptfrie legemidler), urtebaserte kosttilskudd og grapefruktjuice. Detaljert veiledning om doseendringer/kontraindikasjoner med samtidige legemidler, basert på pasientens CYP2C19-fenotypestatus, er inkludert i preparatomtalen (se tabell 1 og tabell 2 i pkt. 4).
- Minn pasienten på risikoene forbundet med CAMZYOS og at vedkommende må snakke med helsepersonell eller oppsøke lege umiddelbart dersom vedkommende opplever forverring av, vedvarende eller ny kortpustethet, brystmerter, utmattelse (fatigue), hjertebank eller hevelse i bena.

- Informer pasienten om risikoen for potensielle interaksjoner som involverer CAMZYOS.
- Informer pasienten om tiltak ved overdosering og glemte eller forsinkede doser.
- Gi pasienten pasientveiledningen og pasientkortet ved behov.

Etter behandling

For fertile pasienter

- Informer pasienter om behovet for å unngå graviditet og behovet for sikker prevensjon i 6 måneder etter seponering av CAMZYOS.

Pasientkort inneholder følgende viktige meldinger:

- Instruksjoner til pasienten: Ha alltid med deg dette kortet. Fortell alt helsepersonell som du går til, at du tar CAMZYOS.
- CAMZYOS er indisert for behandlingen av symptomatisk obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Se pasientveiledningen og pakningsvedlegget for mer informasjon, eller kontakt <insert local BMS contact>.

Sikkerhetsinformasjon for pasienter som kan bli gravide (skal stå først på kortet):

- CAMZYOS kan skade et ufødt barn dersom det brukes under graviditet.
- CAMZYOS skal ikke brukes dersom du er gravid eller kan bli gravid og ikke bruker sikker prevensjon.
- Dersom du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under hele behandlingen og i 6 måneder etter siste dose.
- Snakk med legen dersom du vurderer å bli gravid.
- Dersom du mistenker at du kan være gravid eller er gravid, må du informere forskrivende lege umiddelbart.

Sikkerhetsinformasjon for alle pasienter:

- Si fra til forskrivende lege eller oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt, blant annet kortpustethet, brystmerter, utmattelse (fatigue), hjertebank eller hevelse i bena.
- Informer forskrivende lege om eventuelle nye eller eksisterende medisinske tilstander.
- Informer forskrivende lege eller apoteket om behandlingen med CAMZYOS før du begynner å ta nye legemidler (blant annet reseptpliktige og reseptfrie legemidler) eller urtebaserte kosttilskudd, siden noen av dem kan øke mengden CAMZYOS i kroppen din og gjøre det mer sannsynlig at du får bivirkninger (hvorav noen kan være alvorlige). Ikke slutt å ta eller endre dosen av noen legemidler eller urtebaserte kosttilskudd som du allerede tar, uten å snakke med legen eller apoteket først, fordi andre legemidler kan påvirke hvordan CAMZYOS virker.

Fyll ut denne delen eller spør om legen som forskriver CAMZYOS kan fylle den ut.

Pasientens navn:

Navn på forskrivende lege:

Telefonnummer til kontoret:

Telefonnummer etter arbeidstid:

Navn på sykehus (hvis aktuelt):

Pasientveiledning inneholder følgende viktige meldinger:

Meldinger om risiko for embryoføtal toksisitet oppført først som en side som kan rives ut:

Dersom du kan bli gravid, må du se gjennom informasjonen nedenfor før du starter behandlingen med CAMZYOS og beholde denne siden som referanse.

- CAMZYOS skal ikke tas dersom du er gravid eller dersom du kan bli gravid og ikke bruker sikker prevensjon, fordi CAMZYOS kan skade et ufødt barn.
- Dersom du kan bli gravid, må du ha en bekreftet negativ graviditetstest før du begynner å ta CAMZYOS.
- Du må bruke sikker prevensjon under hele behandlingen og i 6 måneder etter siste dose med CAMZYOS. Snakk med legen om hvilke(n) prevensjonsmetode(r) som er best egnet for deg.

- Snakk med legen dersom du vurderer å bli gravid.
- Dersom du mistenker at du kan være gravid eller du er gravid mens du får CAMZYOS, må du informere forskrivende lege umiddelbart. Forskrivende lege vil diskutere behandlingsoalternativene dine med deg.

På de neste sidene:

- Ha alltid med deg pasientkortet, og fortell helsepersonell som du går til, at du tar CAMZYOS.
- Kort beskrivelse av ekkokardiogram og hvorfor det er viktig.
- CAMZYOS og hjertesvikt
 - Hjertesvikt på grunn av systolisk dysfunksjon er en alvorlig og noen ganger dødelig tilstand.
 - Snakk med forskrivende lege eller oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt, blant annet kortpustethet, brystmerter, utmattelse (fatigue), hjertebank eller hevelse i bena.
 - Informer forskrivende lege om eventuell(e) ny(e) eller eksisterende medisinsk(e) tilstand(er) som du opplever før og under behandlingen med CAMZYOS.
- CAMZYOS og interaksjoner
 - Noen legemidler, blant annet reseptfrie legemidler og noen urtebaserte kosttilskudd, kan påvirke mengden av CAMZYOS i kroppen og gjøre det mer sannsynlig at du får bivirkninger (hvorav noen kan være alvorlige).
 - Informer forskrivende lege eller apoteket om alle reseptpliktige legemidler, reseptfrie legemidler og urtebaserte kosttilskudd du tar, selv om du ikke tar dem hver dag.
 - Ikke begynn å ta, slutt å ta eller endre dosen av noen av legemidlene eller urtebaserte kosttilskuddene uten å snakke med forskrivende lege eller apoteket.
 - Du finner noen eksempler på legemidler som kan påvirke hvor mye CAMZYOS som er i kroppen, i tabell 1. Vær oppmerksom på at disse eksemplene er veiledende og anses ikke som en komplett liste over alle mulige legemidler som passer i denne kategorien. Uregelmessig bruk av legemidler som kan påvirke nivået av CAMZYOS i kroppen, deriblant reseptpliktige og reseptfrie legemidler, urtebaserte kosttilskudd og grapefruktjuice, anbefales ikke. Legemidler som er oppført i tabell 1 «Eksempler på legemidler som kan påvirke CAMZYOS»:
 - omeprazol, esomeprazol
 - verapamil, diltiazem
 - klaritromycin, rifampicin
 - flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
 - fluoksetin, fluvoksamin
 - ritonavir, kobicistat
 - grapefruktjuice
- Når skal jeg oppsøke lege?
 - Si ifra til alt helsepersonell du går til, dersom noen av bivirkningene oppstår mens du tar CAMZYOS, selv dem som ikke nevnes i pasientveiledningen.
 - Snakk med forskrivende lege eller oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt, blant annet kortpustethet, brystmerter, utmattelse (fatigue), hjertebank eller hevelse i bena.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CAMZYOS 2,5 mg harde kapsler
mavacamten

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver harde kapsel inneholder 2,5 mg mavacamten.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsler, harde

14 harde kapsler
28 harde kapsler
98 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Bruk én kapsel for en forskrevet dose.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/23/1716/001 (pakningsstørrelse på 14 harde kapsler)
EU/1/23/1716/002 (pakningsstørrelse på 28 harde kapsler)
EU/1/23/1716/009 (pakningsstørrelse på 98 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CAMZYOS 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

CAMZYOS 2,5 mg kapsler
mavacamten

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CAMZYOS 5 mg harde kapsler
mavacamten

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver harde kapsel inneholder 5 mg mavacamten.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsler, harde

14 harde kapsler
28 harde kapsler
98 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Bruk én kapsel for en forskrevet dose.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/23/1716/003 (pakningsstørrelse på 14 harde kapsler)
EU/1/23/1716/004 (pakningsstørrelse på 28 harde kapsler)
EU/1/23/1716/010 (pakningsstørrelse på 98 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CAMZYOS 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

CAMZYOS 5 mg kapsler
mavacamten

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CAMZYOS 10 mg harde kapsler
mavacamten

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver harde kapsel inneholder 10 mg mavacamten.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsler, harde

14 harde kapsler
28 harde kapsler
98 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Bruk én kapsel for en forskrevet dose.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/23/1716/005 (pakningsstørrelse på 14 harde kapsler)
EU/1/23/1716/006 (pakningsstørrelse på 28 harde kapsler)
EU/1/23/1716/011 (pakningsstørrelse på 98 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CAMZYOS 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

CAMZYOS 10 mg kapsler
mavacamten

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CAMZYOS 15 mg harde kapsler
mavacamten

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver harde kapsel inneholder 15 mg mavacamten.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsler, harde

14 harde kapsler
28 harde kapsler
98 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Bruk én kapsel for en forskrevet dose.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/23/1716/007 (pakningsstørrelse på 14 harde kapsler)
EU/1/23/1716/008 (pakningsstørrelse på 28 harde kapsler)
EU/1/23/1716/012 (pakningsstørrelse på 98 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CAMZYOS 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

CAMZYOS 15 mg kapsler
mavacamten

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

CAMZYOS 2,5 mg harde kapsler

CAMZYOS 5 mg harde kapsler

CAMZYOS 10 mg harde kapsler

CAMZYOS 15 mg harde kapsler

mavakamten (mavacamten)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen gir deg et pasientkort og en pasientveiledning. Les dette grundig og følg instruksjonene.
- Vis alltid pasientkortet til legen, apoteket eller sykepleieren når du går til dem eller hvis du skal på sykehuset.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CAMZYOS er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CAMZYOS
3. Hvordan du bruker CAMZYOS
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CAMZYOS
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva CAMZYOS er og hva det brukes mot

Hva CAMZYOS er

CAMZYOS inneholder virkestoffet mavakamten. Mavakamten er en reversibel hemmer av myosin i hjertet, noe som betyr at den endrer virkningen av muskelproteinet myosin i cellene i hjertemuskelen.

Hva CAMZYOS brukes mot

CAMZYOS brukes til å behandle voksne med en type hjertesykdom som kalles obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM).

Om obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er en tilstand der veggene i venstre hjertekammer (ventrikkel) trekker seg hardere sammen og blir tykkere enn normalt. Når veggene blir tykkere, kan de blokkere (hindre) blodstrømmen ut av hjertet samt å gjøre hjertet stivt. Denne blokkeringen gjør det vanskeligere for blodet å strømme inn og ut av hjertet og bli pumpet til kroppen med hvert hjerteslag, en tilstand kjent som obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM). Symptomer på oHCM er: brystmerter og kortpustethet (spesielt ved fysisk aktivitet), utmattelse, unormal hjerterytme, svimmelhet, følelse av at du er i ferd med å besvime, besvimelse (synkope) og hevelse i ankler, føtter, ben, mage og/eller vener i halsen.

Hvordan CAMZYOS virker

CAMZYOS virker ved å redusere den for kraftige sammentrekningen av hjertet og blokkeringen av blodgjennomstrømningen til kroppen. Som et resultat kan symptomene dine og evnen til å være aktiv bli bedre.

2. Hva du må vite før du bruker CAMZYOS

Bruk ikke CAMZYOS:

- dersom du er allergisk overfor mavakamten eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller en kvinne som kan bli gravid og ikke bruker sikker prevensjon.
- dersom du tar legemidler som kan øke nivået av CAMZYOS i blodet, for eksempel:
 - orale legemidler til behandling av soppinfeksjoner, for eksempel itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol,
 - visse legemidler til behandling av bakterielle infeksjoner, for eksempel antibiotikaen klaritromycin,
 - visse legemidler til behandling av hiv-infeksjon, for eksempel kobicistat, ritonavir,
 - visse legemidler til behandling av kreft, for eksempel ceritinib, idelalisib, tukatinib.

Spør legen om legemidlene du tar, hindrer deg i å ta mavakamten. Se avsnittet «Andre legemidler og CAMZYOS»

Advarsler og forsiktighetsregler

Rutinetester

Legen vurderer hvor godt hjertet ditt fungerer (hjertefunksjonen) med ekkokardiogram (en ultralydundersøkelse som tar bilder av hjertet) før første dose og deretter regelmessig så lenge du behandles med CAMZYOS. Det er svært viktig å overholde disse timeavtalene til ekkokardiogram, fordi legen må kontrollere effekten CAMZYOS har på hjertet ditt. Det kan hende behandlingsdosen din må justeres for å forbedre responsen eller redusere bivirkningene.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, kan legen utføre en graviditetstest før du starter behandlingen med CAMZYOS.

Legen kan ta en test for å sjekke hvordan dette legemidlet brytes ned (omsettes) i kroppen, ettersom dette kan brukes som en veiledning for CAMZYOS-behandlingen (se avsnitt 3).

Snakk med lege eller apotek umiddelbart:

- **dersom du får noen av disse symptomene mens du behandles med CAMZYOS:**
 - ny eller forverret kortpustethet,
 - brystmerter
 - utmattelse
 - hjertebank (kraftige hjerteslag som kan være raske eller uregelmessige) eller
 - hevelser i benaDette kan være tegn og symptomer på systolisk dysfunksjon, en tilstand der hjertet ikke kan pumpe med tilstrekkelig kraft, noe som kan være livstruende og føre til hjertesvikt.
- **dersom du utvikler** en alvorlig infeksjon eller uregelmessig hjerterytm (arytmi), siden dette kan øke risikoen for å utvikle hjertesvikt.

Det kan hende legen må utføre ytterligere tester av hjertefunksjonen din, avbryte behandlingen eller endre dosen avhengig av hvordan du føler deg.

Kvinner som kan bli gravide

Dersom CAMZYOS brukes under graviditet, kan det skade det ufødte barnet. Før du starter behandling med CAMZYOS, forklarer legen risikoen for deg og ber deg ta en graviditetstest for å sikre at du ikke er gravid. Legen gir deg et kort som forklarer hvorfor du ikke skal bli gravid mens du tar CAMZYOS. Det forklarer også hva du må gjøre for å unngå å bli gravid mens du tar CAMZYOS. Du må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 6 måneder etter avsluttet behandling (se avsnittet «Graviditet og amming»).

Dersom du blir gravid mens du bruker CAMZYOS, må du umiddelbart si det til legen. Legen vil stoppe behandlingen (se «Dersom du avbryter behandling med CAMZYOS» i avsnitt 3).

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn (under 18 år). Effekten og sikkerheten til CAMZYOS er ikke blitt studert hos barn og ungdom.

Andre legemidler og CAMZYOS

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi enkelte legemidler kan påvirke hvordan CAMZYOS fungerer.

Enkelte legemidler kan øke mengden CAMZYOS i kroppen og gjøre det mer sannsynlig at du får bivirkninger som kan være alvorlige. Andre legemidler kan redusere mengden av CAMZYOS i kroppen og kan redusere de gunstige effektene.

Før du bruker CAMZYOS, må du informere lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller har endret dosen av noen av følgende legemidler:

- noen legemidler som brukes til å redusere mengden syre som produseres i magen (cimetidin, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol)
- antibiotika mot bakterielle infeksjoner (for eksempel klaritromycin, erytromycin)
- legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner (som itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, posakonazol og vorikonazol)
- legemidler som brukes til å behandle depresjon (for eksempel fluoksetin, fluvoksamin, citalopram)
- legemidler til behandling av hiv-infeksjoner (for eksempel ritonavir, kobicistat, efavirenz)
- rifampicin (antibiotika mot bakterielle infeksjoner, for eksempel tuberkulose)
- apalutamid, enzalutamid, mitotan, ceritinib, idelalisib, ribosiklib, tukatinib (legemidler som brukes til å behandle visse krefttyper)
- legemidler mot anfall eller til behandling av epilepsi (for eksempel karbamazepin og fenytoin, fenobarbital, primidon)
- johannesurt (et naturlegemiddel mot depresjon)
- legemidler som påvirker hjertet (for eksempel betablokkere og kalsiumantagonister som verapamil og diltiazem)
- legemidler som gjør hjertet mer motstandsdyktig mot unormal aktivitet (for eksempel natriumkanalblokkere som disopyramid)
- tiklopidin (et legemiddel som tas for å forhindre hjerteinfarkt og slag)
- letermovir (et legemiddel til behandling av cytomegalovirusinfeksjoner)
- noretindron (et legemiddel til behandling av diverse menstruasjonsproblemer)
- prednison (steroid)

Dersom du tar eller har tatt noen av disse legemidlene eller har endret dosen, må legen overvåke deg nøye, kanskje endre CAMZYOS-dosen din eller vurdere behandlingsalternativer.

Snakk med lege eller apotek før du bruker CAMZYOS dersom du er usikker på om du bruker noen av legemidlene ovenfor. Snakk med lege eller apotek før du avbryter eller endrer dosen av et legemiddel eller begynner å ta et nytt legemiddel.

Ikke ta noen av de ovennevnte legemidlene nå og da eller en gang iblant (uregelmessig) da det kan endre mengden CAMZYOS i kroppen.

Inntak av CAMZYOS med mat og drikke

Du må være forsiktig når du drikker grapefruktjuice mens du behandles med CAMZYOS, fordi det kan endre mengden CAMZYOS i kroppen.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Ikke ta CAMZYOS under graviditeten, i 6 måneder før du blir gravid eller dersom du er en kvinne som kan bli gravid og ikke bruker sikker prevensjon. CAMZYOS kan skade det ufødte barnet. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen informere deg om denne risikoen og sjekke om du er gravid før behandlingsstart og deretter regelmessig under behandlingen. Legen gir deg et kort som forklarer hvorfor du ikke skal bli gravid mens du tar CAMZYOS. Dersom du blir gravid, tror du er gravid eller planlegger å bli gravid mens du bruker CAMZYOS, må du umiddelbart snakke med legen.

Amming

Det er ikke kjent om CAMZYOS går over i morsmelk hos mennesker. Du skal ikke amme mens du tar CAMZYOS.

Kjøring og bruk av maskiner

Mavakamten kan ha en liten virkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom du blir svimmel når du bruker dette legemidlet, skal du ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner.

CAMZYOS inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker CAMZYOS

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte startdosen er 2,5 mg eller 5 mg via munnen én gang daglig. Legen kan ta en test for å sjekke hvordan dette legemidlet brytes ned (omsettes) i kroppen din. Resultatet kan være veiledende for CAMZYOS-behandlingen. Dersom du har leverproblemer, kan legen også forskrive en redusert startdose.

Legen overvåker hvor godt hjertet ditt fungerer mens du tar CAMZYOS, ved bruk av ekkokardiogram og kan endre dosen (øke, redusere eller midlertidig avbryte) basert på resultatene.

Legen forteller deg hvor mye CAMZYOS du skal ta.

Legen forskriver en dose som du skal ta én gang daglig, på enten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 15 mg. Den maksimale dosen er 15 mg én gang daglig. Du skal kun ta én kapsel hver dag av den dosen legen har forskrevet for å sikre at du får riktig mengde CAMZYOS.

Ta alltid CAMZYOS som forskrevet av legen.

Det første ekkokardiogrammet tas før du starter behandlingen og deretter under oppfølgingskontroller i uke 4, 8 og 12 for å undersøke responsen på CAMZYOS. Det tas deretter ekkokardiogram hver 12. uke. Dersom legen endrer CAMZYOS-dosen din på noe tidspunkt, vil et ekkokardiogram bli tatt 4 uker etterpå for å påse at dosen er riktig.

Slik tar du dette legemidlet

- Svelg kapselen hel med et glass vann til omtrent samme tid hver dag.
- Du kan ta legemidlet med mat eller mellom måltider.

Dersom du tar for mye av CAMZYOS

Dersom du tar flere kapsler enn du skal, må du kontakte lege eller oppsøke sykehus umiddelbart dersom du har tatt 3 til 5 ganger den anbefalte dosen. Ta om mulig med deg legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta CAMZYOS

Dersom du har glemt å ta CAMZYOS til vanlig tid, skal du ta dosen med en gang du husker det den samme dagen. Ta neste dose til vanlig tid neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt kapsel.

Dersom du avbryter behandling med CAMZYOS

Ikke slutt å ta CAMZYOS med mindre legen sier du skal det. Dersom du ønsker å avbryte behandlingen med CAMZYOS, må du informere legen for å drøfte den beste måten å gjøre det på.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Snakk umiddelbart med lege eller apotek dersom du får noen av disse symptomene mens du behandles med CAMZYOS:

- Ny eller forverret kortpustethet, brystmerter, utmattelse, hjertebank (kraftige hjerteslag som kan være raske eller uregelmessige) eller hevelser i bena. Dette kan være tegn og symptomer på systolisk dysfunksjon, en tilstand der hjertet ikke kan pumpe med tilstrekkelig kraft, noe som kan føre til hjertesvikt og kan være livstruende. (*Vanlig bivirkning*)

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- svimmelhet
- pustevansker

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- besvimelse

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CAMZYOS

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CAMZYOS

- Virkestoff(er) er mavakamten. Hver harde kapsel inneholder enten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg eller 15 mg mavakamten.

- Andre innholdsstoffer er:
 - kapselinnhold: kolloidal vannholdig silika, mannitol (E 421), hypromellose (E 464), krysskarmellosenatrium (E 468, se avsnitt 2 «CAMZYOS inneholder natrium»), magnesiumstearat
 - kapselskall:
 - CAMZYOS 2,5 mg harde kapsler*
gelatin, titandioksid (E 171), svart jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172)
 - CAMZYOS 5 mg harde kapsler*
gelatin, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172)
 - CAMZYOS 10 mg harde kapsler*
gelatin, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172)
 - CAMZYOS 15 mg harde kapsler*
gelatin, titandioksid (E 171), svart jernoksid (E 172)
 - trykkfarge: svart jernoksid (E 172), skjellakk (E 904), propylenglykol (E 1520), konsentrert ammoniakkløsning (E 527), kaliumhydroksid (E 525).

Hvordan CAMZYOS ser ut og innholdet i pakningen

- CAMZYOS 2,5 mg, cirka 18,0 mm i lengde, harde kapsler (kapsler) har lys lilla ugjennomsiktig topp og hvit ugjennomsiktig hoveddel merket med «2.5 mg» i svart trykk på toppen og «Mava» på hoveddelen.
- CAMZYOS 5 mg, cirka 18,0 mm i lengde, harde kapsler (kapsler) har gul ugjennomsiktig topp og hvit ugjennomsiktig hoveddel merket med «5 mg» i svart trykk på toppen og «Mava» på hoveddelen.
- CAMZYOS 10 mg, cirka 18,0 mm i lengde, harde kapsler (kapsler) har rosa ugjennomsiktig topp og hvit ugjennomsiktig hoveddel merket med «10 mg» i svart trykk på toppen og «Mava» på hoveddelen.
- CAMZYOS 15 mg, cirka 18,0 mm i lengde, harde kapsler (kapsler) har grå ugjennomsiktig topp og hvit ugjennomsiktig hoveddel merket med «15 mg» i svart trykk på toppen og «Mava» på hoveddelen.

De harde kapslene er pakket i blister av aluminiumsfolie og inneholder 14 harde kapsler.

Hver pakning inneholder enten 14, 28 eller 98 harde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.