

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

CAMZYOS 2,5 mg capsule

Fiecare capsulă conține mavacamten 2,5 mg.

CAMZYOS 5 mg capsule

Fiecare capsulă conține mavacamten 5 mg.

CAMZYOS 10 mg capsule

Fiecare capsulă conține mavacamten 10 mg.

CAMZYOS 15 mg capsule

Fiecare capsulă conține mavacamten 15 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

CAMZYOS 2,5 mg capsule

Capac opac violet-deschis pe care este imprimat cu negru textul „2.5 mg” și corp opac alb pe care este imprimat cu negru textul „Mava”, ambele în direcție radială. Dimensiunea capsulei de aproximativ 18,0 mm lungime.

CAMZYOS 5 mg capsule

Capac opac galben pe care este imprimat cu negru textul „5 mg” și corp opac alb pe care este imprimat cu negru textul „Mava”, ambele în direcție radială. Dimensiunea capsulei de aproximativ 18,0 mm lungime.

CAMZYOS 10 mg capsule

Capac opac roz pe care este imprimat cu negru textul „10 mg” și corp opac alb pe care este imprimat cu negru textul „Mava”, ambele în direcție radială. Dimensiunea capsulei de aproximativ 18,0 mm lungime.

CAMZYOS 15 mg capsule

Capac opac gri pe care este imprimat cu negru textul „15 mg” și corp opac alb pe care este imprimat cu negru textul „Mava”, ambele în direcție radială. Dimensiunea capsulei de aproximativ 18,0 mm lungime.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CAMZYOS este indicat pentru tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive (CMHO) simptomatice (New York Heart Association, NYHA, clasa II-III) la pacienții adulți (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu cardiomiopatie.

Înainte de inițierea tratamentului, fracția de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) a pacienților trebuie evaluată prin ecocardiografie (vezi pct. 4.4). Dacă FEVS este < 55%, tratamentul nu trebuie inițiat.

Înainte de inițierea tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să prezinte un test de sarcină negativ (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Pentru determinarea dozei corespunzătoare de mavacamten, se indică genotiparea citocromului P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) la pacienți. Pacienții cu fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19 pot prezenta expuneri crescute la mavacamten (de până la 3 ori), ceea ce poate duce la un risc crescut de disfuncție sistolică, în comparație cu metabolizatorii normali (vezi pct. 4.4 și 5.2). Dacă tratamentul este inițiat înainte de determinarea fenotipului CYP2C19, pacienții trebuie să urmeze instrucțiunile de dozare pentru metabolizatorii lenți (vezi figura 1 și tabelul 1) până la determinarea fenotipului CYP2C19.

Doze

Intervalul dozelor este cuprins între 2,5 mg și 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg sau 15 mg).

Fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19

Doza inițială recomandată este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală. Doza maximă este de 5 mg, o dată pe zi. Pacientul trebuie evaluat cu privire la răspunsul clinic timpuriu, în funcție de gradientul tractului de ejeecție al ventriculului stâng (TEVS) cu manevra Valsalva, la 4 și la 8 săptămâni după inițierea tratamentului (vezi figura 1).

Fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19

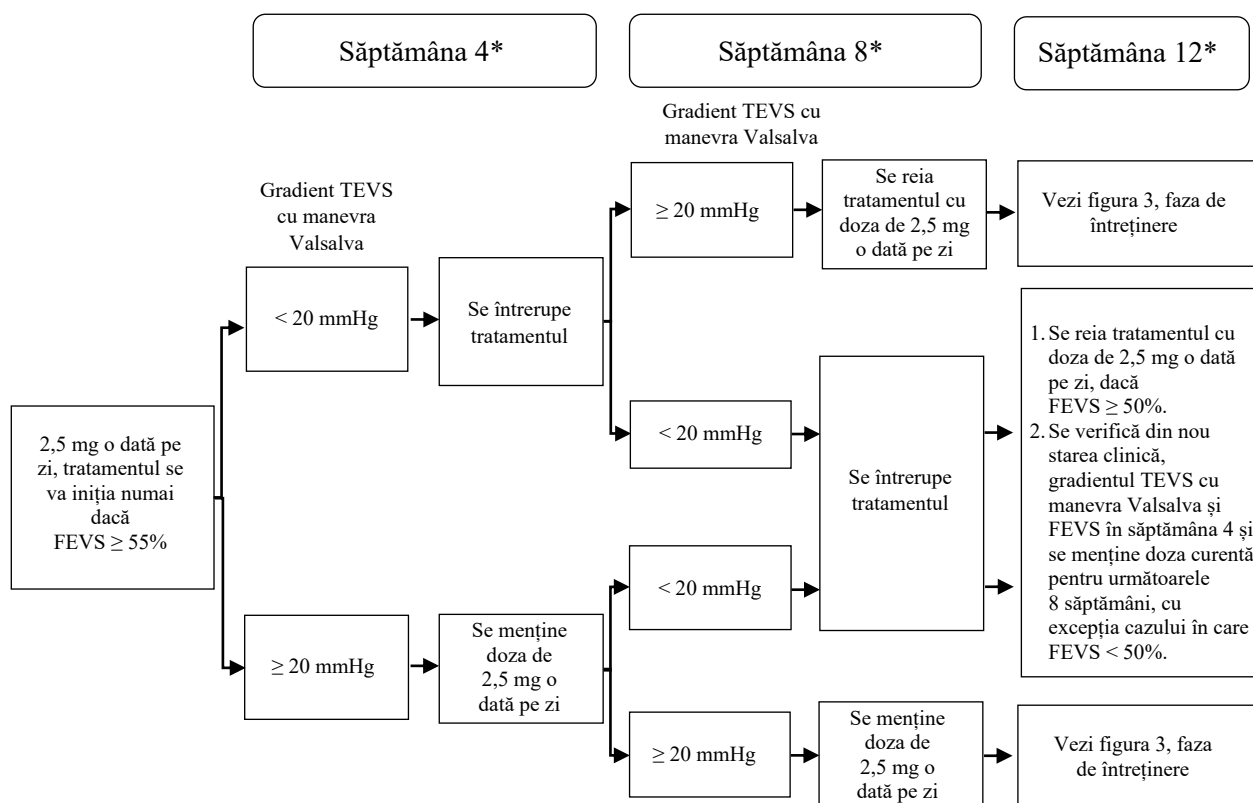
Doza inițială recomandată este de 5 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală. Doza maximă este de 15 mg o dată pe zi. Pacientul trebuie evaluat cu privire la răspunsul clinic timpuriu, în funcție de gradientul TEVS cu manevra Valsalva, la 4 și la 8 săptămâni după inițierea tratamentului (vezi figura 2).

După stabilirea unei doze de întreținere individualizate cu FEVS \geq 55%, pacienții trebuie evaluați la interval de 6 luni. Pentru pacienții cu FEVS 50-55% indiferent de gradientul TEVS cu manevra Valsalva, pacienții trebuie evaluați la interval de 3 luni (vezi figura 3). Dacă la orice vizită medicală valoarea FEVS a pacientului este < 50%, tratamentul trebuie întrerupt timp de 4 săptămâni și până când FEVS revine la o valoare \geq 50% (vezi figura 4).

În cazul pacienților cu o boală intercurrentă, cum ar fi infecție severă sau aritmie (inclusiv fibrilație atrială sau alte tahiaritmii necontrolate), care poate afecta funcția sistolică, se recomandă evaluarea FEVS, iar creșterile dozei nu sunt recomandate până la rezolvarea bolii intercurrente (vezi pct. 4.4).

La pacienții care nu au prezentat niciun răspuns (de exemplu, nicio îmbunătățire a simptomelor, a calității vieții, a capacității de efort fizic, a gradientului TEVS) după 4-6 luni de tratament cu doza maximă tolerată, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului.

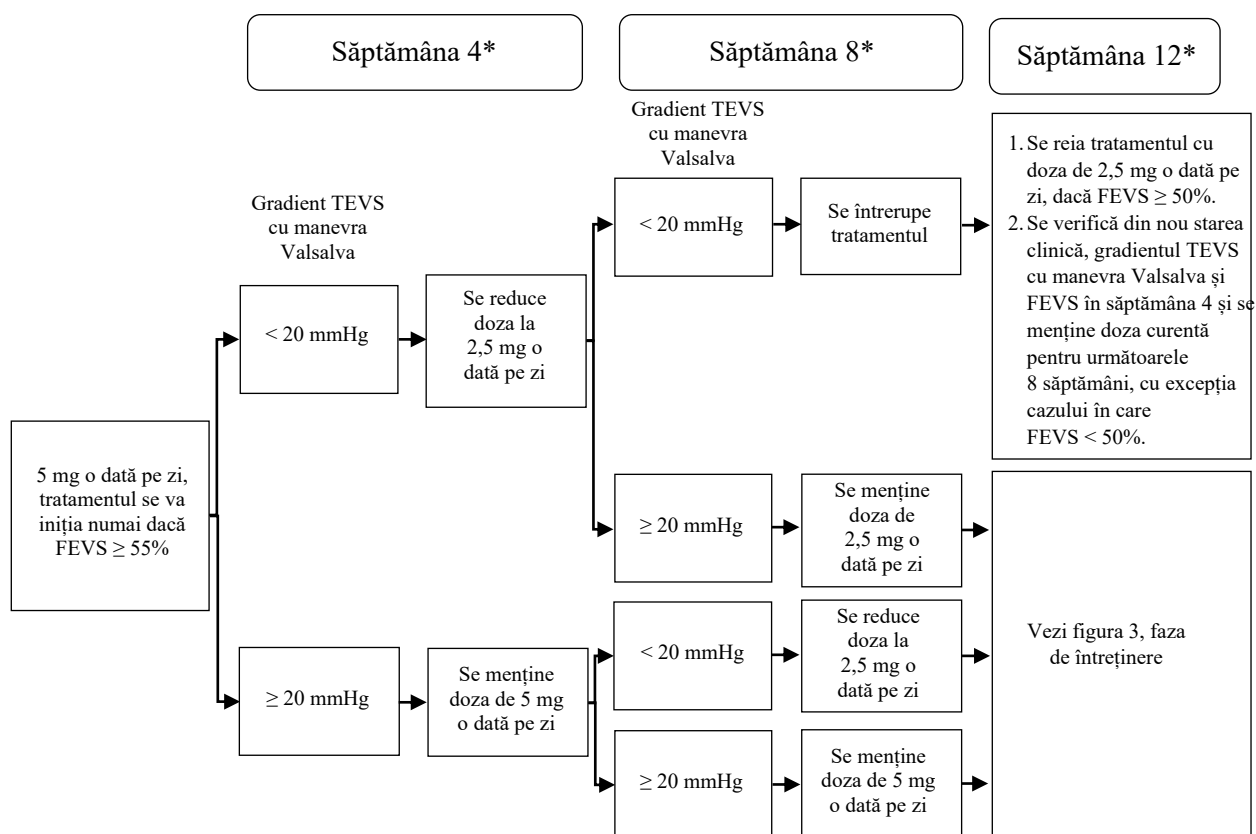
Figura 1: Inițierea tratamentului la pacienții cu fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19



* Se întrerupe tratamentul dacă valoarea FEVS este $< 50\%$ la orice vizită medicală; se reia tratamentul după 4 săptămâni, dacă valoarea FEVS este $\geq 50\%$ (vezi figura 4).

FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; TEVS = tractul de ejecție al ventriculului stâng

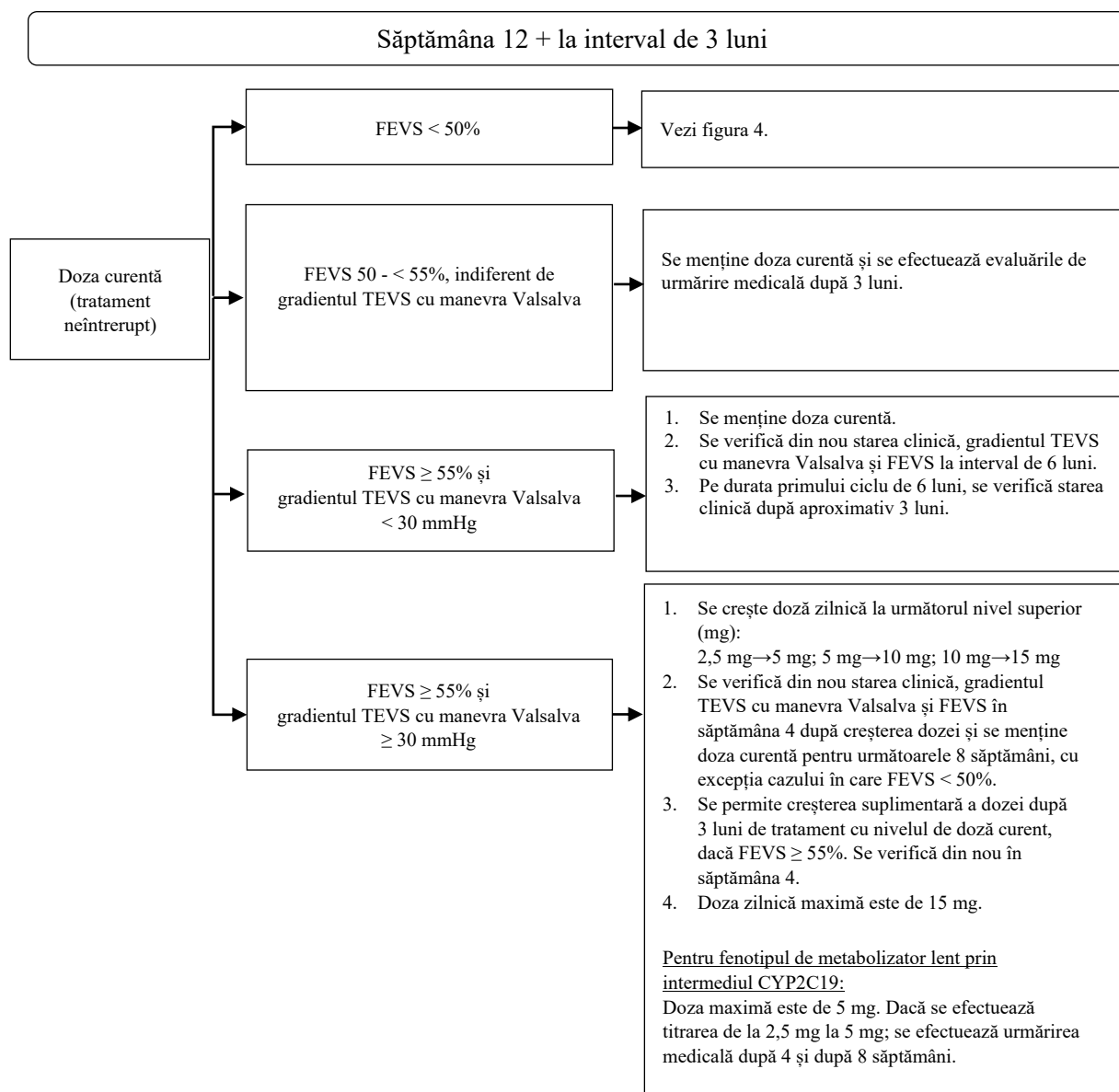
Figura 2: Inițierea tratamentului la pacienții cu fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19



* Se întrerupe tratamentul dacă valoarea FEVS este < 50% la orice vizită medicală; se reia tratamentul după 4 săptămâni, dacă valoarea FEVS este ≥ 50% (vezi figura 4).

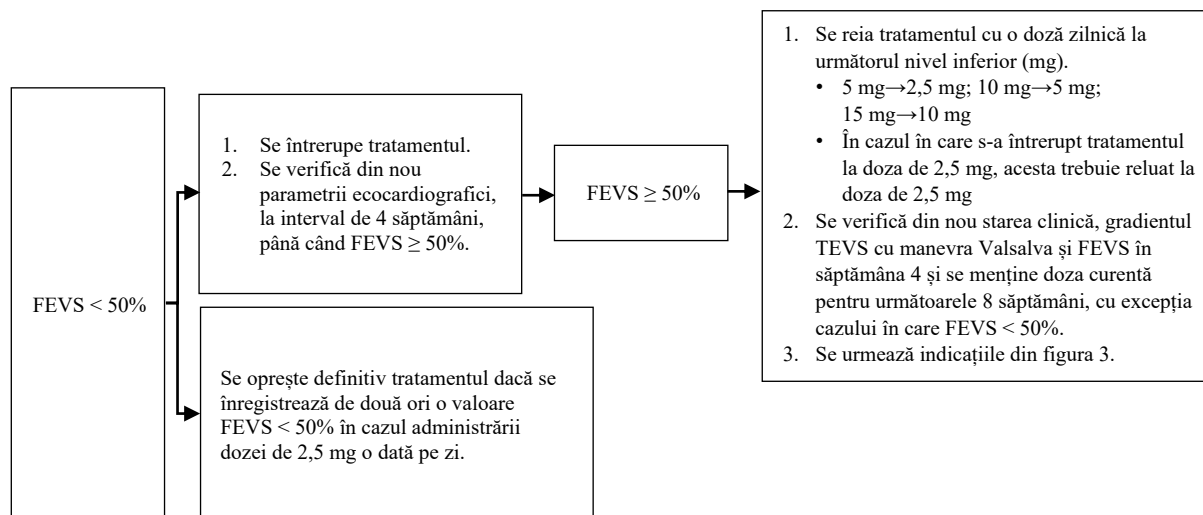
FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; TEVS = tractul de ejecție al ventriculului stâng

Figura 3: Faza de întreținere



FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; TEVS = tractul de ejecție al ventriculului stâng

Figura 4: Întreruperea tratamentului la orice vizită medicală, dacă FEVS < 50%



FEVS = fracția de ejeecție a ventriculului stâng; TEVS = tractul de ejeecție al ventriculului stâng

Modificarea dozei când se administrează medicamente concomitente

În cazul tratamentului concomitent cu inhibitori și inductori ai CYP2C19 sau ai CYP3A4, se urmează pașii indicați în tabelul 1 (vezi și pct. 4.5).

Tabelul 1: Modificarea dozei de mavacamten când se administrează medicamente concomitente

Medicament concomitent	Fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19*	Fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19
Inhibitori		
Administrarea cu o asociere a unui inhibitor puternic al CYP2C19 și a unui inhibitor puternic al CYP3A4	Contraindicat (vezi pct. 4.3).	Contraindicat (vezi pct. 4.3).
Inhibitor puternic al CYP2C19	Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5). Dacă fenotipul CYP2C19 nu a fost încă determinat: Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 2,5 mg. Trebuie redusă doza de la 5 mg la 2,5 mg sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg (vezi pct. 4.5).	Se inițiază administrarea de mavacamten la o doză de 2,5 mg. Trebuie redusă doza de la 15 mg la 5 mg și de la 10 mg și 5 mg la 2,5 mg sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg (vezi pct. 4.5).
Inhibitor puternic al CYP3A4	Contraindicat (vezi pct. 4.3).	Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).
Inhibitor moderat al CYP2C19	Nu este necesară ajustarea dozei. Dacă fenotipul CYP2C19 nu a fost încă determinat: Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 2,5 mg. Trebuie redusă doza de la 5 mg la 2,5 mg sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg (vezi pct. 4.5).	Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 5 mg. Trebuie redusă doza cu un nivel sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg (vezi pct. 4.5).

Medicament concomitent	Fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19*	Fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19
Inhibitor moderat sau slab al CYP3A4	Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 2,5 mg. Dacă pacienților li se administrează o doză de 5 mg de mavacamten, doza acestora trebuie redusă la 2,5 mg (vezi pct. 4.5).	Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).
Inductori		
Oprirea administrării sau reducerea dozei unui inductor puternic al CYP2C19 și a unui inductor puternic al CYP3A4	Trebuie redusă doza de la 5 mg la 2,5 mg sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg (vezi pct. 4.5).	Trebuie redusă doza cu un nivel atunci când se utilizează doze de 5 mg sau mai mari, la oprirea administrării sau reducerea dozei unor inductori puternici în timpul tratamentului cu mavacamten (vezi pct. 4.5). Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se utilizează doza de 2,5 mg.
Oprirea administrării sau reducerea dozei unui inductor moderat sau slab al CYP3A4	Se reduce doza de mavacamten la 2,5 mg sau se întrerupe tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg (vezi pct. 4.5).	Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

* inclusiv pacienții la care fenotipul CYP2C19 nu a fost încă determinat.

Doze omise sau întârziate

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, iar următoarea doză programată trebuie administrată la ora obișnuită, în ziua următoare. Nu trebuie administrate două doze în aceeași zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în ceea ce privește doza standard și schema de titrare la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei în ceea ce privește doza standard și schema de titrare la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată [RFGe] de 60-89 ml/min/1,73 m²) până la moderată (RFGe de 30-59 ml/min/1,73 m²). Nu se pot face recomandări privind dozele administrate pacienților cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m²), deoarece mavacamten nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Doza inițială de mavacamten trebuie să fie de 2,5 mg la toți pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) și moderată (clasa Child-Pugh B), deoarece există probabilitatea de creștere a expunerii la mavacamten (vezi pct. 5.2). Nu se pot face recomandări privind dozele administrate pacienților cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece mavacamten nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea mavacamten la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mavacamten nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani din cauza potențialelor probleme legate de siguranță.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Tratamentul trebuie administrat o dată pe zi, în timpul sau în afara meselor, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Capsula trebuie înghițită întregă, cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- În timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Tratament concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, la pacienții cu fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19 și fenotip nedeterminat al CYP2C19 (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).
- Tratament concomitent cu o asociere de inhibitor puternic al CYP2C19 și inhibitor puternic al CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Disfuncție sistolică definită ca FEVS simptomatică < 50%

Mavacamten reduce FEVS și poate provoca insuficiență cardiacă din cauza disfuncției sistolice definite ca FEVS simptomatică < 50%. Pacienții cu o boală intercurrentă gravă, cum ar fi infecție sau aritmie (inclusiv fibrilație atrială sau alte tahiaritmii necontrolate), sau cei care sunt supuși unei intervenții chirurgicale cardiace majore, pot prezenta un risc mai mare de disfuncție sistolică și de evoluție către insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.8). Dispneea nou apărută sau agravată, durerea toracică, oboseala, palpitațiile, edemul picioarelor sau creșterea concentrației plasmatice a peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B (NT-proBNP) pot fi semne și simptome ale disfuncției sistolice și trebuie să impună efectuarea unei evaluări a funcției cardiace. FEVS trebuie măsurată înainte de inițierea tratamentului și monitorizată atent ulterior. Pentru a asigura menținerea FEVS \geq 50%, poate fi necesară întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Riscul de insuficiență cardiacă sau pierderea răspunsului la mavacamten din cauza interacțiunilor

Mavacamten este metabolizat în principal de CYP2C19 și, într-o măsură mai mică, de CYP3A4, iar la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19 în special de CYP3A4, ceea ce poate duce la următoarele interacțiuni (vezi pct. 4.5):

- Inițierea tratamentului sau creșterea dozei unui inhibitor puternic sau moderat al CYP3A4 sau a oricărui inhibitor al CYP2C19 poate crește riscul de insuficiență cardiacă din cauza disfuncției sistolice.
- Oprirea tratamentului sau reducerea dozei oricărui inhibitor al CYP3A4 sau al CYP2C19 poate duce la pierderea răspunsului terapeutic la mavacamten.
- Inițierea tratamentului cu un inductor puternic al CYP3A4 sau cu un inductor puternic al CYP2C19 poate duce la pierderea răspunsului terapeutic la mavacamten.
- Oprirea tratamentului cu un inductor puternic al CYP3A4 sau cu un inductor puternic al CYP2C19 poate crește riscul de insuficiență cardiacă din cauza disfuncției sistolice.

Înainte de inițierea tratamentului cu mavacamten și pe durata acestuia, trebuie luat în considerare potențialul de producere a unor interacțiuni, inclusiv cu medicamente care se eliberează fără prescripție medicală (cum ar fi omeprazol sau esomeprazol).

- Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, la pacienții cu fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19 și fenotip nedeterminat al CYP2C19, este contraindicat (vezi pct. 4.3).

- Tratamentul concomitent cu o asociere de inhibitor puternic al CYP2C19 și inhibitor puternic al CYP3A4 este contraindicat (vezi pct. 4.3)
- La pacienții la care se inițiază sau se oprește un tratament cu inhibitori sau inductori ai CYP2C19 sau ai CYP3A4 sau la care este modificată doza unor medicamente administrate concomitent care sunt inhibitori sau inductori ai CYP2C19 sau ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2 și 4.5), poate fi necesară ajustarea dozei de mavacamten și/sau monitorizarea atentă. Nu se recomandă administrarea intermitentă a acestor medicamente (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de inotropi negativi

Siguranța utilizării concomitente a mavacamten cu disopiramidă sau a utilizării mavacamten la pacienții care iau beta-blocante în asociere cu verapamil sau diltiazem nu a fost stabilită. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați atent atunci când urmează tratament concomitent cu aceste medicamente (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea embrio-fetală

Pe baza studiilor efectuate la animale, se suspectează că mavacamten cauzează toxicitate embrio-fetală când este administrat femeilor gravide (vezi pct. 5.3). Din cauza riscului asupra fătului, CAMZYOS este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Înainte de inițierea tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la riscul asupra fătului, trebuie să prezinte un test de sarcină negativ și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 6 luni după oprirea tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Dacă se inițiază un tratament cu un nou inotrop negativ sau dacă doza unui inotrop negativ este crescută la un pacient tratat cu mavacamten, trebuie asigurată o supraveghere medicală atentă, cu monitorizarea FEVS, până la obținerea dozelor stabile și a unui răspuns clinic (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Efectul altor medicamente asupra mavacamten

La metabolizatorii intermediari, normali, rapizi și ultrarapizi prin intermediul CYP2C19, mavacamten este metabolizat în principal de CYP2C19 și, într-o măsură mai mică, de CYP3A4. La metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19, metabolizarea se realizează în special prin intermediul CYP3A4 (vezi pct. 5.2). Inhibitorii/inductorii CYP2C19 și inhibitorii/inductorii CYP3A4 pot afecta, astfel, clearance-ul mavacamten și pot crește/reduce concentrația plasmatică de mavacamten, iar aceasta va depinde de fenotipul CYP2C19.

În toate studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase au fost înrolați în principal pacienți metabolizatori normali prin intermediul CYP2C19, iar în evaluarea interacțiunii medicamentoase nu au fost incluși pacienți metabolizatori lenți prin intermediul CYP2C19 și, prin urmare, efectul administrării unor inhibitori ai CYP2C19 și ai CYP3A4 concomitent cu administrarea de mavacamten, la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19 nu este cunoscut în totalitate.

În cazul pacienților la care se inițiază sau se oprește un tratament cu inhibitori ai CYP2C19 sau ai CYP3A4 sau inductori ai CYP2C19 sau ai CYP3A4 sau la care este modificată doza unor medicamente administrate concomitent care sunt inhibitori ai CYP2C19 sau ai CYP3A4 sau inductori ai CYP2C19 sau ai CYP3A4, recomandările de modificare a dozei și/sau monitorizare suplimentară sunt furnizate în tabelul 2.

Inhibitori puternici ai CYP2C19 plus inhibitori puternici ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a mavacamten cu o asociere de inhibitor puternic al CYP2C19 și inhibitor puternic al CYP3A4 este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai CYP2C19

Efectul unui inhibitor moderat și al unui inhibitor puternic al CYP2C19 asupra farmacocineticii (FC) mavacamten nu a fost investigat în cadrul unui studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase.

Efectul unui inhibitor puternic al CYP2C19 (de exemplu, ticlopidină) va fi similar cu efectul statusului de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19 (vezi tabelul 1).

Administrarea concomitentă a mavacamten cu un inhibitor slab al CYP2C19 (omeprazol) a dus la creșterea ASC_{inf} a mavacamten cu 48%, fără niciun efect asupra C_{max} , la metabolizatorii normali prin intermediul CYP2C19.

Administrarea intermitentă a unui inhibitor al CYP2C19 (cum ar fi omeprazol sau esomeprazol) nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP3A4

Efectul unor inhibitori puternici ai CYP3A4 asupra farmacocineticii (FC) mavacamten nu a fost investigat în cadrul unui studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase. Se preconizează că administrarea concomitentă a mavacamten cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (itraconazol), la metabolizatorii normali prin intermediul CYP2C19, va duce la creșterea concentrației plasmatice de mavacamten cu până la 59% și cu până la 40% în ASC_{0-24} și, respectiv, C_{max} .

Administrarea concomitentă a mavacamten cu un inhibitor moderat al CYP3A4 (verapamil), la metabolizatorii normali prin intermediul CYP2C19, a dus la creșterea concentrației plasmatice de mavacamten cu 16% și cu 52% în ASC_{inf} și, respectiv, C_{max} . Această modificare nu a fost considerată a fi semnificativă clinic.

Inductori ai CYP2C19 și ai CYP3A4

Nu au fost desfășurate studii clinice privind interacțiunile, pentru a investiga efectul administrării concomitente cu un inductor puternic al CYP3A4 și al CYP2C19. Se prognozează că administrarea concomitentă a mavacamten cu un inductor puternic atât al CYP2C19, cât și al CYP3A4 (de exemplu, rifampicină) afectează în mod semnificativ farmacocinetica (FC) mavacamten și duce la o eficacitate redusă, și prin urmare, administrarea concomitentă cu inductori puternici atât ai CYP2C19, cât și ai CYP3A4, nu este recomandată. Dacă se oprește tratamentul concomitent cu un inductor puternic al CYP2C19 sau al CYP3A4, se crește numărul de evaluări clinice și trebuie redusă doza de mavacamten (vezi pct. 4.2).

Tabelul 2: Modificarea dozei de mavacamten/monitorizarea, când se administrează medicamente concomitente

Medicament concomitent	Fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19*	Fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19
Inhibitori		
Administrarea cu o asociere a unui inhibitor puternic al CYP2C19 și a unui inhibitor puternic al CYP3A4	Contraindicat (vezi pct. 4.3)	Contraindicat (vezi pct. 4.3)
Inhibitor puternic al CYP2C19 (de exemplu, ticlopidină, fluconazol, fluvoxamină)	<p>Nu este necesară ajustarea dozei. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).</p> <p>Dacă fenotipul CYP2C19 nu a fost încă determinat: Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 2,5 mg. Trebuie redusă doza de la 5 mg la 2,5 mg sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).</p>	<p>Se inițiază administrarea de mavacamten la o doză de 2,5 mg. Trebuie redusă doza de la 15 mg la 5 mg și de la 10 mg și 5 mg la 2,5 mg sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).</p>
Inhibitor puternic al CYP3A4 (de exemplu, claritromicină, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, ritonavir, cobicistat, ceritinib, idelalisib, tucatinib)	Contraindicat (vezi pct. 4.3)	Nu este necesară ajustarea dozei. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).
Inhibitor moderat al CYP2C19 (de exemplu, fluconazol, fluoxetină, omeprazol ^a)	<p>Nu este necesară ajustarea dozei. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare. Se ajustează doza de mavacamten pe baza evaluării clinice (vezi pct. 4.2).</p> <p>Dacă fenotipul CYP2C19 nu a fost încă determinat: Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 2,5 mg. Trebuie redusă doza de la 5 mg la 2,5 mg sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare. Se ajustează doza de mavacamten pe baza evaluării clinice (vezi pct. 4.2).</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 5 mg.</p> <p><i>Inițierea sau creșterea dozei unui inhibitor moderat în timpul tratamentului cu mavacamten:</i> Trebuie redusă doza cu un nivel sau trebuie întrerupt tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).</p>

Medicament concomitent	Fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19*	Fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19
Inhibitor moderat al CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, suc de grepfrut, verapamil, diltiazem)	<p>Dacă pacientul se află sub tratament la inițierea administrării de mavacamten, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 2,5 mg.</p> <p><i>Inițierea sau creșterea dozei unui inhibitor moderat în timpul tratamentului cu mavacamten:</i></p> <p>Dacă pacienților li se administrează o doză de 5 mg de mavacamten, doza acestora trebuie redusă la 2,5 mg, iar dacă se utilizează doza de 2,5 mg, trebuie întrerupt tratamentul timp de 4 săptămâni.</p> <p>Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).</p>	Nu este necesară ajustarea dozei. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).
Inhibitor slab al CYP2C19 (de exemplu, cimetidină, citalopram, omeprazol ^a , esomeprazol)	Nu este necesară ajustarea dozei. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare. Se ajustează doza de mavacamten pe baza evaluării clinice (vezi pct. 4.2).	<i>Inițierea sau creșterea dozei unui inhibitor slab în timpul tratamentului cu mavacamten:</i> Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare. Se ajustează doza de mavacamten pe baza evaluării clinice (vezi pct. 4.2).
Inhibitor slab al CYP3A4 (de exemplu, cimetidină, esomeprazol, pantoprazol)	<p>Dacă pacientul se află sub tratament la inițierea administrării de mavacamten, nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 2,5 mg.</p> <p><i>Inițierea sau creșterea dozei unui inhibitor slab în timpul tratamentului cu mavacamten:</i></p> <p>Dacă pacienților li se administrează o doză de 5 mg de mavacamten, doza acestora trebuie redusă la 2,5 mg, iar dacă se utilizează doza de 2,5 mg, trebuie întrerupt tratamentul timp de 4 săptămâni.</p> <p>Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).</p>	<i>Inițierea sau creșterea dozei unui inhibitor slab în timpul tratamentului cu mavacamten:</i> Nu este necesară ajustarea dozei. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare. Se ajustează doza de mavacamten pe baza evaluării clinice (vezi pct. 4.2).

Medicament concomitent	Fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19*	Fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19
Inductori		
<p>Inductor puternic al CYP2C19 și inductor puternic al CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, apalutamidă, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, carbamazepină, efavirenz, sunătoare)</p>	<p><i>Inițierea sau creșterea dozei unui inductor puternic în timpul tratamentului cu mavacamten:</i> Se monitorizează gradientul TEVS și FEVS după 4 săptămâni. Se ajustează doza de mavacamten pe baza evaluării clinice și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2). Doza maximă este de 5 mg.</p> <p><i>Oprirea administrării sau reducerea dozei unui inductor puternic în timpul tratamentului cu mavacamten:</i> Se reduce doza de mavacamten de la 5 mg la 2,5 mg sau se întrerupe tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).</p>	<p><i>Inițierea sau creșterea dozei unui inductor puternic în timpul tratamentului cu mavacamten:</i> Se monitorizează gradientul TEVS și FEVS după 4 săptămâni. Se ajustează doza de mavacamten pe baza evaluării clinice și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).</p> <p><i>Oprirea administrării sau reducerea dozei unui inductor puternic în timpul tratamentului cu mavacamten:</i> Se reduce doza de mavacamten cu un nivel atunci când se utilizează doze de 5 mg sau mai mari. Se menține doza de mavacamten atunci când se utilizează doza de 2,5 mg. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).</p>

Medicament concomitent	Fenotip de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19*	Fenotip de metabolizator intermediar, normal, rapid și ultrarapid prin intermediul CYP2C19
Inductor moderat sau slab al CYP2C19 (de exemplu, letermovir, noretindronă, prednison)	Nu este necesară ajustarea dozei. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare. Se ajustează doza de mavacamten pe baza evaluării clinice (vezi pct. 4.2).	<p><i>Inițierea dozei de inductor moderat sau slab în timpul tratamentului cu mavacamten:</i> Se monitorizează gradientul TEVS și FEVS după 4 săptămâni. Se ajustează doza de mavacamten pe baza evaluării clinice și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).</p> <p><i>Oprirea administrării unui inductor moderat sau slab în timpul tratamentului cu mavacamten:</i> Se reduce doza de mavacamten cu un nivel atunci când se utilizează doze de 5 mg sau mai mari. Se menține doza de mavacamten atunci când se utilizează doza de 2,5 mg. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare. Se ajustează doza de mavacamten pe baza evaluării clinice (vezi pct. 4.2).</p>
Inductor moderat sau slab al CYP3A4 (de exemplu, fenobarbital, primidonă)	<p><i>Inițierea sau creșterea dozei unui inductor moderat sau slab în timpul tratamentului cu mavacamten:</i> Se monitorizează gradientul TEVS și FEVS după 4 săptămâni. Se ajustează doza de mavacamten pe baza evaluării clinice și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).</p> <p><i>Oprirea administrării sau reducerea dozei unui inductor moderat sau slab în timpul tratamentului cu mavacamten:</i> Se reduce doza de mavacamten la 2,5 mg sau se întrerupe tratamentul dacă se utilizează doza de 2,5 mg. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare (vezi pct. 4.2).</p>	Nu este necesară ajustarea dozei. Se monitorizează FEVS după 4 săptămâni și, ulterior, se reia programul de monitorizare al pacientului și programul de titrare. Se ajustează doza de mavacamten pe baza evaluării clinice (vezi pct. 4.2).

* Inclusiv pacienții la care fenotipul CYP2C19 nu a fost încă determinat.

^a Omeprazol este considerat un inhibitor slab al CYP2C19 la o doză de 20 mg o dată pe zi și un inhibitor moderat al CYP2C19 la o doză zilnică totală de 40 mg.

Efectul mavacamten asupra altor medicamente

Datele *in vitro* privind mavacamten sugerează o posibilă inducție a CYP3A4. Administrarea concomitentă a unui tratament de 17 zile cu mavacamten, la expuneri relevante clinic, la metabolizatori normali, rapizi și ultrarapizi prin intermediul CYP2C19, nu a redus expunerea la etinil-estradiol și noretindronă, care sunt componentele contraceptivelor orale tipice și substraturi ale

CYP3A4. Mai mult, administrarea concomitentă a unui tratament de 16 zile cu mavacamten, la metabolizatori normali prin intermediul CYP2C19, la expuneri relevante clinic, a dus la o scădere cu 13% a concentrației plasmatică de midazolam. Această modificare nu a fost considerată a fi semnificativă clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă / Contracepția la femei

CAMZYOS este contraindicat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. 4.3). Prin urmare, înainte de inițierea tratamentului la femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie să fie disponibil un test de sarcină negativ și trebuie asigurată consiliere cu privire la riscurile grave asupra fătului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 6 luni după oprirea tratamentului cu CAMZYOS, întrucât eliminarea mavacamten din organism, după oprirea tratamentului, durează de aproximativ 5 ori timpul de înjumătățire plasmatică (aproximativ 45 de zile la metabolizatorii normali prin intermediul CYP2C19 și 115 zile la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Când se oprește tratamentul cu mavacamten în vederea planificării unei sarcini, trebuie luată în considerare posibilitatea ca obstrucționarea TEVS să revină și să se observe reapariția simptomelor (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea mavacamten la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Se suspectează că mavacamten cauzează toxicitate embrio-fetală când este administrat în timpul sarcinii. Prin urmare, CAMZYOS este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu CAMZYOS trebuie oprit cu 6 luni înainte de a planifica o sarcină (vezi pct. 4.4). Dacă o pacientă rămâne gravidă, tratamentul cu mavacamten trebuie oprit. Trebuie oferite recomandări medicale cu privire la riscul de efecte nocive asupra fătului asociate cu tratamentul și trebuie efectuate examinări ecografice.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă mavacamten sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu există informații cu privire la excreția mavacamten sau a metaboliților acestuia în laptele animalelor (vezi pct. 5.3). Din cauza efectelor adverse necunoscute ale mavacamten la nou-născuții/sugarii alăptați, femeile nu trebuie să alăpteze pe durata tratamentului cu mavacamten.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date despre mavacamten cu privire la fertilitatea umană. Studiile la animale sunt insuficiente în ceea ce privește fertilitatea la cele două sexe (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Mavacamten are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pe durata utilizării mavacamten pot apărea amețeli. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă amețeli.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate pentru mavacamten sunt amețelile (17%), dispneea (12%), disfuncția sistolică (5%) și sincopa (5%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu mavacamten în două studii de fază 3 (EXPLORER-HCM și VALOR-HCM) sunt prezentate în tabelul de mai jos. Un total de 179 de pacienți au utilizat câte o doză zilnică de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg sau 15 mg de mavacamten. Durata mediană a tratamentului la pacienții cărora li s-a administrat mavacamten a fost de 30,1 săptămâni (interval: între 1,6 și 40,3 săptămâni).

Reacțiile adverse incluse în tabelul 3 sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, conform MedDRA. Pentru fiecare clasificare pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței și a gravității. În plus, categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse este definită ca fiind: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Tabelul 3: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Foarte frecvente
	Sincopă	Frecvente
Tulburări cardiace	Disfuncție sistolică ^a	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Foarte frecvente

^a Definită ca FEVS < 50% cu sau fără simptome.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Disfuncție sistolică

În studiile clinice de fază 3, 5% (9/179) dintre pacienții din grupul de tratament cu mavacamten au prezentat reduceri reversibile ale FEVS < 50% (mediană 45%; interval: 35-49%) pe durata tratamentului. La 56% (5/9) dintre pacienți, s-au observat reduceri care nu au fost însoțite de alte manifestări clinice. La toți pacienții tratați cu mavacamten, FEVS s-a restabilit după întreruperea tratamentului, iar aceștia au finalizat participarea la studiu sub tratament (vezi pct. 4.4).

Dispnee

În studiile clinice de fază 3, dispneea a fost raportată la 12,3% dintre pacienții tratați cu mavacamten, comparativ cu 8,7% în rândul pacienților cărora li s-a administrat placebo. În studiul EXPLORER-HCM, majoritatea (67%) evenimentelor de dispnee au fost raportate după ce s-a oprit tratamentul cu mavacamten, cu un interval median până la debut de 2 săptămâni (interval: 0,1-4,9) de la ultima doză.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența privind supradozajul cu mavacamten la om este limitată. Mavacamten a fost administrat în doză unică de până la 144 mg la pacienții cu CMH. La această doză a fost raportată o reacție adversă gravă de reacție vasovagală, hipotensiune arterială și asistolie care a durat 38 de secunde. La subiecții sănătoși, au fost administrate doze de până la 25 mg, timp de până la 25 de zile. S-a observat o reducere a FEVS de 20% sau mai mare la 3 din 8 participanți tratați cu doze aflate la nivelul de 25 mg. Rezultatul cel mai probabil al supradozajului cu mavacamten este disfuncția sistolică. Dacă este

justificat, tratamentul supradozajului cu mavacamten constă în oprirea tratamentului cu mavacamten, precum și în măsuri de susținere medicală pentru menținerea statusului hemodinamic (de exemplu, inițierea susținerii inotrope cu agenți adrenergici), inclusiv cu monitorizarea atentă a funcțiilor vitale și a FEVS și controlarea stării clinice a pacientului.

La subiecții sănătoși aflați în post alimentar pe parcursul nopții, administrarea de cărbune activat la 2 ore (aproximativ t_{max}) după ingerarea unei doze de 15 mg de mavacamten a redus absorbția, exprimată ca ASC_{0-72} , cu 20%. Administrarea de cărbune activat la 6 ore după administrarea dozei de mavacamten nu a avut niciun efect asupra absorbției. Astfel, administrarea precoce (înainte sau cât mai curând posibil după t_{max}) de cărbune activat poate fi luată în considerare în abordarea terapeutică a supradozajului sau a ingerării accidentale de mavacamten. Postprandial, cărbunele activat poate fi în continuare eficace după 2 ore de la administrarea dozei de mavacamten, ca urmare a întârzierii t_{max} (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie cardiacă, alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, codul ATC: C01EB24

Mecanism de acțiune

Mavacamten este un inhibitor selectiv, alosteric și reversibil al miozinei cardiace. Mavacamten modulează numărul de capete de miozină care pot intra în stări generatoare de energie, reducând (sau, în cazul CMH, normalizând) astfel probabilitatea formării de punți transversale sistolice și punți transversale diastolice reziduale producătoare de forță. De asemenea, mavacamten comută populația generală de miozină către o stare super-relaxată, conservatoare de energie, dar recrutabilă. Formarea de punți transversale în exces și dereglarea stării super-relaxate a miozinei sunt mecanisme distinctive ale CMH, care pot duce la hipercontractilitate, afectare a relaxării, consum excesiv de energie și tensionare a peretelui miocardic. La pacienții cu CMH, inhibarea miozinei cardiace cu mavacamten normalizează contractilitatea, reduce obstrucția dinamică a TEVS și îmbunătățește presiunile de umplere cardiacă.

Efecte farmacodinamice

FEVS

În studiul EXPLORER-HCM, FEVS medie [abatere standard (AS)] în repaus a fost de 74% (6) la momentul de referință inițial în ambele brațe de tratament, reducerile modificării medii absolute față de valoarea de referință inițială a FEVS au fost de -4% (II 95%: -5,3, -2,5) în brațul de tratament cu mavacamten și de 0% (II 95%: -1,2, 1,0) în brațul cu administrare de placebo pe parcursul perioadei de tratament de 30 de săptămâni. În săptămâna 38, după o întrerupere de 8 săptămâni a tratamentului cu mavacamten, FEVS medie a fost similară cu valoarea de referință inițială pentru ambele brațe de tratament.

Obstrucționarea TEVS

În studiul EXPLORER-HCM, pacienții au obținut reduceri ale valorii medii a gradientului TEVS în condiții de repaus și cu provocare (cu manevra Valsalva) până în săptămâna 4, care au fost menținute pe durata studiului de 30 de săptămâni. În săptămâna 30, modificarea medie față de valoarea de referință inițială a gradientilor TEVS în repaus și cu manevra Valsalva a fost de -39 (II 95%: -44,0, -33,2) mmHg și, respectiv, de -49 (II 95%: -55,4, -43,0) mmHg pentru brațul de tratament cu mavacamten și de -6 (II 95%: -10,5, -0,5) mmHg și, respectiv, de -12 (II 95%: -17,6, -6,6) mmHg pentru brațul cu administrare de placebo. În săptămâna 38, după 8 săptămâni de eliminare a mavacamten, FEVS medie și valorile medii ale gradientilor TEVS au avut valori similare cu cele de referință inițiale pentru ambele brațe de tratament.

Electrofiziologie cardiacă

În CMH, intervalul QT poate fi intrinsec prelungit din cauza bolii subiacente, în asociere cu stimularea ventriculară sau în asociere cu medicamente cu potențial de prelungire a intervalului QT utilizate în mod obișnuit la populația cu CMH. O analiză a relației expunere-răspuns pentru toate studiile clinice efectuate la pacienții cu CMH a arătat o scurtare dependentă de concentrație a intervalului QTcF indusă de mavacamten. Modificarea medie, corectată pentru placebo, față de valoarea de referință inițială la pacienții cu CMHO a fost de -8,7 ms (limita superioară și cea inferioară a ÎI de 90% -6,7 ms și, respectiv, -10,8 ms) la valoarea mediană a C_{max} la starea de echilibru de 452 ng/ml. Pacienții cu intervale QTcF de referință inițiale mai lungi au avut tendința de a prezenta scurtarea cea mai mare.

În concordanță cu rezultatele non-clinice constatate la inimile normale, într-un studiu clinic cu subiecți sănătoși, expunerea susținută la mavacamten la niveluri supraterapeutice, care determină diminuarea marcată a funcției sistolice a fost asociată cu prelungirea intervalului QTc (< 20 ms). Nu au fost observate modificări acute ale intervalului QTc la expuneri comparabile (sau mai mari) după administrarea de doze unice. Rezultatele constatate la inimile sănătoase sunt atribuite unui răspuns adaptativ la modificările cardiace mecanice/funcționale (diminuare mecanică marcată a funcției VS), care apar ca răspuns la inhibarea miozinei în inimile cu fiziologie normală și contractilitate normală a VS.

Eficacitate și siguranță clinică

EXPLORER-HCM

Eficacitatea mavacamten a fost evaluată într-un studiu de fază 3 internațional multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu brațe paralele, care a înrolat 251 de pacienți adulți cu CMHO clasa II și III conform NYHA, cu FEVS $\geq 55\%$ și gradient TEVS de vârf ≥ 50 mmHg în repaus sau provocat în momentul diagnosticării CMHO și cu gradient TEVS cu manevra Valsalva ≥ 30 mmHg la screening. Majoritatea pacienților urmau tratament de fond pentru CMH, în total 96% în brațul de tratament cu mavacamten (beta-blocante: 76%, blocante ale canalelor de calciu: 20%) și 87% în brațul cu administrare de placebo (beta-blocante: 74%, blocante ale canalelor de calciu: 13%).

Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra fie o doză inițială de 5 mg de mavacamten (123 de pacienți), fie placebo echivalent (128 de pacienți), o dată pe zi, timp de 30 de săptămâni. Doza a fost ajustată periodic pentru a optimiza răspunsul pacienților (reducerea gradientului TEVS cu manevra Valsalva) și a menține FEVS $\geq 50\%$ și, de asemenea, a fost ghidată de concentrațiile plasmatice de mavacamten. În intervalul de doze de la 2,5 mg până la 15 mg, în total 60 de pacienți au utilizat doza de 5 mg și 40 de pacienți au utilizat doza de 10 mg. Pe durata studiului, 3 din 7 pacienți tratați cu mavacamten au avut FEVS < 50% înainte de vizita medicală din săptămâna 30, întrerupându-li-se temporar administrarea dozei; 2 pacienți au reluat tratamentul cu aceeași doză, iar unui pacient i s-a redus doza de la 10 mg la 5 mg.

Atribuirea tratamentului a fost stratificată în funcție de clasa de referință inițială NYHA (II sau III), tratamentul curent cu beta-blocante (da sau nu) și tipul de ergometru (bandă de alergare sau bicicletă medicinală) utilizat pentru evaluarea consumului de oxigen de vârf (pVO_2). Pacienții aflați sub tratament de fond dublu cu beta-blocante și cu blocante ale canalelor de calciu sau cu disopiramidă sau ranolazină au fost excluși. Pacienții cu boală infiltrativă sau de depozitare cunoscută care provoacă hipertrofie cardiacă ce imită CMHO, cum ar fi boala Fabry, amiloidoza sau sindromul Noonan cu hipertrofia VS, au fost, de asemenea, excluși.

Caracteristicile de referință inițiale, demografice și ale bolii, au fost echilibrate între mavacamten și placebo. Vârsta medie a fost de 59 de ani, 54% (mavacamten), comparativ cu 65% (placebo) au fost bărbați, indicele de masă corporală (IMC) mediu a fost de 30 kg/m², frecvența cardiacă medie 63 bpm, tensiunea arterială medie 128/76 mmHg, iar 90% au fost caucazieni. La momentul de referință inițial, aproximativ 73% dintre subiecții randomizați se încadrau în clasa II NYHA, iar 27% se încadrau în clasa III NYHA. FEVS medie a fost 74% și valoarea medie a TEVS cu manevra Valsalva a fost 73 mmHg. 8% primiseră terapie anterioară de reducere septală, 75% primeau tratament cu beta-blocante, 17% primeau tratament cu blocante ale canalelor de calciu, 14% aveau antecedente de fibrilație atrială și 23% aveau defibrilator cardioverter implantabil (23%). În studii

EXPLORER-HCM, 85 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, 45 de pacienți primeau doze de mavacamten.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a inclus o modificare, în săptămâna 30, a capacității de efort fizic măsurate prin pVO_2 și a simptomelor măsurate pe baza clasificării funcționale NYHA, definite ca o îmbunătățire a pVO_2 cu $\geq 1,5$ ml/kg/min și o îmbunătățire a clasei NYHA cu cel puțin 1 SAU o îmbunătățire a pVO_2 cu $\geq 3,0$ ml/kg/min fără agravarea clasei NYHA.

Un procent mai mare de pacienți tratați cu mavacamten a îndeplinit criteriile finale de evaluare principale și secundare în săptămâna 30, comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi tabelul 4).

Tabelul 4: Analiza criteriilor finale de evaluare principale combinate și a criteriilor finale de evaluare secundare din studiul EXPLORER-HCM

	Mavacamten N = 123	Placebo N = 128
Pacienți care au îndeplinit criteriul final de evaluare principal, în săptămâna 30, n (%)	45 (37%)	22 (17%)
Diferență tratament (ÎI 95%)	19,4 (8,67, 30,13)	
Valoare p	0,0005	
Modificarea gradientului TEVS de vârf după efort fizic față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 30, mmHg	N = 123	N = 128
Valoare medie (AS)	-47 (40)	-10 (30)
Diferență tratament* (ÎI 95%)	-35 (-43, -28)	
Valoare p	< 0,0001	
Modificarea pVO_2 față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 30, ml/kg/min	N = 123	N = 128
Valoare medie (AS)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Diferență tratament* (ÎI 95%)	1,4 (0,6, 2)	
Valoare p	< 0,0006	
Pacienți cu îmbunătățirea clasei NYHA ≥ 1, în săptămâna 30	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65%)	40 (31%)
Diferență tratament (ÎI 95%)	34 (22, 45)	
Valoare p	< 0,0001	
Modificarea scorului KCCQ-23 CSS† față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 30	N = 92	N = 88
Valoare medie (AS)	14 (14)	4 (14)
Diferență tratament* (ÎI 95%)	9 (5, 13)	
Valoare p	< 0,0001	
Referință inițială	N = 99	N = 97
Valoare medie (AS)	71 (16)	71 (19)

	Mavacamten N = 123	Placebo N = 128
Modificarea scorului corespunzător domeniului HCMSQ SoB[‡] față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 30	N = 85	N = 86
Valoare medie (AS)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Diferență tratament* (ÎI 95%)	-1,8 (-2,4, -1,2)	
Valoare p	< 0,0001	
Referință inițială	N = 108	N = 109
Valoare medie (AS)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Diferența în ceea ce privește valoarea medie calculată prin metoda celor mai mici pătrate

† KCCQ-23 CSS = Scorul rezumatului clinic al chestionarului Kansas City cu 23 de itemi pentru evaluarea cardiomiopatiei (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score*). Scorul rezumatului clinic (CSS, *Clinical Summary Score*) al KCCQ-23 (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23*) este derivat din scorul simptomelor totale (TSS, *Total Symptoms Score*) și din scorul limitărilor fizice (PL, *Physical Limitations*) din cadrul KCCQ-23. CSS variază de la 0 la 100, scorurile mai mari reprezentând o stare de sănătate mai bună. Un efect semnificativ al tratamentului asupra scorului KCCQ-23 CSS în favoarea mavacamten s-a observat pentru prima oară în săptămâna 6, iar acesta s-a menținut constant până în săptămâna 30.

‡ HCMSQ SoB = Dispnee conform chestionarului pentru evaluarea simptomelor de cardiomiopatie hipertrofică (*Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath*). Scorul corespunzător domeniului HCMSQ SoB măsoară frecvența și severitatea dispneei. Scorul corespunzător domeniului HCMSQ SoB variază de la 0 la 18, scorurile mai mici reprezentând o dispnee mai puțin accentuată. Un efect semnificativ al tratamentului asupra scorului HCMSQ SoB în favoarea mavacamten s-a observat pentru prima oară în săptămâna 4, iar acesta s-a menținut constant până în săptămâna 30.

Au fost examinate o serie de caracteristici demografice, caracteristici ale bolii la momentul de referință inițial și medicamente concomitente la momentul de referință inițial, cu privire la influența lor asupra rezultatelor. Rezultatele analizei primare au favorizat în mod constant mavacamten în toate subgrupurile analizate.

VALOR-HCM

Eficacitatea mavacamten a fost evaluată într-un studiu de fază 3, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, derulat pe o perioadă de 16 săptămâni, cu 112 pacienți cu CMHO simptomatică, eligibili pentru terapie de reducere septală (TRS). Au fost incluși în studiu pacienți cu CMHO cu simptome grave, refractară la tratament medicamentos, și cu clasa III/IV NYHA sau cu clasa II NYHA cu sincopă sau presincopă indusă de efort. Pacienții trebuie să fi avut un gradient TEVS de vârf ≥ 50 mmHg în repaus sau provocat și FEVS $\geq 60\%$. Pacienții trebuie să fi fost recomandați pentru sau să fi fost luați în considerare în mod activ în ultimele 12 luni pentru TRS și să fi luat în considerare în mod activ programarea acestei proceduri.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra tratament cu mavacamten sau placebo, o dată pe zi. Doza a fost ajustată periodic, în intervalul de doze de la 2,5 mg până la 15 mg, pentru a optimiza răspunsul pacientului.

Caracteristicile de referință inițiale, demografice și ale bolii, au fost echilibrate între mavacamten și placebo. Vârsta medie a fost de 60,3 ani, 51% au fost bărbați, IMC mediu a fost de 31 kg/m², frecvența cardiacă medie 64 bpm, tensiunea arterială medie 131/74 mmHg, iar 89% au fost caucazieni. La momentul de referință inițial, aproximativ 7% dintre subiecții randomizați se încadrau în clasa II NYHA, iar 92% se încadrau în clasa III NYHA. 46% primeau tratament cu beta-blocante în monoterapie, 15% primeau tratament cu blocante ale canalelor de calciu în monoterapie, 33% primeau un tratament combinat cu beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu, iar 20% primeau tratament cu disopiramidă în monoterapie sau în asociere cu un alt tratament. În studiul VALOR-HCM, 45 de pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, 24 de pacienți primeau doze de mavacamten.

S-a demonstrat că tratamentul cu mavacamten este superior administrării de placebo în ceea ce privește îndeplinirea criteriilor finale de evaluare principale combinate în săptămâna 16 (vezi tabelul 5). Criteriul final de evaluare principal a fost compus din

- decizia pacientului de a continua cu efectuarea TRS înainte de sau în săptămâna 16 sau
- pacienți care rămân eligibili pentru TRS (gradient TEVS ≥ 50 mmHg și clasa III-IV NYHA sau clasa II NYHA cu sincopă sau presincopă indusă de efort) în săptămâna 16.

Efectele tratamentului cu mavacamten asupra obstrucționării TEVS, capacității funcționale, stării de sănătate și biomarkerilor cardiaci au fost evaluate pe baza modificării de la momentul de referință inițial până în săptămâna 16 în ceea ce privește gradientul TEVS după efort fizic, procentul de pacienți cu îmbunătățiri ale clasei NYHA, scorul KCCQ-23 CSS, valoarea NT-proBNP și valoarea troponinei I cardiace. În studiul VALOR-HCM, analiza ierarhică a criteriilor finale secundare de evaluare a eficacității a demonstrat îmbunătățiri semnificative în cazul grupului de tratament cu mavacamten comparativ cu grupul cu administrare de placebo (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Analiza criteriilor finale de evaluare principale combinate și a criteriilor finale de evaluare secundare din studiul VALOR-HCM

	Mavacamten N = 56	Placebo N = 56
Pacienți care au îndeplinit criteriile finale de evaluare principale combinate, în săptămâna 16, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Diferență tratament (ÎI 95%)	58,9 (44,0, 73,9)	
Valoare p	< 0,0001	
Decizia pacientului de a continua cu efectuarea TRS	2 (3,6)	2 (3,6)
Eligibilitatea pentru TRS pe baza criteriilor din ghid	8 (14,3)	39 (69,6)
Statusul TRS nu se poate evalua (atribuit ca îndeplinind criteriul final de evaluare principal)	0 (0,0)	2 (3,6)
Modificarea gradientului TEVS de vârf după efort fizic față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 16, (mmHg)	N = 55	N = 53
Valoare medie (AS)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Diferență tratament* (ÎI 95%)	-37,2 (-48,1, -26,2)	
Valoare p	< 0,0001	
Pacienți cu îmbunătățirea clasei NYHA ≥ 1, în săptămâna 16	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5%)	12 (21,4%)
Diferență tratament (ÎI 95%)	41,1 (24,5%, 57,7%)	
Valoare p	< 0,0001	
Modificarea scorului KCCQ-23 CSS[†] față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 16	N = 55	N = 53
Valoare medie (AS)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Diferență tratament* (ÎI 95%)	9,5 (4,9, 14,0)	
Valoare p	< 0,0001	
Referință inițială	N = 56	N = 56
Valoare medie (AS)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Modificarea valorii NT-proBNP față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 16	N = 55	N = 53
Raport medie geometrică ng/l	0,35	1,13
Raport medie geometrică mavacamten/placebo (ÎI 95%)	0,33 (0,27, 0,42)	
Valoare p	< 0,0001	

	Mavacamten N = 56	Placebo N = 56
Modificarea valorii troponinei I cardiace față de valoarea de referință inițială, în săptămâna 16	N = 55	N = 53
Raport medie geometrică ng/l	0,50	1,03
Raport medie geometrică mavacamten/placebo (Î 95%)	0,53 (0,41, 0,70)	
Valoare p	< 0,0001	

* Diferența în ceea ce privește valoarea medie calculată prin metoda celor mai mici pătrate.

† KCCQ-23 CSS = Scorul rezumatului clinic al chestionarului Kansas City cu 23 de itemi pentru evaluarea cardiomiopatiei (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score*). Scorul rezumatului clinic (CSS, *Clinical Summary Score*) al KCCQ-23 (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23*) este derivat din scorul simptomelor totale (TSS, *Total Symptoms Score*) și din scorul limitărilor fizice (PL, *Physical Limitations*) din cadrul KCCQ-23. CSS variază de la 0 la 100, scorurile mai mari reprezentând o stare de sănătate mai bună.

În studiul VALOR-HCM, criteriul final de evaluare secundar al valorii NT-proBNP în săptămâna 16 (vezi tabelul 5) a demonstrat o reducere susținută, față de valoarea de referință inițială, după tratamentul cu mavacamten comparativ cu administrarea de placebo, similar celei observate în studiul EXPLORER-HCM în săptămâna 30.

Analiza exploratorie a indicelui de masă al ventriculului stâng (IMVS) și a indicelui de volum al atriului stâng (IVAS) a demonstrat reduceri în cazul pacienților tratați cu mavacamten comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo în studiile EXPLORER-HCM și VALOR-HCM.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu CAMZYOS la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul CMH (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Mavacamten este absorbit cu ușurință, cu un t_{max} median de 1 oră (interval: 0,5-3 ore) după administrarea orală, cu o biodisponibilitate orală estimată de aproximativ 85% în intervalul de doze recomandate clinic. Creșterea expunerii la mavacamten este, în general, proporțională cu doza, după administrarea dozelor unice zilnice de mavacamten (cuprinse între 2 mg și 48 mg).

După administrarea unei doze unice de mavacamten 15 mg, C_{max} și ASC_{inf} sunt cu 47% și, respectiv, cu 241% mai mari la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19, comparativ cu metabolizatorii normali. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este prelungit la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19, comparativ cu metabolizatorii normali (23 de zile față de, respectiv, 6 până la 9 zile).

Variabilitatea FC între subiecți este moderată, cu un coeficient de variație pentru expunere de aproximativ 30-50% pentru C_{max} și ASC .

O masă bogată în grăsimi și cu aport caloric crescut a întârziat absorbția, rezultând un t_{max} median de 4 ore (interval: 0,5-8 ore) postprandial, comparativ cu 1 oră în condiții de repaus alimentar. Administrarea în timpul meselor a dus la scăderea cu 12% a ASC_{0-inf} , totuși această scădere nu este considerată a fi semnificativă clinic. Mavacamten poate fi administrat în timpul sau în afara meselor.

Având în vedere că doza de mavacamten este titrată pe baza răspunsului clinic (vezi pct. 4.2), expunerile simulate la starea de echilibru sunt rezumate utilizând doze individualizate în funcție de fenotip (vezi tabelul 6).

Tabelul 6: Valoarea simulată a concentrației medii la starea de echilibru în funcție de doză și fenotipul CYP2C19, la pacienții ale căror doze au fost titrate până la obținerea efectului, pe baza TEVS cu manevra Valsalva și a FEVS

Doză	Valoarea mediană a concentrației (ng/ml)				
	Metabolizatori lenți	Metabolizatori intermediari	Metabolizatori normali	Metabolizatori rapizi	Metabolizatori ultrarapizi
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

Distribuție

Legarea mavacamten de proteinele plasmatică este de 97-98% în studiile clinice. Raportul concentrațiilor din sânge-plasmă este de 0,79. Volumul aparent de distribuție (Vd/F) a variat de la 114 l până la 206 l. Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea distribuției mavacamten la om, totuși datele sunt în concordanță cu un volum mare de distribuție.

Pe baza a 10 subiecți de sex masculin cărora li s-au administrat doze timp de până la 28 de zile, cantitatea de mavacamten distribuită în spermă a fost considerată a fi scăzută.

Metabolizare

Mavacamten este metabolizat pe scară largă, în principal prin CYP2C19 (74%), CYP3A4 (18%) și CYP2C9 (7,6%) pe baza fenotipării prin reacție *in vitro*. Se preconizează că metabolizarea este efectuată prin toate cele trei căi și în principal prin intermediul CYP2C19 la metabolizatorii intermediari, normali, rapizi și ultrarapizi prin intermediul CYP2C19. În plasma umană au fost detectați trei metaboliți. Expunerea la metabolitul prezent în cea mai mare concentrație, MYK-1078, în plasma umană a fost mai mică de 4% din expunerea la mavacamten, iar expunerile la ceilalți doi metaboliți au fost mai mici de 3% din expunerea la mavacamten, indicând că aceștia ar avea un impact minim sau nu ar avea impact asupra acțiunii generale a mavacamten. La metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19, mavacamten este metabolizat în principal de CYP3A4. Nu sunt disponibile date privind profilul metaboliților la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19.

Efectul mavacamten asupra altor enzime CYP

Pe baza datelor preclinice, la o doză de până la 5 mg la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19 și la o doză de până la 15 mg la metabolizatorii intermediari până la ultrarapizi prin intermediul CYP2C19, mavacamten nu este un inhibitor al CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 sau 3A4 în concentrații relevante clinic.

Efectul mavacamten asupra transportorilor

Datele *in vitro* indică faptul că mavacamten nu este un inhibitor al transportorilor majori de eflux (gp-P, BCRP, BSEP, MATE1 sau MATE2-K) sau al transportorilor majori de absorbție (polipeptide transportoare de anioni organici [PTAO], transportori de cationi organici [TCO] sau transportori de anioni organici [TAO]) în concentrații terapeutice, la o doză de până la 5 mg la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19 și la o doză de până la 15 mg la metabolizatorii intermediari până la ultrarapizi prin intermediul CYP2C19.

Eliminare

Mavacamten este eliminat din plasmă în principal prin metabolizare, prin intermediul enzimelor citocromului P450. Timpul de înjumătățire terminal este de 6 până la 9 zile la metabolizatorii normali prin intermediul CYP2C19 și de 23 de zile pentru metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19. Se estimează că timpul de înjumătățire plasmatică este de 6 zile la metabolizatorii ultrarapizi prin intermediul CYP2C19, 8 zile la metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2C19 și de 10 zile la metabolizatorii intermediari prin intermediul CYP2C19.

Acumularea medicamentului are loc într-un raport de aproximativ 2 ori mai mare pentru C_{max} și de aproximativ 7 ori mai mare pentru ASC la metabolizatorii normali prin intermediul CYP2C19. Acumularea depinde de statusul de metabolizare prin intermediul CYP2C19, cu cea mai mare acumulare observată la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19. La starea de echilibru, raportul dintre concentrațiile plasmatice maximă și minimă în cazul dozelor unice zilnice este de aproximativ 1,5.

După administrarea unei doze unice de 25 mg de mavacamten marcat cu C^{14} la metabolizatorii normali prin intermediul CYP2C19, radioactivitatea totală a fost recuperată în procent de 7% și de 85% în materiile fecale și, respectiv, urină, la metabolizatorii normali prin intermediul CYP2C19. Substanța activă nemodificată a reprezentat aproximativ 1% și 3% din doza administrată, în materiile fecale și, respectiv, în urină.

Fenotip CYP2C19

CYP2C19 polimorfă este enzima principală implicată în metabolizarea mavacamten. O persoană purtătoare a două alele cu funcție normală este un metabolizator normal prin intermediul CYP2C19 (de exemplu, *1/*1). O persoană purtătoare a două alele nefuncționale este un metabolizator lent prin intermediul CYP2C19 (de exemplu, *2/*2, *2/*3, *3/*3).

Incidența fenotipului de metabolizator lent prin intermediul CYP2C19 variază de la aproximativ 2% la populația caucaziană până la 18% la populația asiatică.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la mavacamten a crescut aproximativ proporțional cu doza la doze cuprinse între 2 mg și 48 mg și se preconizează că va duce la o creștere a expunerii, proporțională cu doza, în intervalul terapeutic de doze de la 2,5 mg până la 5 mg la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2C19 și de la 2,5 mg până la 15 mg la metabolizatorii intermediari până la ultrarapizi prin intermediul CYP2C19.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica (FC) mavacamten utilizându-se modelarea FC populațională bazată pe vârstă, sex, rasă sau etnie.

Insuficiență hepatică

Un studiu FC cu doză unică a fost efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) sau moderată (clasa Child-Pugh B), precum și la un grup de control cu funcție hepatică normală. Expunerile la mavacamten (ASC) au crescut de 3,2 ori și de 1,8 ori la pacienții cu insuficiență ușoară și, respectiv, moderată, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Nu au existat efecte ale funcției hepatice asupra C_{max} , în concordanță cu absența modificărilor ratei de absorbție și/sau volumului de distribuție. Cantitatea de mavacamten excretată prin urină, în toate cele 3 grupuri de studiu, a fost de 3%. Nu a fost efectuat niciun studiu FC dedicat în rândul pacienților cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C).

Insuficiență renală

Aproximativ 3% dintr-o doză de mavacamten este excretată prin urină ca substanță medicamentoasă de bază. O analiză FC populațională, care a inclus RFG de până la 29,5 ml/min/1,73 m², nu a demonstrat nicio corelație între funcția renală și expunere. Nu a fost efectuat niciun studiu FC dedicat în rândul pacienților cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m²).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Observațiile privind toxicitatea au fost în general legate de efecte adverse de reduceri ale funcției cardiace, în concordanță cu efectul farmacologic primar exagerat la animalele sănătoase. Aceste efecte s-au manifestat la expuneri relevante clinic.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și fertilitatea

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, nu au existat dovezi ale efectelor mavacamten asupra împerecherii și fertilității la șobolani masculi sau femele sau asupra viabilității și fertilității descendenților femelelor, la orice doză testată. Expunerile plasmatice (ASC) la mavacamten la cele mai mari doze testate au fost, totuși, mai mici decât cele constatate la om la doza maximă recomandată la om (DMRO).

Dezvoltarea embrio-fetală și postnatală

Mavacamten a afectat negativ dezvoltarea embrio-fetală la șobolani și iepuri. Când mavacamten a fost administrat pe cale orală la femele de șobolan gestante în perioada organogenezei, la expuneri relevante clinic au fost observate scăderea greutateii corporale medii a fătului, creșterea pierderii post-implantare și malformații fetale (viscerale și scheletale). Malformațiile viscerale au implicat malformații ale inimii la fetoși, inclusiv un *situs inversus* total, în timp ce malformațiile scheletice s-au manifestat mai ales ca incidență crescută a cazurilor de sternebre sudate.

Când mavacamten a fost administrat pe cale orală la femele de iepure gestante în perioada organogenezei, au fost observate malformații viscerale și scheletale, constând în malformații ale marilor vase (dilația trunchiului pulmonar și/sau a arcului aortic), palatoschizis și incidență crescută a cazurilor de sternebre sudate. Nivelurile expunerilor plasmatice (ASC) ale mamelor, la nivelul dozei fără efect asupra dezvoltării embrio-fetale la ambele specii, au fost mai mici decât cele constatate la om la DMRO.

Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și post-natală, administrarea de mavacamten la femele de șobolan gestante din ziua 6 a gestației până la alăptare/până în ziua 20 post-partum nu a determinat efecte adverse la femele sau la descendenții femelelor expuși zilnic dinainte de naștere (*in utero*) până la alăptare. Expunerea mamelor a fost mai mică decât în cazul utilizării DMRO. Nu există informații disponibile privind excreția mavacamten în laptele animalelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Manitol (E421)
Hipromeloză (E464)
Croscarmeloză sodică (E468)
Stearat de magneziu

Capsula

Toate concentrațiile

Gelatină
Dioxid de titan (E171)

CAMZYOS 2,5 mg capsule

Oxid negru de fier (E172)
Oxid roșu de fier (E172)

CAMZYOS 5 mg capsule

Oxid galben de fier (E172)

CAMZYOS 10 mg capsule

Oxid roșu de fer (E172)

CAMZYOS 15 mg capsule

Oxid negru de fer (E172)

Cerneala de imprimare

Oxid negru de fer (E172)

Șelac (E904)

Propilenglicol (E1520)

Soluție de amoniac, concentrată (E527)

Hidroxid de potasiu (E525)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din policlorură de vinil (PVC) - policlortrifluoretilenă (PCTFE) / folie de aluminiu care conține 14 capsule.

Mărimi de ambalaj: ambalaj conținând 14, 28 sau 98 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1716/001-012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 Iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea CAMZYOS în fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină împreună cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare, modalităților de distribuție și oricăror alte aspecte ale programului. Programul educațional are scopul de a educa profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) și pacienții cu privire la riscurile importante asociate cu CAMZYOS.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care CAMZYOS este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu CAMZYOS au acces la/primesc pachetul informativ dedicat profesioniștilor din domeniul sănătății:

- Informații privind obținerea celei mai recente versiuni a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP)
- Lista de verificare pentru profesionistul din domeniul sănătății
- Ghidul pentru pacient
- Cardul pentru pacient

Lista de verificare pentru profesionistul din domeniul sănătății va conține următoarele mesaje:

Înainte de inițierea tratamentului

Pentru pacientele aflate la vârsta fertilă

- Confirmați validitatea unui test de sarcină negativ;
- Informați cu privire la riscul de toxicitate embrion-fetală asociat cu CAMZYOS;
- Consiliați cu privire la necesitatea de a evita sarcina și la necesitatea utilizării unei măsuri contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu CAMZYOS și timp de 6 luni după oprirea acestuia;
- Spuneți pacientelor să vă contacteze imediat pe dumneavoastră sau pe un alt membru al echipei dumneavoastră de îngrijire medicală, dacă rămân gravide sau suspectează că ar fi gravide.

Pentru toți pacienții

- Realizați o evaluare ecocardiografică și confirmați că fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a pacientului este $\geq 55\%$, înainte de a iniția tratamentul;
- Pentru determinarea dozei corespunzătoare de CAMZYOS, se indică genotiparea fenotipului CYP2C19 la pacienți;
- Evaluați posibilele interacțiuni care implică CAMZYOS și orice alte medicamente (inclusiv medicamente pe bază de prescripție medicală și medicamente care se eliberează fără prescripție medicală), suplimente alimentare pe bază de plante și suc de grepfrut. Indicații detaliate privind modificările dozelor/contraindicații în ceea ce privește medicamentele administrate concomitent, pe baza statusului fenotipului CYP2C19 al pacienților, sunt incluse în Rezumatul caracteristicilor produsului (Tabelul 1 și Tabelul 2, pct. 4);
- Informați pacientul cu privire la riscul de insuficiență cardiacă asociat cu CAMZYOS și că trebuie să discute cu profesioniștii din domeniul sănătății sau să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă dispnee, durere toracică, fatigabilitate, palpitații sau tumefiere a picioarelor, ca simptome agravate, persistente sau nou apărute;
- Informați pacientul cu privire la riscul unor posibile interacțiuni care implică CAMZYOS și să nu înceapă sau să oprească niciun tratament medicamentos sau să nu modifice doza niciunui medicament fără a discuta mai întâi cu dumneavoastră;
- Furnizați pacientului Ghidul pentru pacient și prezentați-i Cardul pentru pacient din interiorul ghidului.

Pe durata tratamentului, la fiecare vizită medicală (conform descrierii din Rezumatul caracteristicilor produsului)

Pentru pacientele aflate la vârsta fertilă

- Amintiți-le pacientelor despre riscul de toxicitate embrion-fetală asociat cu CAMZYOS;
- Consiliați cu privire la necesitatea de a evita sarcina și la necesitatea utilizării unei măsuri contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 6 luni după oprirea acestuia;
- Verificați periodic starea de graviditate pe toată durata tratamentului;
- Spuneți pacientelor să vă contacteze imediat pe dumneavoastră sau pe un alt membru al echipei dumneavoastră de îngrijire medicală, dacă rămân gravide sau suspectează că ar fi gravide.

Pentru toți pacienții

- Confirmați că FEVS este $\geq 50\%$ printr-o evaluare ecocardiografică. Dacă la orice vizită medicală valoarea FEVS este $< 50\%$, tratamentul trebuie întrerupt timp de cel puțin 4 săptămâni și până când valoarea FEVS este $\geq 50\%$;
- Evaluați gradientul TEVS cu manevra Valsalva și ajustați doza conform indicațiilor furnizate la pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului;

- Evaluați pacientul cu privire la semnele, simptomele și constatările clinice în ceea ce privește insuficiența cardiacă, conform indicațiilor furnizate la pct. 4.2 și 4.4 din Rezumatul caracteristicilor produsului;
- Evaluați prezența bolilor intercurrente, cum ar fi infecții sau aritmii (de exemplu, fibrilație atrială sau alt tip de tahiaritmie necontrolată);
- Evaluați interacțiunile care implică CAMZYOS și orice alte medicamente (inclusiv medicamente pe bază de prescripție medicală și medicamente care se eliberează fără prescripție medicală), suplimente alimentare pe bază de plante și suc de grepfrut, pe care pacientul a început să le ia pentru prima oară, a căror doză a fost modificată sau pe care pacientul intenționează să le ia în viitor. Indicații detaliate privind modificările dozelor/contraindicații în ceea ce privește medicamentele administrate concomitent, pe baza statusului fenotipului CYP2C19 al pacienților, sunt incluse în Rezumatul caracteristicilor produsului (Tabelul 1 și Tabelul 2, pct. 4);
- Amintiți pacientului despre riscurile asociate cu CAMZYOS și că trebuie să discute cu profesioniștii din domeniul sănătății sau să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă dispnee, durere toracică, fatigabilitate, palpitații sau tumefiere a picioarelor, ca simptome agravate, persistente sau nou apărute;
- Consiliați pacientul cu privire la riscurile unor posibile interacțiuni care implică CAMZYOS;
- Consiliați pacientul cu privire la măsurile de luat în cazul unui supradozaj sau al unei doze omise sau întârziate;
- Furnizați pacientului Ghidul pentru pacient și Cardul pentru pacient, dacă este nevoie.

După tratament

Pentru pacientele aflate la vârsta fertilă

- Consiliați pacientele cu privire la necesitatea de a evita sarcina și la necesitatea utilizării unei măsuri contraceptive eficiente timp de 6 luni după oprirea tratamentului cu CAMZYOS.

Cardul pentru pacient va conține următoarele mesaje cheie:

- Instrucțiuni pentru pacient: Trebuie să aveți în permanență acest card cu dumneavoastră. Spuneți oricărui profesionist din domeniul sănătății care vă consultă că luați CAMZYOS.
- CAMZYOS este indicat pentru tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive simptomatice. Consultați Ghidul pentru pacient și prospectul pentru mai multe informații sau contactați <a se introduce datele de contact ale BMS local>.

Informații privind siguranța pentru pacientele aflate la vârsta fertilă (informații care trebuie să apară primele pe card):

- CAMZYOS poate dăuna copilului nenăscut dacă este utilizat în timpul sarcinii.
- Nu luați CAMZYOS dacă sunteți gravidă sau vă aflați la vârsta fertilă și nu utilizați o măsură contraceptivă eficientă.
- Dacă vă aflați la vârsta fertilă, trebuie să utilizați o măsură contraceptivă eficientă pe durata tratamentului și timp de 6 luni după ce ați luat ultima doză.
- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă.
- Dacă suspectați că ați putea fi gravidă sau dacă sunteți gravidă, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră.

Informații privind siguranța pentru toți pacienții:

- Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă observați simptome nou apărute sau care se agravează asociate cu insuficiența cardiacă, inclusiv respirație întrerăiată, durere în piept, oboseală, accelerare a bătăilor inimii (palpitații) sau umflare a picioarelor.
- Spuneți medicului dumneavoastră despre orice afecțiuni medicale nou apărute sau existente.
- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului despre tratamentul dumneavoastră cu CAMZYOS înainte de a începe să luați orice noi medicamente (inclusiv medicamente pe bază de prescripție medicală și medicamente care se eliberează fără prescripție medicală) sau suplimente alimentare pe bază de plante, deoarece unele dintre acestea pot crește cantitatea de CAMZYOS din organismul dumneavoastră și pot crește probabilitatea apariției de reacții

adverse (care pot fi severe). Nu opriți utilizarea sau nu modificați doza niciunui medicament sau supliment alimentar pe bază de plante pe care îl luați deja fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, întrucât alte medicamente pot afecta modul în care acționează CAMZYOS.

Completați această secțiune sau cereți medicului care vă prescrie CAMZYOS să o completeze.

Numele pacientului:

Numele medicului care prescrie medicamentul:

Numărul de telefon al punctului de lucru:

Numărul de telefon pentru contact în afara orelor de program:

Numele spitalului (dacă este cazul):

Ghidul pentru pacient va conține următoarele mesaje cheie:

Mesaje privind riscul de toxicitate embrio-fetală, listate primele, pe o pagină care poate fi desprinsă:

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, citiți informațiile de mai jos înainte de a începe tratamentul cu CAMZYOS și păstrați această pagină pentru referința dumneavoastră.

- Nu luați CAMZYOS dacă sunteți gravidă sau vă aflați la vârsta fertilă și nu utilizați o măsură contraceptivă (măsură de prevenire a sarcinii) eficace, deoarece CAMZYOS poate dăuna unui copil nenăscut.
- Dacă vă aflați la vârsta fertilă, va trebui să prezentați un test de sarcină negativ confirmat, înainte de a începe să luați CAMZYOS.
- Trebuie să utilizați o măsură contraceptivă eficace pe durata tratamentului și timp de 6 luni după ce ați luat ultima doză de CAMZYOS. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la măsurile contraceptive care sunt cele mai potrivite pentru dumneavoastră.
- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă.
- Dacă suspectați că ați putea fi gravidă sau dacă sunteți gravidă în timp ce luați CAMZYOS, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre opțiunile de tratament pe care le aveți.

Pe paginile următoare:

- Trebuie să aveți Cardul pentru pacient în permanență cu dumneavoastră și să spuneți oricărui profesionist din domeniul sănătății care vă consultă că luați CAMZYOS;
- Descriere sumară a ecocardiogramelor și a motivului pentru care sunt importante;
- CAMZYOS și insuficiența cardiacă
 - Insuficiența cardiacă din cauza disfuncției sistolice este o afecțiune gravă și, uneori, letală.
 - Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă observați simptome nou apărute sau care se agravează asociate cu insuficiența cardiacă, inclusiv respirație întretăiată, durere în piept, oboseală, accelerare a bătăilor inimii (palpitații) sau umflare a picioarelor.
 - Spuneți medicului dumneavoastră despre orice afecțiuni medicale nou apărute sau existente pe care le observați înainte de sau pe durata tratamentului cu CAMZYOS.
- CAMZYOS și interacțiunile
 - Unele medicamente, inclusiv cele care se eliberează fără prescripție medicală și unele suplimente alimentare pe bază de plante, pot afecta cantitățile de CAMZYOS din organismul dumneavoastră și pot crește probabilitatea apariției de reacții adverse (care pot fi severe).
 - Spuneți medicului sau farmacistului despre toate medicamentele pe bază de prescripție medicală, cele care se eliberează fără prescripție medicală și suplimentele alimentare pe bază de plante pe care le luați, chiar dacă nu le luați în fiecare zi.
 - Nu începeți să luați, nu opriți utilizarea sau nu modificați doza niciunui medicament sau supliment alimentar pe bază de plante fără a discuta cu medicul sau cu farmacistul.
 - Câteva exemple de produse care pot afecta cantitatea de CAMZYOS din organismul dumneavoastră sunt prezentate în Tabelul 1. Rețineți că aceste exemple sunt orientative și nu trebuie considerate drept liste complete ale tuturor posibilelor medicamente care s-ar putea încadra în această categorie. Nu se recomandă utilizarea intermitentă a produselor

care pot afecta cantitățile de CAMZYOS din organismul dumneavoastră, inclusiv medicamente pe bază de prescripție medicală și medicamente care se eliberează fără prescripție medicală, suplimente alimentare pe bază de plante și suc de grepfrut.

Produsele enumerate în Tabelul 1 „Exemple de produse care pot afecta CAMZYOS”:

- Omeprazol, esomeprazol
 - Verapamil, diltiazem
 - Claritromicină, rifampicină
 - Fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
 - Fluoxetină, fluvoxamină
 - Ritonavir, cobicistat
 - Suc de grepfrut
- Când trebuie să solicitați asistență medicală
 - Spuneți oricărui profesionist din domeniul sănătății care vă consultă dacă ați observat orice reacții adverse pe durata tratamentului cu CAMZYOS, chiar și reacții adverse nenumerate în acest Ghid pentru pacient.
 - Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă observați simptome nou apărute sau care se agravează asociate cu insuficiența cardiacă, inclusiv respirație întretăiată, durere în piept, oboseală, accelerare a bătăilor inimii (palpitații) sau umflare a picioarelor.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAMZYOS 2,5 mg capsule
mavacamten

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține mavacamten 2,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

14 capsule
28 capsule
98 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1716/001 (mărimea de ambalaj: ambalaj conținând 14 capsule)
EU/1/23/1716/002 (mărimea de ambalaj: ambalaj conținând 28 capsule)
EU/1/23/1716/009 (mărimea de ambalaj: ambalaj conținând 98 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CAMZYOS 2,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAMZYOS 2,5 mg capsule
mavacamten

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAMZYOS 5 mg capsule
mavacamten

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține mavacamten 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

14 capsule
28 capsule
98 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1716/003 (mărimea de ambalaj: ambalaj conținând 14 capsule)
EU/1/23/1716/004 (mărimea de ambalaj: ambalaj conținând 28 capsule)
EU/1/23/1716/010 (mărimea de ambalaj: ambalaj conținând 98 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CAMZYOS 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAMZYOS 5 mg capsule
mavacamten

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAMZYOS 10 mg capsule
mavacamten

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține mavacamten 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

14 capsule
28 capsule
98 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1716/005 (mărimea de ambalaj: ambalaj conținând 14 capsule)
EU/1/23/1716/006 (mărimea de ambalaj: ambalaj conținând 28 capsule)
EU/1/23/1716/011 (mărimea de ambalaj: ambalaj conținând 98 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CAMZYOS 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAMZYOS 10 mg capsule
mavacamten

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAMZYOS 15 mg capsule
mavacamten

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține mavacamten 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

14 capsule
28 capsule
98 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1716/007 (mărimea de ambalaj: ambalaj conținând 14 capsule)
EU/1/23/1716/008 (mărimea de ambalaj: ambalaj conținând 28 capsule)
EU/1/23/1716/012 (mărimea de ambalaj: ambalaj conținând 98 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CAMZYOS 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CAMZYOS 15 mg capsule
mavacamten

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

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

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va oferi un Card pentru pacient și un Ghid pentru pacient. Citiți-le cu atenție și respectați instrucțiunile din acestea.
- Prezentați întotdeauna Cardul pentru pacient medicilor, farmaciștilor sau asistenților medicali atunci când interacționați cu aceștia sau când mergeți la spital.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CAMZYOS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CAMZYOS
3. Cum să luați CAMZYOS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CAMZYOS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CAMZYOS și pentru ce se utilizează

Ce este CAMZYOS

CAMZYOS conține substanța activă mavacamten. Mavacamten este un inhibitor reversibil al miozinei cardiace, ceea ce înseamnă că acesta modifică acțiunea proteinei miozine, cu rol în contracția musculară, la nivelul celulelor din mușchiul inimii.

Pentru ce se utilizează CAMZYOS

CAMZYOS este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu un tip de afecțiune cardiacă denumită cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (CMHO).

Despre cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o afecțiune în care pereții camerei stângi a inimii (ventricul) se contractă mai puternic și devin mai groși decât sunt în mod normal. Pe măsură ce pereții se îngroașă, aceștia pot bloca (obstrucționa) fluxul de sânge dinspre inimă și, de asemenea, pot determina rigidizarea inimii. Această obstrucționare îngreunează circulația sângelui în interiorul inimii și dinspre inimă și pomparea sângelui în corp la fiecare bătaie a inimii, fiind o afecțiune cunoscută drept cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (CMHO). Simptomele de CMHO sunt: durere la nivelul pieptului și respirație întretăiată (în special la efort fizic); oboseală, ritm anormal al bătăilor inimii, amețeli, senzație de leșin, leșin (sincopă) și umflare a gleznelor, labelor picioarelor, picioarelor, abdomenului și/sau a venelor gâtului.

Cum acționează CAMZYOS

CAMZYOS acționează prin reducerea contracției excesive a inimii și a obstrucției fluxului de sânge către corp. Prin urmare, vă poate ameliora simptomele și capacitatea de a fi activ.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CAMZYOS

Nu luați CAMZYOS dacă:

- sunteți alergic la mavacamten sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- sunteți gravidă sau sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.
- luați medicamente care pot crește cantitatea de CAMZYOS din sânge, cum ar fi:
 - medicamente administrate pe cale orală pentru tratamentul infecțiilor fungice, cum ar fi itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol,
 - anumite medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, cum ar fi antibiotice, de exemplu, claritromicină,
 - anumite medicamente pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, cum ar fi cobicistat, ritonavir,
 - anumite medicamente pentru tratamentul cancerului, cum ar fi ceritinib, idelalisib, tucatinib.

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a verifica dacă nu puteți lua mavacamten din cauza unui medicament pe care îl luați. Vezi pct. „CAMZYOS împreună cu alte medicamente”.

Atenționări și precauții

Investigații de rutină

Medicul dumneavoastră va evalua cât de bine funcționează inima dumneavoastră (funcția cardiacă) utilizând o ecocardiogramă (o investigație ecografică prin care se realizează imagini ale inimii dumneavoastră) înainte de prima doză, iar această investigație este repetată apoi cu regularitate pe durata tratamentului cu CAMZYOS. Este foarte important să respectați aceste programări pentru efectuarea ecocardiogramelor, deoarece medicul dumneavoastră trebuie să verifice efectul CAMZYOS asupra inimii dumneavoastră. Este posibil să fie necesar ca doza dumneavoastră de tratament să fie ajustată, pentru a îmbunătăți răspunsul dumneavoastră sau pentru a reduce reacțiile adverse.

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă poate solicita să faceți un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu CAMZYOS.

Medicul dumneavoastră poate efectua un test pentru a verifica modul în care acest medicament este descompus (metabolizat) în corpul dumneavoastră, având în vedere că acesta poate fi utilizat pentru a sta la baza deciziilor privind tratamentul dumneavoastră cu CAMZYOS (vezi pct. 3).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- **dacă manifestați oricare dintre aceste simptome pe durata tratamentului cu CAMZYOS:**
 - respirație întretăiată nou apărută sau agravată,
 - durere în piept,
 - oboseală,
 - palpitații (o bătaie puternică a inimii, care poate fi rapidă sau neregulată), sau
 - umflare a picioarelor.

Acestea pot fi semne și simptome ale disfuncției sistolice, o afecțiune în care inima nu poate pompa cu forță suficientă, ceea ce poate pune viața în pericol și poate duce la insuficiență cardiacă.

- **dacă aveți o infecție severă sau bătăi neregulate ale inimii (aritmie), deoarece acestea pot crește riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă.**

Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă facă investigații suplimentare ale funcției cardiace, să vă întrerupă tratamentul sau să vă modifice doza, în funcție de cum vă simțiți.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Dacă este utilizat în timpul sarcinii, CAMZYOS poate dăuna copilului nenăscut. Înainte de a începe tratamentul cu CAMZYOS, medicul dumneavoastră vă va explica riscurile și vă va cere să faceți un test de sarcină, pentru a se asigura că nu sunteți gravidă. Medicul dumneavoastră vă va oferi un card care explică de ce nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați CAMZYOS. De asemenea, acesta explică ce trebuie să faceți pentru a evita să rămâneți gravidă în timp ce luați CAMZYOS. Trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 6 luni după oprirea tratamentului (vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).

Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați CAMZYOS, înștiințați imediat medicul. Medicul dumneavoastră va opri tratamentul (vezi „Dacă încetați să luați CAMZYOS”, la pct. 3).

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor (cu vârsta sub 18 ani), deoarece eficacitatea și siguranța CAMZYOS nu au fost studiate la copii și adolescenți.

CAMZYOS împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece unele medicamente pot afecta modul în care acționează CAMZYOS.

Unele medicamente pot crește cantitatea de CAMZYOS din organismul dumneavoastră și pot crește probabilitatea apariției de reacții adverse, care pot fi severe. Alte medicamente pot reduce cantitatea de CAMZYOS din organismul dumneavoastră și pot reduce efectele benefice ale acestuia.

În special, înainte de a lua CAMZYOS, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent oricare dintre următoarele medicamente sau ați modificat doza acestuia:

- unele medicamente utilizate pentru reducerea cantității de acid pe care o produce stomacul (cimetidină, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol)
- antibiotice pentru tratamentul infecțiilor bacteriene (cum ar fi claritromicină, eritromicină)
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice (cum ar fi itraconazol, fluconazol, ketoconazol, posaconazol și voriconazol)
- medicamente utilizate pentru tratamentul depresiei (cum ar fi fluoxetină, fluvoxamină, citalopram)
- medicamente pentru tratamentul infecțiilor cu HIV (cum ar fi ritonavir, cobicistat, efavirenz)
- rifampicină (un antibiotic pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, cum ar fi tuberculoza)
- apalutamidă, enzalutamidă, mitotan, ceritinib, idelalisib, ribociclib, tucatinib (medicamente utilizate pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer)
- medicamente pentru tratamentul convulsiilor sau epilepsiei (cum ar fi carbamazepină și fenitoină, fenobarbital, primidonă)
- sunătoare (o plantă medicinală utilizată pentru tratamentul depresiei)
- medicamente care vă afectează inima (cum ar fi beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu, de exemplu verapamil și diltiazem)
- medicamente care măresc rezistența inimii în caz de activitate anormală (cum ar fi blocante ale canalelor de sodiu, de exemplu disopiramidă)
- ticlopidină (un medicament pentru prevenirea infarctului miocardic și a accidentului vascular cerebral)
- letermovir (un medicament pentru tratamentul infecțiilor cu citomegalovirus)
- noretindronă (un medicament pentru tratamentul diverselor tulburări menstruale)
- prednison (steroid).

Dacă luați sau ați luat recent oricare dintre aceste medicamente sau ați modificat doza acestuia, medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze atent și poate fi necesar să vă modifice doza de CAMZYOS sau să ia în considerare tratamente alternative.

În cazul în care nu sunteți sigur dacă luați oricare dintre medicamentele menționate mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua CAMZYOS. Înainte de a înceta să mai luați un medicament, înainte de a modifica doza unui medicament sau înainte de a începe să luați un nou medicament, spuneți acest lucru medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Nu luați niciunul dintre medicamentele de mai sus ocazional sau din când în când (nerespectând un program regulat), deoarece acest lucru poate produce modificări ale cantității de CAMZYOS din organismul dumneavoastră.

CAMZYOS împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să fiți precaut când beți suc de grepfrut pe durata tratamentului cu CAMZYOS, deoarece acesta poate produce modificări ale cantității de CAMZYOS din organismul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Nu luați CAMZYOS în timpul sarcinii, timp de 6 luni înainte de a rămâne gravidă sau dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă și nu utilizați măsuri contraceptive eficiente. CAMZYOS poate dăuna copilului dumneavoastră nenăscut. Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la acest risc și va verifica dacă sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul și apoi în mod regulat pe durata tratamentului. Medicul dumneavoastră vă va oferi un card care explică de ce nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați CAMZYOS. Dacă rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă în timp ce luați CAMZYOS, înștiințați imediat medicul.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă CAMZYOS trece în laptele matern. Nu trebuie să alăptați în timp ce luați CAMZYOS.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Mavacamten poate avea un efect redus asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți amețit în timp ce luați acest medicament, nu conduceți vehicule și nu folosiți bicicleta, și nici unelte sau utilaje.

CAMZYOS conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați CAMZYOS

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Cât să luați

Doza inițială recomandată este de 2,5 mg sau 5 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală. Medicul dumneavoastră poate efectua un test pentru a verifica modul în care acest medicament este descompus (metabolizat) în corpul dumneavoastră. Rezultatul poate sta la baza deciziilor privind tratamentul dumneavoastră cu CAMZYOS. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză inițială redusă și în cazul în care aveți probleme ale ficatului.

Medicul va monitoriza cât de bine vă funcționează inima, în timp ce luați CAMZYOS, utilizând ecocardiograme și poate să vă modifice doza (creștere, reducere sau întrerupere temporară) în funcție de rezultate.

Medicul dumneavoastră vă va spune cât CAMZYOS să luați.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză unică zilnică de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg sau 15 mg. Doza unică maximă este de 15 mg o dată pe zi.

Luați întotdeauna CAMZYOS așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră.

Prima ecocardiogramă va fi efectuată înainte de a începe tratamentul, iar apoi din nou în timpul vizitelor de urmărire medicală din săptămânile 4, 8 și 12, pentru a evalua răspunsul dumneavoastră la CAMZYOS. După aceea, vor fi efectuate ecocardiograme de rutină la intervale de 3 luni sau 6 luni. Dacă medicul dumneavoastră vă modifică la un moment dat doza de CAMZYOS, ulterior vă va face o ecocardiogramă după 4 săptămâni, pentru a se asigura că utilizați o doză benefică.

Când luați acest medicament

- Înghițiți capsula întreagă, cu un pahar cu apă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.
- Puteți lua medicamentul împreună cu alimente sau între mese.

Dacă luați mai mult CAMZYOS decât trebuie

Dacă luați mai multe capsule decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la spital dacă ați luat de 3 până la 5 ori doza recomandată. Dacă este posibil, luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului și acest prospect.

Dacă uitați să luați CAMZYOS

Dacă uitați să luați CAMZYOS la ora obișnuită, luați doza imediat ce vă amintiți, în aceeași zi, și luați doza următoare la ora obișnuită, a doua zi. Nu luați o doză dublă pentru a compensa capsula uitată.

Dacă încetați să luați CAMZYOS

Nu încetați să luați CAMZYOS decât dacă medicul dumneavoastră vă spune acest lucru. Dacă doriți să încetați a mai lua CAMZYOS, înștiințați medicul și discutați care este cea mai bună modalitate de a face acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă manifestați oricare dintre aceste simptome pe durata tratamentului cu CAMZYOS:

- respirație întrerănită nou apărută sau care se agravează, durere în piept, oboseală, palpitații (o bătaie puternică a inimii, care poate fi rapidă sau neregulată) sau umflare a picioarelor. Acestea pot fi semne și simptome ale disfuncției sistolice (o afecțiune în care inima nu poate pompa cu forță suficientă), care poate duce la insuficiență cardiacă și poate pune viața în pericol. (*Reacție adversă frecventă*)

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- amețeli
- dificultăți la respirație

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- leșin

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CAMZYOS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CAMZYOS

- Substanța activă este mavacamten. Fiecare capsulă conține mavacamten 2,5 mg, 5 mg, 10 mg sau 15 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - conținutul capsulei: dioxid de siliciu coloidal hidratat, manitol (E421), hipromeloză (E464), croscarmeloză sodică (E468; vezi pct. 2, „CAMZYOS conține sodiu”), stearat de magneziu
 - capsula:
 - CAMZYOS 2,5 mg capsule*
gelatină, dioxid de titan (E171), oxid negru de fer (E172), oxid roșu de fer (E172)
 - CAMZYOS 5 mg capsule*
gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172)
 - CAMZYOS 10 mg capsule*
gelatină, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172)
 - CAMZYOS 15 mg capsule*
gelatină, dioxid de titan (E171), oxid negru de fer (E172)
 - cerneala de imprimare: oxid negru de fer (E172), șelac (E904), propilenglicol (E1520), soluție de amoniac, concentrată (E527), hidroxid de potasiu (E525).

Cum arată CAMZYOS și conținutul ambalajului

- Capsulele de CAMZYOS 2,5 mg au aproximativ 18,0 mm lungime, capac opac violet-deschis și corp opac alb și au imprimat, cu cerneală neagră, textul „2.5 mg” pe capac și textul „Mava” pe corp.
- Capsulele de CAMZYOS 5 mg au aproximativ 18,0 mm lungime, capac opac galben și corp opac alb și au imprimat, cu cerneală neagră, textul „5 mg” pe capac și textul „Mava” pe corp.
- Capsulele de CAMZYOS 10 mg au aproximativ 18,0 mm lungime, capac opac roz și corp opac alb și au imprimat, cu cerneală neagră, textul „10 mg” pe capac și textul „Mava” pe corp.
- Capsulele de CAMZYOS 15 mg au aproximativ 18,0 mm lungime, capac opac gri și corp opac alb și au imprimat, cu cerneală neagră, textul „15 mg” pe capac și textul „Mava” pe corp.

Capsulele sunt ambalate în blistere cu folie de aluminiu care conțin 14 capsule.

Fiecare ambalaj conține fie 14, 28 sau 98 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.