

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

CAMZYOS 2,5 mg tvrdé kapsuly
CAMZYOS 5 mg tvrdé kapsuly
CAMZYOS 10 mg tvrdé kapsuly
CAMZYOS 15 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

CAMZYOS 2,5 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2,5 mg mavakamtenu (mavacamten).

CAMZYOS 5 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg mavakamtenu.

CAMZYOS 10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg mavakamtenu.

CAMZYOS 15 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg mavakamtenu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

CAMZYOS 2,5 mg tvrdé kapsuly

Svetlofialový nepriehľadný uzáver s radiálne vytlačeným čiernym označením „2.5 mg“ a biele nepriehľadné telo s radiálne vytlačeným čiernym označením „Mava“. Veľkosť kapsuly približne 18,0 mm na dĺžku.

CAMZYOS 5 mg tvrdé kapsuly

Žltý nepriehľadný uzáver s radiálne vytlačeným čiernym označením „5 mg“ a biele nepriehľadné telo s radiálne vytlačeným čiernym označením „Mava“. Veľkosť kapsuly približne 18,0 mm na dĺžku.

CAMZYOS 10 mg tvrdé kapsuly

Ružový nepriehľadný uzáver s radiálne vytlačeným čiernym označením „10 mg“ a biele nepriehľadné telo s radiálne vytlačeným čiernym označením „Mava“. Veľkosť kapsuly približne 18,0 mm na dĺžku.

CAMZYOS 15 mg tvrdé kapsuly

Sivý nepriehľadný uzáver s radiálne vytlačeným čiernym označením „15 mg“ a biele nepriehľadné telo s radiálne vytlačeným čiernym označením „Mava“. Veľkosť kapsuly približne 18,0 mm na dĺžku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CAMZYOS je indikovaný dospelým pacientom na liečbu symptomatickej (trieda II – III podľa Newyorskej kardiologickej asociácie, NYHA) obštrukčnej hypertrofickej kardiomyopatie (oHKM) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s kardiomyopatiou.

Pred začatím liečby sa má ejekčná frakcia ľavej komory (EFLK) pacienta vyšetriť echokardiograficky (pozri časť 4.4). Ak je EFLK < 55 %, liečba sa nesmie začať.

Pred začatím liečby musia mať ženy vo fertilnom veku negatívny tehotenský test (pozri časti 4.4 a 4.6).

Pacienti musia byť genotypizovaní na cytochróm P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19), aby bolo možné stanoviť vhodnú dávku mavakamtenu. Pacienti s fenotypom pomalého metabolizátora CYP2C19 môžu mať zvýšenú expozíciu mavakamtenu (až 3-násobne), čo môže v porovnaní s normálnymi metabolizátormi viesť k zvýšenému riziku systolickej dysfunkcie (pozri časti 4.4 a 5.2). Ak sa liečba začne ešte pred stanovením fenotypu CYP2C19, pacienti musia dodržiavať pokyny na dávkovanie pre pomalých metabolizátorov (pozri obrázok 1 a 3 a tabuľku 1), kým sa nestanoví fenotyp CYP2C19.

Dávkovanie

Rozsah dávky je 2,5 mg až 15 mg (buď 2,5 mg, 5 mg, 10 mg alebo 15 mg).

Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19

Odporúčaná začiatková dávka je 2,5 mg perorálne jedenkrát denne. Maximálna dávka je 5 mg jedenkrát denne. U pacienta sa má vyhodnotiť skorá klinická odpoveď pomocou gradientu LVOT (*left ventricular outflow tract*) pri Valsalvovom manévri 4 a 8 týždňov po začatí liečby (pozri obrázok 1).

Fenotyp stredného, normálneho, rýchleho a ultrarýchleho metabolizátora CYP2C19

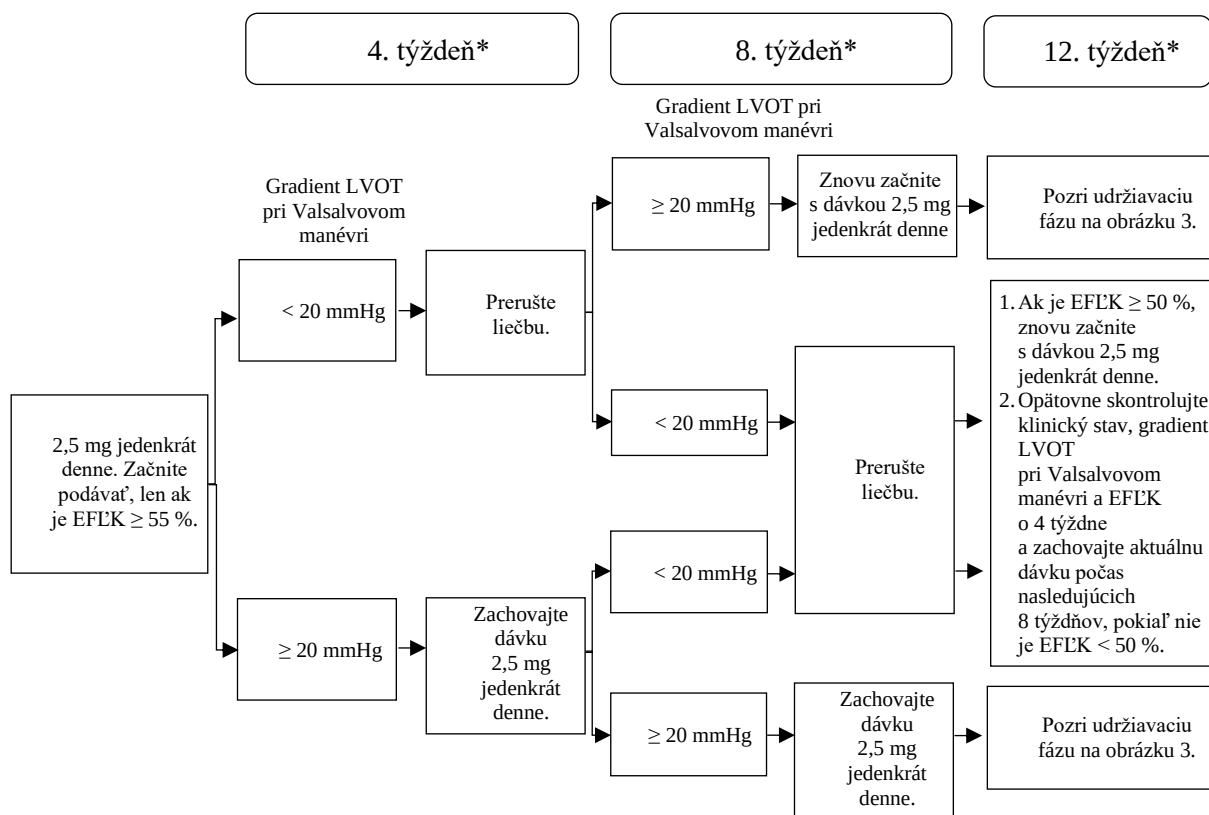
Odporúčaná začiatková dávka je 5 mg perorálne jedenkrát denne. Maximálna dávka je 15 mg jedenkrát denne. U pacienta sa má vyhodnotiť skorá klinická odpoveď pomocou gradientu LVOT pri Valsalvovom manévri 4 a 8 týždňov po začatí liečby (pozri obrázok 2).

Po dosiahnutí individuálnej udržiavacej dávky s EFLK $\geq$ 55 % sa majú pacienti vyšetriť každých 6 mesiacov. Pacienti s EFLK 50 – < 55 % bez ohľadu na gradient LVOT pri Valsalvovom manévri majú byť vyšetrení každé 3 mesiace (pozri obrázok 3). Ak je pri ktorejkoľvek kontrole EFLK pacienta < 50 %, liečba sa má prerušiť na 4 týždne a až do návratu EFLK na hodnotu $\geq$ 50 % (pozri obrázok 4).

U pacientov s interkurentným ochorením, ako je závažná infekcia alebo arytmia (vrátane fibrilácie predsiení alebo inej nekontrolovateľnej tachyarytmie), ktoré môžu zhoršiť systolicú funkciu, sa odporúča posúdenie EFLK a neodporúča sa zvyšovanie dávky, kým sa nevyrieši interkurentné ochorenie (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí nevykazovali žiadnu odpoveď (napr. žiadne zlepšenie symptómov, kvality života, záťažovej kapacity, gradientu LVOT) po 4 – 6 mesiacoch pri maximálnej tolerovanej dávke, treba zvážiť ukončenie liečby.

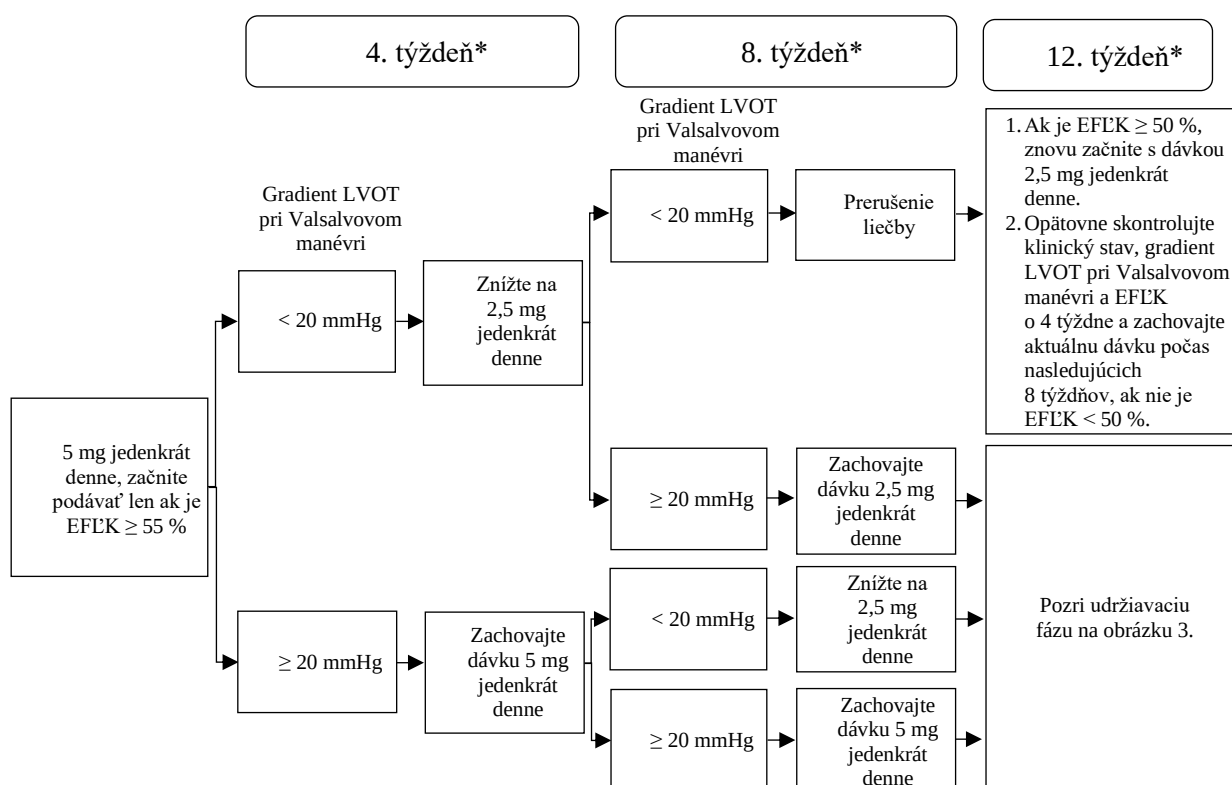
Obrázok 1: Začatie liečby v prípade fenotypu pomalého metabolizátora CYP2C19



* Prerušte liečbu, ak je EFLK < 50 % pri ktorejkoľvek klinickej návšteve. Znovu začnite s liečbou po 4 týždňoch, ak je EFLK ≥ 50 % (pozri obrázok 4).

EFLK = ejekčná frakcia ľavej komory; LVOT = výtokový trakt ľavej komory

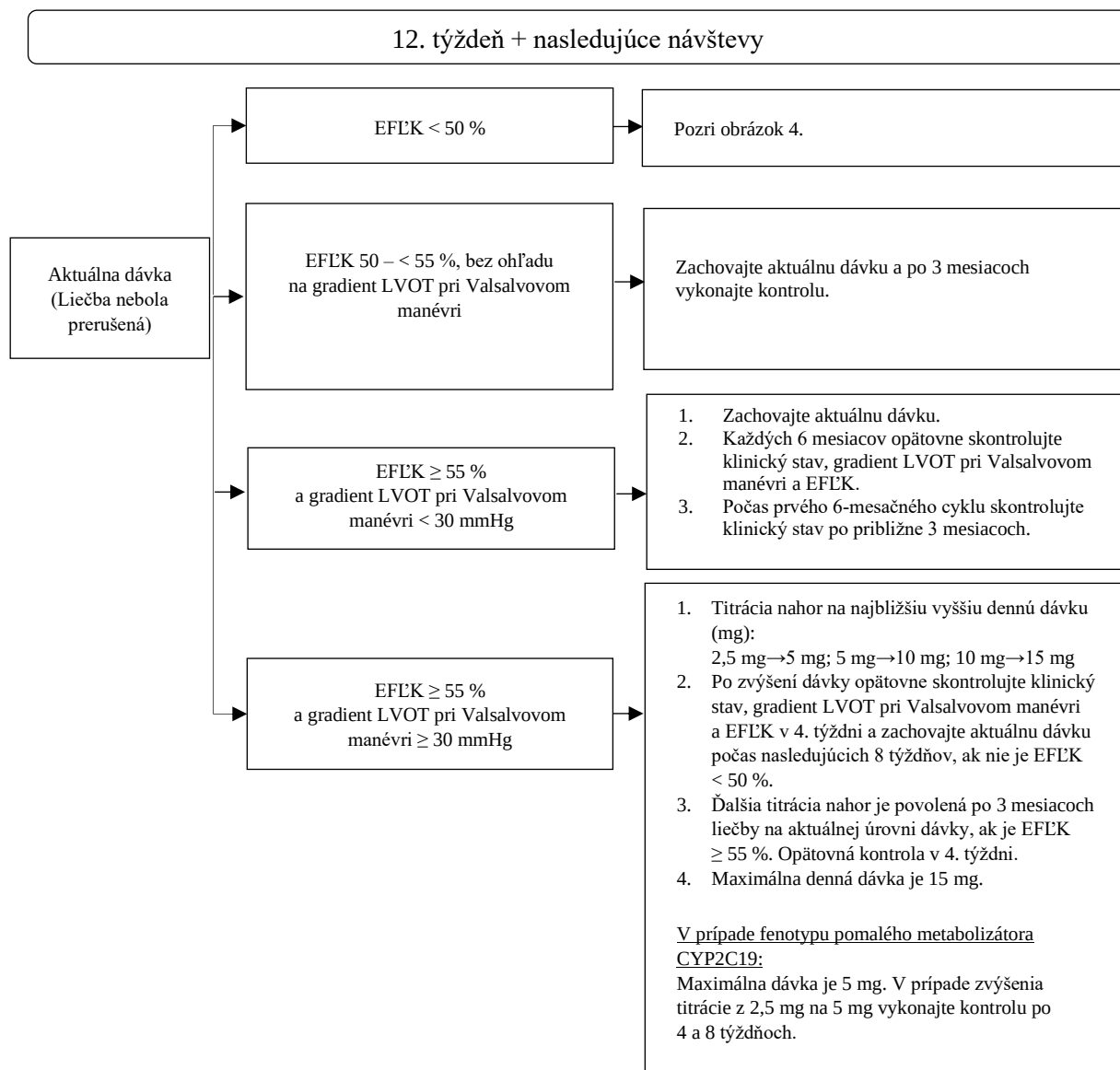
Obrázok 2: Začatie liečby v prípade fenotypu stredného, normálneho, rýchleho a ultrarýchleho metabolizátora CYP2C19



* Prerušte liečbu, ak je EFLK < 50 % pri ktorejkoľvek klinickej návšteve. Znovu začnite s liečbou po 4 týždňoch, ak je EFLK ≥ 50 % (pozri obrázok 4).

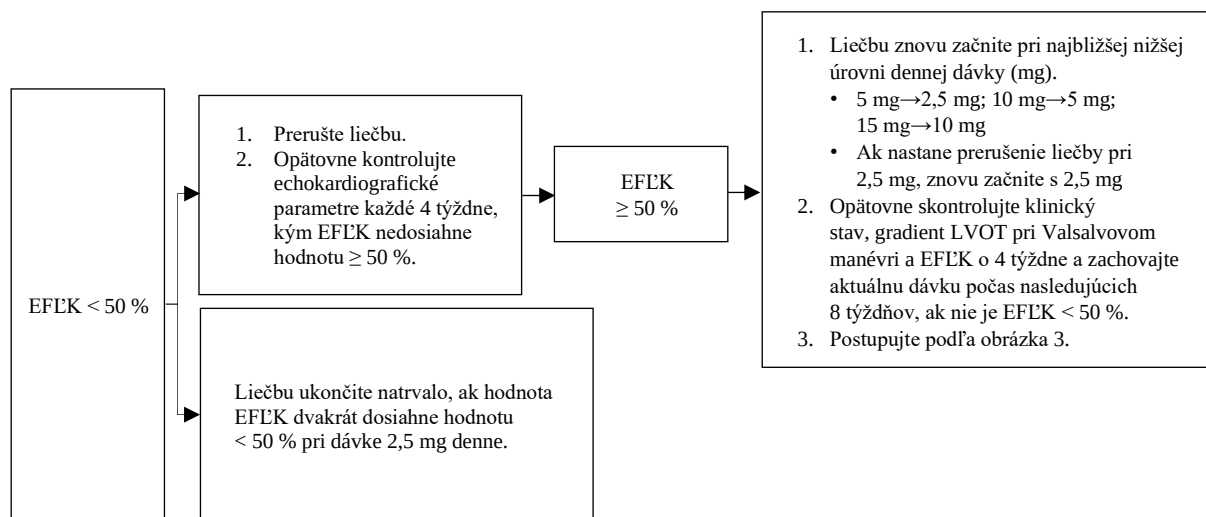
EFLK = ejekčná frakcia ľavej komory; LVOT = výtokový trakt ľavej komory

Obrázok 3: Udržiavacia fáza



EFLK = ejekčná frakcia ľavej komory; LVOT = výtokový trakt ľavej komory

Obrázok 4: Prerušenie liečby pri ktorejkoľvek návšteve kliniky, ak je EFLK < 50 %



EFLK = ejekčná frakcia ľavej komory; LVOT = výtokový trakt ľavej komory

Úprava dávky pri súbežne podávaných liekoch

Pri súbežnej liečbe inhibítormi a induktormi CYP2C19 alebo CYP3A4, postupujte podľa krokov uvedených v tabuľke 1 (pozri aj časť 4.5).

Tabuľka 1: Úprava dávky mavakamtenu pri súbežne podávaných liekoch

Súbežne podávaný liek	Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19*	Fenotyp stredného, normálneho, rýchleho a ultrarýchleho metabolizátora CYP2C19
Inhibítory		
Kombinované použitie silného inhibítora CYP2C19 a silného inhibítora CYP3A4	Kontraindikované (pozri časť 4.3)	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Silný inhibítor CYP2C19	Žiadna úprava dávky (pozri časť 4.5) Ak sa zatiaľ fenotyp CYP2C19 nestanovil: Nevyžaduje sa žiadna úprava začiatkovej dávky 2,5 mg. Znížte dávku z 5 mg na 2,5 mg alebo prerušte liečbu, ak pacient užíva 2,5 mg (pozri časť 4.5).	Začnite podávať mavakamten s dávkou 2,5 mg. Znížte dávku z 15 mg na 5 mg a z 10 mg a 5 mg na 2,5 mg alebo prerušte liečbu, ak pacient užíva 2,5 mg (pozri časť 4.5).
Silný inhibítor CYP3A4	Kontraindikované (pozri časť 4.3)	Žiadna úprava dávky (pozri časť 4.5)
Stredne silný inhibítor CYP2C19	Žiadna úprava dávky Ak sa zatiaľ fenotyp CYP2C19 nestanovil: Nevyžaduje sa žiadna úprava začiatkovej dávky 2,5 mg. Znížte dávku z 5 mg na 2,5 mg alebo prerušte liečbu, ak pacient užíva 2,5 mg (pozri časť 4.5).	Nevyžaduje sa žiadna úprava začiatkovej dávky 5 mg. Znížte dávku o jednu úroveň alebo prerušte liečbu, ak pacient užíva 2,5 mg (pozri časť 4.5).
Stredne silný alebo slabý inhibítor CYP3A4	Nevyžaduje sa žiadna úprava začiatkovej dávky 2,5 mg. Ak pacienti dostávajú 5 mg dávku mavakamtenu, znížte dávku na 2,5 mg (pozri časť 4.5).	Žiadna úprava dávky (pozri časť 4.5)
Induktory		
Ukončenie podávania alebo zníženie dávky silného induktora CYP2C19 a silného induktora CYP3A4	Znížte dávku z 5 mg na 2,5 mg alebo prerušte liečbu, ak pacient užíva 2,5 mg (pozri časť 4.5).	V prípade ukončenia alebo zníženia dávky silných induktorov počas užívania mavakamtenu znížte dávku o jednu úroveň, ak pacient užíva dávku 5 mg alebo vyššiu (pozri časť 4.5). Ak pacient užíva 2,5 mg, nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Ukončenie podávania alebo zníženie dávky stredne silného alebo slabého induktora CYP3A4	Znížte dávku mavakamtenu na 2,5 mg alebo prerušte liečbu, ak pacient užíva 2,5 mg (pozri časť 4.5).	Žiadna úprava dávky (pozri časť 4.5)

* zahŕňa pacientov, u ktorých sa fenotyp CYP2C19 zatiaľ nestanovil.

Vynechané alebo oneskorené dávky

V prípade vynechania dávky sa má dávka užiť čo najskôr a nasledujúca plánovaná dávka sa má užiť nasledujúci deň v obvyklom čase. Dve dávky v ten istý deň sa nesmú užiť.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava štandardnej dávky a schémy titrácie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] 60 – 89 ml/min/1,73 m²) až stredne závažnou (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava štandardnej dávky a schémy titrácie. Pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nemožno odporučiť žiadne dávkovanie, pretože mavakamten sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U všetkých pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pughovej) až stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pughovej) poruchou funkcie pečene má byť začiatočná dávka mavakamtenu 2,5 mg, pretože expozícia mavakamtenu sa pravdepodobne zvýši (pozri časť 5.2). Pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pughovej) nemožno odporučiť žiadne dávkovanie, pretože mavakamten sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť mavakamtenu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Mavakamten sa nemá používať u detí mladších ako 12 rokov z dôvodu možných bezpečnostných problémov.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Liečba sa má užívať jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla každý deň približne v rovnakom čase. Kapsula sa má prehltnúť celá a zapíť vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežná liečba silnými inhibítormi CYP3A4 u pacientov s fenotypom pomalého metabolizátora CYP2C19 a s nestanoveným fenotypom CYP2C19 (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).
- Súbežná liečba silným inhibítorom CYP2C19 v kombinácii so silným inhibítorom CYP3A4 (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systolická dysfunkcia definovaná ako symptomatická EFLK < 50 %

Mavakamten znižuje EFLK a môže spôsobiť zlyhanie srdca v dôsledku systolickej dysfunkcie definovanej ako symptomatická EFLK < 50 %. U pacientov so závažným interkurentným ochorením, ako je infekcia alebo arytmia (vrátane fibrilácie predsieni alebo inej nekontrolovateľnej tachyarytmie), alebo u tých, ktorí podstúpili závažnú operáciu srdca, môže hroziť vyššie riziko systolickej dysfunkcie a progresie zlyhania srdca (pozri časť 4.8). Prejavy a symptómy systolickej dysfunkcie môžu byť nové alebo zhoršujúce sa dyspnoe, bolesť na hrudi, únava, palpitácie, edém nôh alebo zvýšenie N-terminálneho natriuretického peptidu typu pro B (NT proBNP) a ich výskyt má podnietiť posúdenie

funkcie srdca. EFLK sa má zmerať pred začatím liečby a potom je nutné ju dôkladne monitorovať. Na zabezpečenie uchovania EFLK $\geq 50\%$, môže byť nevyhnutné prerušenie liečby (pozri časť 4.2).

Riziko zlyhania srdca alebo straty odpovede na mavakamten v dôsledku interakcií

Mavakamten sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP2C19 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4, ale hlavne prostredníctvom CYP3A4 u pomalých metabolizátoroch CYP2C19, čo môže viesť k nasledovným interakciám (pozri časť 4.5):

- Začatie liečby alebo zvýšenie dávky silného alebo stredne silného inhibítora CYP3A4 alebo ktoréhokoľvek inhibítora CYP2C19 môže zvýšiť riziko zlyhania srdca v dôsledku systolickej dysfunkcie.
- Zastavenie podávania alebo zníženie dávky ktoréhokoľvek inhibítora CYP3A4 alebo CYP2C19 môže viesť k strate terapeutickej odpovede na mavakamten.
- Začatie liečby silným induktorom CYP3A4 alebo silným induktorom CYP2C19 môže viesť k strate terapeutickej odpovede na mavakamten.
- Zastavenie podávania silného induktora CYP3A4 alebo silného induktora CYP2C19 môže zvýšiť riziko zlyhania srdca v dôsledku systolickej dysfunkcie.

Pred liečbou a počas liečby mavakamtenom sa má zvážiť možnosť interakcií vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis (ako je omeprazol alebo ezomeprazol).

- Súbežná liečba silnými inhibítormi CYP3A4 u pacientov s fenotypom pomalého metabolizátora CYP2C19 a s nestanoveným fenotypom CYP2C19 je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
- Súbežná liečba silným inhibítorom CYP2C19 v kombinácii so silným inhibítorom CYP3A4 je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
- U pacientov, ktorí začínajú alebo ukončujú liečbu súbežne podávanými liekmi, ktoré sú inhibítormi alebo induktormi CYP2C19 alebo CYP3A4, alebo ktorí menia dávku takých liekov, môže byť potrebná úprava dávky mavakamtenu a/alebo dôkladné sledovanie (pozri časti 4.2 a 4.5). Prerušované podávanie týchto liekov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné použitie negatívne inotropných liekov

Bezpečnosť súbežného užívania mavakamtenu s dizopyramidom alebo použitie mavakamtenu u pacientov užívajúcich betablokátory v kombinácii s verapamilom alebo diltiazemom nebola stanovená. Pacienti majú byť preto pri súbežnom užívaní týchto liekov pozorne sledovaní (pozri časť 4.5).

Embryo-fetálna toxicita

Na základe štúdií na zvieratách sa predpokladá, že mavakamten spôsobuje embryo-fetálnu toxicitu, ak sa podá tehotnej žene (pozri časť 5.3). Vzhľadom na riziko pre plod je CAMZYOS kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Pred začatím liečby musia byť ženy vo fertilnom veku o tomto riziku pre plod informované, musia mať negatívny tehotenský test a musia počas liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Ak sa začne liečba novým negatívne inotropným liekom alebo ak sa zvýši dávka negatívne inotropného lieku, u pacienta užívajúceho mavakamten sa má zabezpečiť starostlivý lekársky dohľad s monitorovaním EFLK, kým sa nedosiahnu stabilné dávky a klinická odpoveď (pozri časti 4.2 a 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Účinok iných liekov na mavakamten

U stredných, normálnych, rýchlych a ultrarýchlych metabolizátorov CYP2C19 sa mavakamten primárne metabolizuje prostredníctvom CYP2C19 a v menšom rozsahu prostredníctvom CYP3A4. U pomalých metabolizátorov CYP2C19 prebieha metabolizmus prevažne prostredníctvom CYP3A4 (pozri časť 5.2). Inhibítory/induktory CYP2C19 a inhibítory/induktory CYP3A4 môžu teda ovplyvniť klírens mavakamtenu a zvýšiť/znížiť koncentráciu mavakamtenu v plazme, čo bude závisieť od fenotypu CYP2C19.

Do všetkých klinických štúdií liekových interakcií boli zaradení najmä normálni metabolizátori CYP2C19 a do hodnotenia liekových interakcií neboli zahrnutí žiadni pomalí metabolizátori CYP2C19, a preto nie je účinok súbežného podávania inhibítorov CYP2C19 a CYP3A4 s mavakamtenom u pomalých metabolizátorov CYP2C19 úplne istý.

Odporúčania na úpravu dávky a/alebo ďalšie sledovanie pacientov, ktorí začínajú alebo ukončujú liečbu súbežne podávanými liekmi, ktoré sú inhibítormi CYP2C19 alebo CYP3A4 alebo induktormi CYP2C19 alebo CYP3A4, alebo ktorí menia dávku takýchto liekov, sú uvedené v tabuľke 2.

Silný inhibítor CYP2C19 a silný inhibítor CYP3A4

Súbežné podávanie mavakamtenu v kombinácii so silným inhibítorom CYP2C19 a silným inhibítorom CYP3A4 je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory CYP2C19

Účinok stredne silného a silného inhibítora CYP2C19 na farmakokinetiku (*pharmacokinetics*, PK) mavakamtenu sa v klinickej štúdii liekových interakcií neskúmal. Účinok silného inhibítora CYP2C19 (napr. tiklopidín) sa bude podobat' účinku pomalého metabolizujúceho stavu CYP2C19 (pozri tabuľku 1).

Súbežné podávanie mavakamtenu so slabým inhibítorom CYP2C19 (omeprazol) viedlo u normálnych metabolizátorov CYP2C19 k zvýšeniu koncentrácie mavakamtenu AUC_{inf} o 48 % bez vplyvu na C_{max} . Prerušované podávanie inhibítora CYP2C19 (ako je omeprazol alebo ezomeprazol) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP3A4

Účinok silných inhibítorov CYP3A4 na PK mavakamtenu sa v klinickej štúdii liekových interakcií neskúmal. Očakáva sa, že súbežné podávanie mavakamtenu so silným inhibítorom CYP3A4 (itakonazol) bude mať u normálnych metabolizátorov CYP2C19 za následok zvýšenie koncentrácie mavakamtenu v plazme v AUC_{0-24} až o 59 % a C_{max} o 40 %.

Súbežné podávanie mavakamtenu so stredne silným inhibítorom CYP3A4 (verapamil) viedlo u normálnych metabolizátorov CYP2C19 k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie mavakamtenu v AUC_{inf} o 16 % a v C_{max} o 52 %. Táto zmena sa nepovažovala za klinicky významnú.

Induktory CYP2C19 a CYP3A4

Neuskutočnili sa žiadne štúdie klinických interakcií na preskúmanie účinku súbežného podávania so silným induktorom CYP3A4 a CYP2C19. Predpokladá sa, že súbežné podávanie mavakamtenu so silným induktorom CYP2C19 alebo CYP3A4 (napr. rifampicínom) významne ovplyvní farmakokinetiku (*pharmacokinetic*, PK) mavakamtenu a povedie k zníženiu účinnosti, a preto sa súbežné podávanie so silnými induktormi CYP2C19 aj CYP3A4 neodporúča. Ak sa ukončí súbežná liečba silným induktorom CYP2C19 alebo CYP3A4, musí sa zvýšiť frekvencia klinických sledovaní a znížiť dávka mavakamtenu (pozri časť 4.2).

Tabuľka 2: Úprava dávky a/alebo sledovanie mavakamtenu pri súbežne podávaných liekoch

Súbežne podávaný liek	Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19*	Fenotyp stredného, normálneho, rýchleho a ultrarýchleho metabolizátora CYP2C19
Inhibítory		

Súbežne podávaný liek	Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19*	Fenotyp stredného, normálneho, rýchleho a ultrarýchleho metabolizátora CYP2C19
Kombinované použitie silného inhibítora CYP2C19 a silného inhibítora CYP3A4	Kontraindikované (pozri časť 4.3)	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Silný inhibítor CYP2C19 (napr. tiklopidín, flukonazol, fluvoxamín)	Žiadna úprava dávky Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2). Ak sa zatiaľ fenotyp CYP2C19 nestanovil: Nevyžaduje sa žiadna úprava začiatkovej dávky 2,5 mg. Znížte dávku z 5 mg na 2,5 mg alebo prerušte liečbu, ak pacient užíva 2,5 mg. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2).	Začnite podávať mavakamten s dávkou 2,5 mg. Znížte dávku z 15 mg na 5 mg a z 10 mg a 5 mg na 2,5 mg alebo prerušte liečbu, ak pacient užíva 2,5 mg. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2).
Silný inhibítor CYP3A4 (napr. klaritromycín, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, ritonavir, kobicistát, ceritinib, idelalisib, tukatinib)	Kontraindikované (pozri časť 4.3)	Žiadna úprava dávky Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2).
Stredne silný inhibítor CYP2C19 (napr. flukonazol, fluoxetín, omeprazol ^a)	Žiadna úprava dávky Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta. Upravte dávku mavakamtenu na základe klinického hodnotenia (pozri časť 4.2). Ak sa zatiaľ fenotyp CYP2C19 nestanovil: Nevyžaduje sa žiadna úprava začiatkovej dávky 2,5 mg. Znížte dávku z 5 mg na 2,5 mg alebo prerušte liečbu, ak pacient užíva 2,5 mg. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta. Upravte dávku mavakamtenu na základe klinického hodnotenia (pozri časť 4.2).	Nevyžaduje sa žiadna úprava začiatkovej dávky 5 mg. <i>Začiatok podávania alebo zvýšenie dávky stredne silného inhibítora počas liečby mavakamtenom:</i> Znížte dávku o jednu úroveň alebo prerušte liečbu, ak pacient užíva 2,5 mg. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2).
Stredne silný inhibítor CYP3A4 (napr. erytromycín, grepová šťava, verapamil, diltiazem)	Ak pri začatí liečby mavakamtenom pacient užíva lieky, nevyžaduje sa žiadna úprava začiatkovej dávky 2,5 mg. <i>Začiatok podávania alebo zvýšenie dávky stredne silného inhibítora počas liečby mavakamtenom:</i> Ak pacienti užívajú mavakamten v dávke 5 mg, znížte ich dávku na 2,5 mg alebo ak pacienti užívajú dávku 2,5 mg, prerušte liečbu na 4 týždne. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2).	Žiadna úprava dávky. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2).

Súbežne podávaný liek	Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19*	Fenotyp stredného, normálneho, rýchleho a ultrarýchleho metabolizátora CYP2C19
Slabý inhibítor CYP2C19 (napr. cimetidín, citalopram, omeprazol ^a , ezomeprazol)	Žiadna úprava dávky Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta. Upravte dávku mavakamtenu na základe klinického hodnotenia (pozri časť 4.2).	<i>Začiatok podávania alebo zvýšenie dávky slabého inhibítora počas liečby mavakamtenom:</i> Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta. Upravte dávku mavakamtenu na základe klinického hodnotenia (pozri časť 4.2).
Slabý inhibítor CYP3A4 (napr. cimetidín, ezomeprazol, omeprazol, pantoprazol)	Ak pri začatí liečby mavakamtenom pacient užíva lieky, nevyžaduje sa žiadna úprava začiatkovej dávky 2,5 mg. <i>Začiatok podávania alebo zvýšenie dávky slabého inhibítora počas liečby mavakamtenom:</i> Ak pacienti užívajú mavakamten v dávke 5 mg, znížte ich dávku na 2,5 mg alebo ak pacienti užívajú dávku 2,5 mg, prerušte liečbu na 4 týždne. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2).	<i>Začiatok podávania alebo zvýšenie dávky slabého inhibítora počas liečby mavakamtenom:</i> Žiadna úprava dávky Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta. Upravte dávku mavakamtenu na základe klinického hodnotenia (pozri časť 4.2).
Induktory		
Silný induktor CYP2C19 a silný induktor CYP3A4 (napr. rifampicín, apalutamid, enzalutamid, mitotán, fenytoín, karbamazepín, efavirenz, ľubovník bodkovaný)	<i>Začiatok podávania alebo zvýšenie dávky silného induktora počas liečby mavakamtenom:</i> Monitorujte gradient LVOT a EFLK po 4 týždňoch. Upravte dávku mavakamtenu na základe klinického hodnotenia a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2). Maximálna dávka je 5 mg. <i>Ukončenie podávania alebo zníženie dávky silného induktora počas liečby mavakamtenom:</i> Znížte dávku mavakamtenu z 5 mg na 2,5 mg alebo prerušte liečbu, ak pacient užíva 2,5 mg. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2).	<i>Začiatok podávania alebo zvýšenie dávky silného induktora počas liečby mavakamtenom:</i> Monitorujte gradient LVOT a EFLK po 4 týždňoch. Upravte dávku mavakamtenu na základe klinického hodnotenia a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2). <i>Ukončenie podávania alebo zníženie dávky silného induktora počas liečby mavakamtenom:</i> Znížte dávku mavakamtenu o jednu úroveň, keď pacient užíva dávku 5 mg alebo vyššiu. Zachovajte dávku mavakamtenu, keď pacient užíva 2,5 mg. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2).

Súbežne podávaný liek	Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19*	Fenotyp stredného, normálneho, rýchleho a ultrarýchleho metabolizátora CYP2C19
Stredne silný alebo slabý induktor CYP2C19 (napr. letermovir, noretindron, prednizón)	Žiadna úprava dávky. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta. Upravte dávku mavakamtenu na základe klinického hodnotenia (pozri časť 4.2).	<i>Začiatok podávania dávky stredne silného alebo slabého induktora počas liečby mavakamtenom:</i> Monitorujte gradient LVOT a EFLK po 4 týždňoch. Upravte dávku mavakamtenu na základe klinického hodnotenia a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2). <i>Ukončenie podávania stredne silného alebo slabého induktora počas liečby mavakamtenom:</i> Znížte dávku mavakamtenu o jednu úroveň, keď pacient užíva dávku 5 mg alebo vyššiu. Zachovajte dávku mavakamtenu, keď pacient užíva 2,5 mg. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta. Upravte dávku mavakamtenu na základe klinického hodnotenia (pozri časť 4.2).
Stredne silný alebo slabý induktor CYP3A4 (napr. fenobarbital, primidón)	<i>Začiatok podávania alebo zvýšenie dávky stredne silného alebo slabého induktora počas liečby mavakamtenom:</i> Monitorujte gradient LVOT a EFLK po 4 týždňoch. Upravte dávku mavakamtenu na základe klinického hodnotenia a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2). <i>Ukončenie podávania alebo zníženie dávky stredne silného alebo slabého induktora počas liečby mavakamtenom:</i> Znížte dávku mavakamtenu na 2,5 mg alebo prerušte liečbu, ak pacient užíva 2,5 mg. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta (pozri časť 4.2).	Žiadna úprava dávky. Monitorujte EFLK po 4 týždňoch a následne sa vráťte k schéme monitorovania a titrácie pacienta. Upravte dávku mavakamtenu na základe klinického hodnotenia (pozri časť 4.2).

* Zahŕňa pacientov, u ktorých sa fenotyp CYP2C19 zatiaľ nestanovil.

^a Omeprazol sa v dávke 20 mg jedenkrát denne považuje za slabý inhibítor CYP2C19 a v celkovej dennej dávke 40 mg za stredne silný inhibítor CYP2C19.

Účinok mavakamtenu na iné lieky

Údaje *in vitro* v prípade mavakamtenu naznačujú potenciálnu indukciu CYP3A4. Súbežné podávanie mavakamtenu v priebehu 17 dní pri klinicky relevantných expozíciách u normálnych, rýchlych a ultrarýchlych metabolizátorov CYP2C19 neznížilo expozíciu etinylestradiolu a noretindronu, ktoré sú zložkami typických perorálnych kontraceptív a substrátmi CYP3A4. Súbežné podávanie mavakamtenu v priebehu 16 dní u normálnych metabolizátorov CYP2C19 pri klinicky relevantných expozíciách navyše viedlo k zníženiu koncentrácie midazolamu v plazme o 13 %. Táto zmena sa nepovažovala za klinicky významnú.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien

CAMZYOS je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3). Preto pred začatím liečby musia mať ženy vo fertilnom veku potvrdený negatívny tehotenský test a má sa im poskytnúť poradenstvo týkajúce sa závažného rizika pre plod. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby CAMZYOSOM používať účinnú antikoncepciu, pretože vylúčenie mavakamtenu z tela po ukončení liečby trvá približne 5 mesiacov (približne 45 dní u normálnych metabolizátorov CYP2C19 a 115 dní u pomalých metabolizátorov CYP2C19) (pozri časti 4.4 a 5.2).

V prípade ukončenia liečby mavakamtenom z dôvodu plánovania tehotenstva sa má zvážiť možný návrat obštrukcie LVOT a záťaž symptómami (pozri časť 4.4).

Gravidita

O použití mavakamtenu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Existuje podozrenie, že keď sa mavakamten podáva počas gravidity, spôsobuje embryo-fetálnu toxicitu. CAMZYOS je preto počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Liečba CAMZYOSOM sa má ukončiť 6 mesiacov pred plánovaním tehotenstva (pozri časť 4.4). Ak pacientka otehotnie, liečba mavakamtenom sa musí ukončiť. Lekár má informovať ženy o riziku škodlivých účinkov na plod súvisiacich s liečbou a má sa vykonať ultrasonografické vyšetrenia.

Dojčenie

Nie je známe, či sa mavakamten alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. O vylučovaní mavakamtenu alebo jeho metabolitov do mlieka zvierat (pozri časť 5.3) nie sú žiadne informácie. Vzhľadom na neznáme nežiaduce účinky mavakamtenu u dojčených novorodencov/dojčiat, ženy počas liečby mavakamtenom nesmú dojčiť.

Fertilita

Údaje o vplyve mavakamtenu na fertilitu ľudí nie sú dostupné. Pokiaľ ide o mužskú alebo ženskú fertilitu, štúdie na zvieratách nie sú dostatočné (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mavakamten má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas užívania mavakamtenu sa môžu vyskytnúť závraty. Pacientov treba upozorniť, aby v prípade závratu neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie s mavakamtenom sú závrat (17 %), dyspnoe (12 %), systolická dysfunkcia (5 %) a synkopa (5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených mavakamtenom v dvoch štúdiách fázy 3 (štúdie EXPLORER-HCM a VALOR-HCM) sú uvedené v tabuľke nižšie. Dennú dávku buď 2,5 mg, 5 mg, 10 mg alebo 15 mg mavakamtenu dostávalo celkovo 179 pacientov. Medián trvania liečby u pacientov užívajúcich mavakamten bol 30,1 týždňov (rozsah: 1,6 až 40,3 týždňov).

Nežiaduce reakcie zahrnuté v tabuľke 3 sú uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej frekvencie a závažnosti. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu je navyše definovaná ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Závraty	Veľmi časté
	Synkopa	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Systolická dysfunkcia ^a	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Veľmi časté

^a Definované ako EFLK < 50 % so symptómami alebo bez nich.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Systolická dysfunkcia

Počas liečby malo v klinických štúdiách fázy 3 5 % (9/179) pacientov v skupine s mavakamtenom reverzibilné zníženia EFLK < 50 % (medián 45 %; rozsah: 35 – 49 %). U 56 % (5/9) týchto pacientov sa poklesy pozorovali bez iných klinických prejavov. U všetkých pacientov liečených mavakamtenom sa EFLK po prerušení liečby mavakamtenom upravila a štúdiu dokončili na liečbe (pozri časť 4.4).

Dyspnoe

V klinických štúdiách fázy 3 sa hlásilo dyspnoe u 12,3 % pacientov liečených mavakamtenom v porovnaní s 8,7 % pacientmi, ktorí dostávali placebo. V štúdiu EXPLORER-HCM sa väčšina (67 %) udalostí dyspnoe hlásila po ukončení liečby mavakamtenom, s mediánom času do nástupu 2 týždne (rozsah 0,1 – 4,9) po poslednej dávke.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním mavakamtenom u ľudí sú obmedzené. Mavakamten sa u pacientov s HKM podával ako jednorazová dávka až do 144 mg. Pri tejto dávke sa hlásila jedna závažná nežiaduca vazovagálna reakcia, hypotenzia a asystólia trvajúca 38 sekúnd. U zdravých osôb sa podávali dávky až do 25 mg počas 25 dní. U 3 z 8 účastníkov liečených hladinou dávky 25 mg sa EFLK znížila o 20 % alebo viac. Najpravdepodobnejším výsledkom predávkovania mavakamtenom je systolická dysfunkcia. Ak je to opodstatnené, liečba predávkovania mavakamtenom pozostáva z prerušenia liečby mavakamtenom, ako aj z medicínskych podporných opatrení na udržanie hemodynamického stavu (napr. začatie inotropnej podpory adrenergými látkami) vrátane starostlivého sledovania vitálnych funkcií a EFLK a manažmentu klinického stavu pacienta.

Podanie aktívneho uhlia 2 hodiny (približne $t_{\max}$) po požití 15 mg dávky mavakamtenu u zdravých osôb ráno nalačno znížilo absorpciu vyjadrenú pomocou AUC₀₋₇₂ o 20 %. Podanie aktívneho uhlia 6 hodín po dávke mavakamtenu nemalo žiadny účinok na absorpciu. Pri liečbe predávkovania mavakamtenom alebo neúmyselného užitia mavakamtenu sa preto môže zväžiť včasné podanie aktívneho uhlia (pred alebo čo najskôr po $t_{\max}$). Ak bol podaný po jedle, aktívne uhlie môže byť účinné aj po 2 hodinách od podania dávky mavakamtenu, z dôvodu oneskoreného $t_{\max}$ (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaká, iné kardiaká, ATC kód: C01EB24

Mechanizmus účinku

Mavakamten je selektívny, alosterický a reverzibilný inhibítor srdcového myozínu. Mavakamten moduluje počet myozínových hláv, ktoré môžu vstúpiť do stavov generujúcich energiu, čím sa znižuje (alebo pri HKM normalizuje) pravdepodobnosť tvorby systolického a reziduálneho diastolického krížového mostíka generujúceho silu. Mavakamten zároveň posúva celú myozínovú populáciu smerom k energeticky úspornému, no posiliteľnému, a mimoriadne uvoľnenému stavu. Nadmerná tvorba krížových mostíkov a dysregulácia super-relaxovaného stavu myozínu sú mechanické charakteristické znaky HKM, čo môže viesť k hyperkontraktilite, zhoršenej relaxácii, nadmernej spotrebe energie a napätiu steny myokardu. U pacientov s HKM normalizuje inhibícia srdcového myozínu mavakamtenom kontraktilitu, znižuje dynamickú obštrukciu LVOT a zlepšuje tlak pri plnení srdca.

Farmakodynamické účinky

EFLK

V štúdií EXPLORER-HCM bola priemerná (SD) pokojová EFLK 74 % (6) na začiatku v oboch liečených skupinách. Pokles priemernej absolútnej zmeny oproti východiskovej hodnote EFLK bol počas 30-týždňového obdobia liečby -4 % (95 % CI: -5,3; -2,5) v skupine s mavakamtenom, a 0 % (95 % CI: -1,2; 1,0) v skupine s placebom. V 38. týždni, po 8-týždňovom prerušení liečby mavakamtenom, bola priemerná EFLK podobná východiskovej hodnote v oboch liečených skupinách.

Obštrukcia LVOT

V štúdií EXPLORER-HCM dosiahli pacienti zníženie priemerného pokojového a vyprovokovaného (Valsalvov manéver) gradientu LVOT do 4. týždňa, ktoré sa udržalo počas 30 týždňov trvania štúdie. V 30. týždni bola priemerná zmena pokojového gradientu LVOT oproti východiskovej hodnote -39 (95 % CI: -44,0, -33,2) mmHg a gradientu LVOT pri Valsalvovom manévri -49 (95 % CI: -55,4, -43,0) mmHg v skupine liečenej mavakamtenom. V skupine s placebom bola priemerná zmena pokojového gradientu LVOT oproti východiskovej hodnote -6 (95 % CI: -10,5, -0,5) mmHg a gradientu LVOT pri Valsalvovom manévri -12 (95 % CI: -17,6, -6,6) mmHg. V 38. týždni, po 8 týždňoch vylučovania mavakamtenu, boli priemerné gradienty EFLK a LVOT podobné východiskovým hodnotám v oboch liečených skupinách.

Elektrofyziológia srdca

Pri HKM môže byť interval QT prirodzene predĺžený v dôsledku základného ochorenia v súvislosti s komorovou stimuláciou alebo v súvislosti s liekmi s potenciálom predĺženia QT, ktoré sa bežne používajú v populácii pacientov s HKM. Analýza reakcie na expozíciu vo všetkých klinických štúdiách u pacientov s HKM preukázala pri mavakamtene skrátenie intervalu QTcF v závislosti od koncentrácie. Priemerná zmena korigovaná placebom oproti východiskovej hodnote u pacientov s oHKM bola -8,7 ms (horná hranica 90 % CI -6,7 ms a dolná -10,8 ms) pri strednej C_{max} v rovnovážnom stave 452 ng/ml. Pacienti s dlhšími východiskovými intervalmi QTcF mali tendenciu vykazovať najvýraznejšie skrátenie.

V súlade s neklinickými nálezmi u normálnych srdiec, v jednej klinickej štúdií so zdravými osobami viedla trvalá expozícia mavakamtenu v supratherapeutických hladinách k výraznému útlmu systolickej funkcie v spojení s predĺžením QTc (< 20 ms). Pri porovnateľných (alebo vyšších) expozíciách po jednorazových dávkach sa nepozorovali žiadne akútne zmeny QTc. Nálezy u zdravých srdiec sa pripisujú adaptívnej odpovedi na mechanické/funkčné zmeny srdca (výrazný mechanický útlm LK),

ktoré sa vyskytujú ako odpoveď na inhibíciu myozínu v srdciach s normálnou fyziológiou a kontraktilitou LK.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia EXPLORER-HCM

Účinnosť mavakamtenu sa hodnotila v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, multicentrickej medzinárodnej štúdii fázy 3 s paralelnými skupinami, do ktorej bolo zaradených 251 dospelých pacientov s oHKM triedy II a III NYHA, EFLK ≥ 55 % a s maximálnym gradientom LVOT ≥ 50 mmHg v pokoji alebo s provokáciou v čase diagnózy oHKM a gradientom LVOT pri Valsalvovom manévri ≥ 30 mmHg pri skríningu. Väčšina pacientov dostávala základnú liečbu HKM v skupine s mavakamtenom celkovo 96 % (betablokátory 76 %, blokátory kalciového kanála 20 %), a 87 % v skupine s placebom (betablokátory 74 %, blokátory kalciového kanála 13 %).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie buď začiatkovej dávky 5 mg mavakamtenu (123 pacientov) alebo placeba (128 pacientov) jedenkrát denne počas 30 týždňov. Dávka sa pravidelne upravovala v záujme optimalizácie odpovede pacientov (zníženie gradientu LVOT pri Valsalvovom manévri), udržania hodnoty EFLK ≥ 50 % a riadila sa aj koncentraciami mavakamtenu v plazme. V rozsahu 2,5 mg až 15 mg dávok dostalo celkovo 60 pacientov 5 mg a 40 pacientov dostalo 10 mg. Počas štúdie mali 3 zo 7 pacientov liečených mavakamtenom EFLK < 50 % pred kontrolou v 30. týždni a dočasne sa u nich podávanie liečby prerušilo. U 2 pacientov sa obnovila liečba rovnakou dávkou a u 1 pacienta sa dávka znížila z 10 mg na 5 mg.

Priradenie liečby bolo stratifikované podľa východiskovej triedy podľa NYHA (II alebo III), súčasnej liečby betablokátormi (áno alebo nie) a typu ergometra (bežiaci pás alebo rotopéd) použitého na vyhodnotenie maximálnej spotreby kyslíka (pVO_2). Pacienti na základnej duálnej liečbe betablokátorom a blokátorom kalciového kanála alebo dizopyramidom alebo ranolazínom boli vylúčení. Vylúčení boli aj pacienti so známou infiltratívnou alebo akumulácnou poruchou spôsobujúcou hypertrofiu srdca, ktorá napodobňovala oHKM, ako je Fabryho choroba, amyloidóza alebo Noonanovej syndróm s hypertrofiou LK.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi skupinou s mavakamtenom a placebom vyvážené. Priemerný vek bol 59 rokov, muži tvorili 54 % (mavakamten) oproti 65 % (placebo), priemerný index telesnej hmotnosti (BMI) bol 30 kg/m², priemerná srdcová frekvencia 63 úderov za minútu (bpm), priemerný krvný tlak 128/76 mmHg a 90 % tvorili belosi. Na začiatku približne 73 % randomizovaných osôb spadalo do triedy II podľa NYHA a 27 % do triedy III podľa NYHA. Priemerná EFLK bola 74 % a priemerná LVOT pri Valsalvovom manévri bola 73 mmHg. Terapiu redukcie septa absolvovalo 8 %, 75 % osôb užívalo betablokátory, 17 % užívalo blokátory kalciových kanálov, 14 % malo fibriláciu predsiení v anamnéze a 23 % malo implantovateľný kardioverter-defibrilátor (23 %). V štúdii EXPLORER-HCM bolo 85 pacientov vo veku 65 rokov alebo vyššom, mavakamten sa podával 45 pacientom.

Primárne výsledky merania zahŕňali zmenu kapacity cvičenia v 30. týždni meranej pomocou pVO_2 a symptómy merané podľa funkčnej klasifikácie NYHA, definované ako zlepšenie pVO_2 o $\geq 1,5$ ml/kg/min a zlepšenie triedy podľa NYHA aspoň o 1 ALEBO zlepšenie pVO_2 o $\geq 3,0$ ml/kg/min a žiadne zhoršenie triedy podľa NYHA.

Väčšia časť pacientov liečených mavakamtenom splnila primárne a sekundárne koncové ukazovatele v 30. týždni v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Analýza primárnych kompozitných a sekundárnych koncových ukazovateľov zo štúdie EXPLORER-HCM

	Mavakamten N = 123	Placebo N = 128
Pacienti, ktorí dosiahli primárny koncový ukazovateľ v 30. týždni, n (%)	45 (37 %)	22 (17 %)
Rozdiel v liečbe* (95 % CI)	19,4 (8,67; 30,13)	
p-hodnota	0,0005	
Zmena maximálneho gradientu LVOT po cvičení v 30. týždni, mmHg od východiskovej hodnoty	N = 123	N = 128
Priemer (SD)	-47 (40)	-10 (30)
Rozdiel v liečbe* (95 % CI)	-35 (-43; -28)	
p-hodnota	< 0,0001	
Zmena pVO₂ do 30. týždňa od východiskovej hodnoty, ml/kg/min.	N = 123	N = 128
Priemer (SD)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Rozdiel v liečbe* (95 % CI)	1,4 (0,6; 2)	
p-hodnota	< 0,0006	
Pacienti so zlepšením triedy podľa NYHA ≥ 1 v 30. týždni	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65 %)	40 (31 %)
Rozdiel v liečbe (95 % CI)	34 (22; 45)	
p-hodnota	< 0,0001	
Zmena KCCQ-23 CSS do 30. týždňa od východiskovej hodnoty†	N = 92	N = 88
Priemer (SD)	14 (14)	4 (14)
Rozdiel v liečbe* (95 % CI)	9 (5; 13)	
p-hodnota	< 0,0001	
Východisková hodnota	N = 99	N = 97
Priemer (SD)	71 (16)	71 (19)
Zmena skóre domény HKMSQ SoB do 30. týždňa od východiskovej hodnoty‡	N = 85	N = 86
Priemer (SD)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Rozdiel v liečbe* (95 % CI)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
p-hodnota	< 0,0001	
Východisková hodnota	N = 108	N = 109
Priemer (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Rozdiel priemerov podľa metódy najmenších štvorcov

† KCCQ-23 CSS = Klinické súhrnné skóre podľa dotazníka z Kansas City s 23 otázkami o kardiomyopatiách. KCCQ-23 CSS je odvodené od celkového skóre symptómov (TSS – Total Symptoms Score) a skóre fyzických obmedzení (PL – Physical Limitations) KCCQ-23. Klinické súhrnné skóre (CSS) sa pohybuje od 0 do 100, pričom vyššie skóre predstavuje lepší zdravotný stav. Významný liečebný účinok na KCCQ-23 CSS v prospech mavakamtenu sa prvýkrát pozoroval v 6. týždni a zostal konzistentný do 30. týždňa.

‡ HKMSQ SoB = Hypertrofická kardiomyopatia – Dotazník symptómov – Dýchavičnosť. Skóre domény HKMSQ SoB meria frekvenciu a závažnosť dýchavičnosti. Skóre domény HKMSQ SoB sa pohybuje od 0 do 18, pričom nižšie skóre predstavuje menšiu dýchavičnosť. Významný liečebný účinok na HKMSQ SoB v prospech mavakamtenu sa prvýkrát pozoroval v 4. týždni a zostal konzistentný do 30. týždňa.

Skúmaný bol celý rad demografických charakteristík, základných charakteristík ochorenia a východiskových súbežne užívaných liekov z hľadiska ich vplyvu na výsledky. Výsledky primárnej analýzy konzistentne uprednostňovali mavakamten vo všetkých analyzovaných podskupinách.

Štúdia VALOR-HCM

Účinnosť mavakamtenu sa hodnotila vo fáze 3 dvojito zaslepenej, randomizovanej, 16-týždňovej placebo kontrolovanej štúdií so 112 pacientmi so symptomatickou oHKM, ktorí boli vhodní na septálnu redukčnú terapiu (SRT). Do štúdie boli zaradení pacienti so závažnou symptomatickou oHKM refraktérnou na liečivo a triedy III/IV alebo triedy II s námahovou synkopou alebo presynkopou podľa NYHA. Pacienti museli mať maximálny gradient LVOT ≥ 50 mmHg v pokoji alebo pri stimulácii a EFLK ≥ 60 %. Pacientom musela byť v priebehu posledných 12 mesiacov odporúčaná SRT alebo u nich mala byť SRT aktívne zvažovaná a aktívne sa u nich zvažovalo plánovanie zákroku.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na liečbu mavakamtenom alebo placebo jedenkrát denne. Na optimalizáciu odpovede pacienta sa dávka pravidelne upravovala v rozsahu dávok od 2,5 mg do 15 mg.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi skupinou s mavakamtenom a placebo vyvážené. Priemerný vek bol 60,3 rokov, 51 % boli muži, priemerný BMI bol 31 kg/m², priemerná srdcová frekvencia 64 úderov za minútu, priemerný krvný tlak 131/74 mmHg a 89 % bolo belochov. Na začiatku približne 7 % randomizovaných osôb spadalo do triedy II podľa NYHA a 92 % do triedy III podľa NYHA. 46 % dostávalo monoterapiu betablokátormi, 15 % monoterapiu blokátormi kalciového kanála, 33 % zmiešanú kombináciu betablokátorov a blokátorov kalciového kanála a 20 % samotný disopyramid alebo v kombinácii s inou liečbou. V štúdií VALOR-HCM bolo 45 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 24 pacientov sa liečilo mavakamtenom.

Preukázalo sa, že mavakamten je superiórny oproti placebo v súvislosti so splnením primárneho zloženého koncového ukazovateľa v 16. týždni (pozri tabuľku 5). Primárny koncový ukazovateľ bol zložený

- z pacientov, ktorí sa rozhodli pokračovať v SRT pred 16. týždňom alebo v 16. týždni, alebo
- z pacientov, ktorí v 16. týždni zostali vhodní na SRT (gradient LVOT ≥ 50 mmHg a trieda III – IV alebo trieda II podľa NYHA s námahovou synkopou alebo presynkopou).

Liečebné účinky mavakamtenu na obštrukciu LVOT, funkčnú kapacitu, zdravotný stav a srdcové biomarkery sa hodnotili pomocou zmeny gradientu LVOT po záťaži od východiskovej hodnoty do 16. týždňa, podielu pacientov so zlepšením z hľadiska triedy NYHA, KCCQ-23 CSS, NT-proBNP a srdcového troponínu I. V štúdií VALOR-HCM hierarchické testovanie sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti preukázalo významné zlepšenie v skupine s mavakamtenom v porovnaní so skupinou s placebo (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Analýza primárnych kompozitných a sekundárnych koncových ukazovateľov zo štúdie VALOR-HCM

	Mavakamten N = 56	Placebo N = 56
Pacienti, ktorí dosiahli primárny koncový ukazovateľ v 16. týždni, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Rozdiel v liečbe (95 % CI)	58,9 (44,0; 73,9)	
p-hodnota	< 0,0001	
Rozhodnutie pacienta pokračovať v SRT	2 (3,6)	2 (3,6)
Vhodní na SRT na základe kritérií usmernenia	8 (14,3)	39 (69,6)
Stav SRT sa nedá vyhodnotiť (prípisuje sa ako splnenie primárneho koncového ukazovateľa)	0 (0,0)	2 (3,6)
Zmena maximálneho gradientu LVOT po cvičení v 16. týždni (mmHg) od východiskovej hodnoty	N = 55	N = 53
Priemer (SD)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Rozdiel v liečbe* (95 % CI)	-37,2 (-48,1; -26,2)	
p-hodnota	< 0,0001	

	Mavakamten N = 56	Placebo N = 56
Pacienti so zlepšením triedy podľa NYHA ≥ 1 v 16. týždni	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)
Rozdiel v liečbe (95 % CI)	41,1 (24,5 %; 57,7 %)	
p-hodnota	< 0,0001	
Zmena KCCQ-23 CSS z východiskovej hodnoty do 16. týždňa[†]	N = 55	N = 53
Priemer (SD)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Rozdiel v liečbe* (95 % CI)	9,5 (4,9, 14,0)	
p-hodnota	< 0,0001	
Východisková hodnota	N = 56	N = 56
priemer (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Zmena NT-proBNP z východiskovej hodnoty do 16. týždňa	N = 55	N = 53
Pomer geometrického priemeru ng/l	0,35	1,13
Pomer geometrického priemeru mavakamten/placebo (95 % CI)	0,33 (0,27; 0,42)	
p-hodnota	< 0,0001	
Zmena kardiálneho troponínu I z východiskovej hodnoty do 16. týždňa	N = 55	N = 53
Pomer geometrického priemeru ng/l	0,50	1,03
Pomer geometrického priemeru mavakamten/placebo (95 % CI)	0,53 (0,41; 0,70)	
p-hodnota	< 0,0001	

* Rozdiel priemerov podľa metódy najmenších štvorcov.

[†] KCCQ-23 CSS = Klinické súhrnné skóre podľa dotazníka z Kansas City s 23 otázkami o kardiomyopatiách. KCCQ-23 CSS je odvodené od celkového skóre symptómov (*Total Symptoms Score*, TSS) a skóre fyzických obmedzení (*Physical Limitations*, PL) KCCQ-23. Klinické súhrnné skóre (CSS) sa pohybuje od 0 do 100, pričom vyššie skóre predstavuje lepší zdravotný stav.

V štúdií VALOR-HCM sekundárny koncový ukazovateľ NT-proBNP v 16. týždni (pozri tabuľku 5) preukázal po liečbe mavakamtenom v porovnaní s placebom trvalé zníženie oproti východiskovej hodnote, pričom bolo podobné tomu, ktoré sa pozorovalo v štúdií EXPLORER-HCM v 30. týždni. Prieskumná analýza indexu hmotnosti ľavej komory (*left ventricular mass index*, LVMI) a indexu objemu ľavej predsene (*left atrial volume index*, LAVI) preukázala v štúdiách EXPLORER-HCM a VALOR-HCM zníženia u pacientov liečených mavakamtenom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s CAMZYOSOM v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe hypertrofie kardiomyopatie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Mavakamten sa ľahko absorbuje s mediánom t_{max} 1 hodina (rozsah: 0,5 až 3 hodiny) po perorálnom podaní s odhadovanou perorálnou biologickou dostupnosťou približne 85 % v rozsahu klinickej dávky. Zvýšenie expozície mavakamtenu je vo všeobecnosti úmerné dávke po dávkach mavakamtenu jedenkrát denne (2 mg až 48 mg).

Po jednorazovej 15 mg dávke mavakamtenu je C_{max} vyššia o 47 % a AUC_{inf} o 241 % u pomalých metabolizátorov CYP2C19 v porovnaní s normálnymi metabolizátormi. Priemerný polčas je u pomalých metabolizátorov CYP2C19 (23 dní) v porovnaní s normálnymi metabolizátormi (6 až 9 dní) predĺžený.

Interindividuálna PK variabilita je mierna, s variačným koeficientom pre expozíciu približne 30 – 50 % pre C_{max} a AUC.

Absorpciu oneskorila strava s vysokým obsahom tuku a kalórií, čo malo za následok medián t_{max} 4 hodiny (rozsah: 0,5 až 8 hodín) v stave po jedle v porovnaní s 1 hodinou nalačno. Podávanie s jedlom viedlo k 12 % zníženiu AUC_{0-inf} , tento pokles sa však nepovažuje za klinicky významný. Mavakamten sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Keďže titrácia mavakamtenu závisí od klinickej odpovede (pozri časť 4.2), simulované expozície v rovnovážnom stave sú zhrnuté pomocou individuálneho dávkovania podľa fenotypu (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Simulovaná priemerná koncentrácia v rovnovážnom stave podľa dávky a fenotypu CYP2C19 u pacientov titrovaných na dosiahnutie účinku podľa LVOT pri Valsalvovom manévri a EFEK

Dávka	Medián koncentrácie (ng/ml)				
	Pomalí metabolizátori	Strední metabolizátori	Normálni metabolizátori	Rýchli metabolizátori	Ultra rýchli metabolizátori
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

Distribúcia

V klinických štúdiách väzba mavakamtenu na plazmatické bielkoviny predstavuje 97 – 98 %. Pomer koncentrácie v krvi a plazme je 0,79. Zjavný distribučný objem (V_d/F) bol v rozsahu od 114 l do 206 l. Špecifické štúdie na hodnotenie distribúcie mavakamtenu u ľudí sa nevykonali, údaje sú však v súlade s vysokým distribučným objemom.

Na základe pozorovania 10 osôb mužského pohlavia, ktorí dostávali dávku až 28 dní, sa množstvo mavakamtenu distribuovaného do spermy považovalo za nízke.

Biotransformácia

Na základe fenotypizácie reakcie *in vitro* sa mavakamten extenzívne metabolizuje, predovšetkým prostredníctvom CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) a CYP2C9 (7,6 %). Očakáva sa, že metabolizmus bude riadený všetkými tromi cestami, primárne prostredníctvom CYP2C19 u stredných, normálnych, rýchlych a ultrarýchlych metabolizátorov CYP2C19. V ľudskej plazme boli zistené tri metabolity. Expozícia najvýdatnejšieho metabolitu MYK-1078 v ľudskej plazme bola nižšia ako 4 % expozície mavakamtenu a ďalšie dva metabolity mali expozície nižšie ako 3 % expozície mavakamtenu, čo naznačuje, že majú minimálny alebo žiadny vplyv na celkovú aktivitu mavakamtenu. U pomalých metabolizátorov CYP2C19 sa mavakamten metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A4. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa profilu metabolitov u pomalých metabolizátorov CYP2C19.

Účinok mavakamtenu na iné enzýmy CYP

Na základe predklinických údajov, pri dávke až do 5 mg u pomalých metabolizátorov CYP2C19 a pri dávke až do 15 mg u stredných až ultrarýchlych metabolizátorov CYP2C19, mavakamten nie je inhibítorom CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 ani 3A4 v klinicky relevantných koncentráciách.

Účinok mavakamtenu na transportéry

Údaje *in vitro* naznačujú, že mavakamten v terapeutických koncentráciách nie je inhibítorom hlavných efluxných transportérov (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 alebo MATE2-K) ani hlavných vychytávacích transportérov (polypeptidy transportujúce organické anióny [OATP], transportéry organických kationov [OCT] ani transportéry organických aniónov [OAT]) pri dávke až do 5 mg v prípade

pomalých metabolizátorov CYP2C19 a pri dávke až do 15 mg u stredných až ultrarýchlych metabolizátorov CYP2C19.

Eliminácia

Mavakamten sa vylučuje z plazmy predovšetkým metabolizmom prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450. Terminálny polčas je 6 až 9 dní u normálnych metabolizátorov CYP2C19 a 23 dní u pomalých metabolizátorov CYP2C19.

Polčas sa odhaduje na 6 dní u ultrarýchlych metabolizátorov CYP2C19, 8 dní u rýchlych metabolizátorov CYP2C19 a 10 dní u stredných metabolizátorov CYP2C19.

Akumulácia liečiva nastáva pri približne 2-násobnom pomere akumulácie pre C_{max} a približne 7-násobnom pre AUC u normálnych metabolizátorov CYP2C19. Akumulácia závisí od stavu metabolizmu vzhľadom na CYP2C19, pričom najväčšia akumulácia sa pozorovala u pomalých metabolizátorov CYP2C19. V rovnovážnom stave je pomer maximálnej a najnižšej plazmatickej koncentrácie pri dávkovaní jedenkrát denne približne 1,5.

Po jednorazovej 25 mg dávke mavakamtenu označeného ^{14}C sa u normálnych metabolizátorov CYP2C19 7 % celkovej rádioaktivity zachytilo v stolici a 85 % v moči normálnych metabolizátorov CYP2C19. Nezmenené liečivo predstavovalo približne 1 % podanej dávky v stolici a 3 % v moči.

Fenotyp CYP2C19

Polymorfný CYP2C19 je hlavným enzýmom zapojeným do metabolizmu mavakamtenu. Osoba s dvomi normálne funkčnými alelami je normálnym metabolizátorom CYP2C19 (napr. *1/*1). Osoba s dvomi nefunkčnými alelami je pomalým metabolizátorom CYP2C19 (napr. *2/*2, *2/*3, *3/*3). Výskyt fenotypu pomalého metabolizátora CYP2C19 sa pohybuje od približne 2 % u belochov do 18 % v ázijskej populácii.

Linearita/nelinearita

Expozícia mavakamtenu sa zvyšovala približne úmerne dávke medzi 2 mg a 48 mg a očakáva sa, že povedie k nárastu expozície úmernej dávke v rámci terapeutického rozsahu 2,5 mg až 5 mg u pomalých metabolizátorov CYP2C19 a 2,5 mg až 15 mg u stredných až ultrarýchlych metabolizátorov CYP2C19.

Špeciálne populácie

Vo farmakokinetike mavakamtenu pri použití modelovania farmakokinetiky populácie na základe veku, pohlavia, rasy alebo etnickej príslušnosti sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetická štúdia s jednorazovou dávkou sa vykonala s pacientmi s miernou (trieda A podľa Childa-Pughovej) alebo stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pughovej) poruchou funkcie pečene, ako aj v kontrolnej skupine s normálnou funkciou pečene. Expozícia (AUC) mavakamtenu sa v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene u pacientov s miernou poruchou pečene zvýšila 3,2-násobne a u pacientov so stredne ťažkou poruchou 1,8-násobne. Nezistil sa žiadny vplyv funkcie pečene na C_{max} , čo zodpovedá absencii zmeny rýchlosti absorpcie a/alebo distribučného objemu. Množstvo mavakamtenu vylúčeného močom vo všetkých 3 skúmaných skupinách bolo 3 %. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pughovej) sa špecializovaná farmakokinetická štúdia nevykonala.

Porucha funkcie obličiek

Približne 3 % dávky mavakamtenu sa vylúčia močom ako materská látka. Populačná FK analýza, ktorá zahŕňala eGFR až do 29,5 ml/min./1,73m², nepreukázala žiadnu koreláciu medzi renálnou funkciou a expozíciou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min./1,73 m²) sa špecializovaná farmakokinetická štúdia nevykonala.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Toxikologické nálezy vo všeobecnosti súviseli s nežiaducim znížením funkcie srdca v súlade s prehnanou primárnou farmakológiou u zdravých zvierat. Tieto účinky sa vyskytli pri klinicky relevantných expozíciách.

Reprodukčná toxicita a fertilita

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa nepreukázali účinky mavakamtenu na párenie a fertilitu samcov alebo samíc potkanov ani na životaschopnosť a fertilitu potomkov samíc pri žiadnej testovanej dávke. Expozície (AUC) mavakamtenu v plazme však boli pri najvyšších testovaných dávkach nižšie ako u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD).

Embryo-fetálny a postnatálny vývoj

Mavakamten nepriaznivo ovplyvnil embryo-fetálny vývoj u potkanov a králikov. Keď sa mavakamten podával perorálne gravidným potkanom počas obdobia organogenézy, pri klinicky relevantných expozíciách sa pozorovalo zníženie priemernej telesnej hmotnosti plodu, zvýšenie postimplantačných strát a malformácie plodu (viscerálne a kostrové). Viscerálne malformácie zahŕňali malformáciu srdca plodov vrátane jedného celkového situs inversus, zatiaľ čo malformácie skeletu sa prejavovali väčšinou ako zvýšený výskyt zrastených hrudných kostí.

Keď sa mavakamten podával perorálne gravidným králikom počas obdobia organogenézy, zaznamenali sa viscerálne a skeletálne malformácie pozostávajúce z malformácií veľkých ciev (dilatacia kmeňa pľúcnice a/alebo oblúka aorty), rázštep podnebia a vyšší výskyt zrastených hrudných kostí. Plazmatické expozičné hladiny matky (AUC) pri hladine dávky bez účinku na embryo-fetálny vývoj u oboch druhov boli nižšie ako u ľudí pri MRHD.

V štúdiu prenatalného a postnatálneho vývoja neviedlo podávanie mavakamtenu gravidným potkanom od 6. dňa gravidity do laktácie/20. dňa po pôrode k nežiaducim účinkom u matiek alebo potomstva, pričom mu boli vystavení denne od doby pred pôrodom (in utero) až do laktácie. Expozícia matky bola nižšia ako MRHD. O vylučovaní mavakamtenu do mlieka zvierat nie sú dostupné žiadne informácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

oxid kremičitý, koloidný hydratovaný
manitol (E421)
hypromelóza (E464)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
stearát horečnatý

Obal kapsuly

Všetky síly

želatína
oxid titaničitý (E171)

CAMZYOS 2,5 mg tvrdé kapsuly

čierny oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

CAMZYOS 5 mg tvrdé kapsuly

žltý oxid železitý (E172)

CAMZYOS 10 mg tvrdé kapsuly

červený oxid železitý (E172)

CAMZYOS 15 mg tvrdé kapsuly

čierny oxid železitý (E172)

Tlačiarenský atrament

čierny oxid železitý (E172)

šelak (E904)

propylénglykol (E1520)

koncentrovaný roztok amoniaku (E527)

hydroxid draselný (E525)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister z polyvinylchloridu (PVC)/polychlórt trifluóretylénu (PCTFE)/hliníkovej fólie obsahujúci 14 tvrdých kapsúl.

Veľkosť balenia 14, 28 alebo 98 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1716/001-012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. júna 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením CAMZYOSU na trh v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť s vnútroštátnym príslušným orgánom na obsahu a formáte edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Edukačný program je zameraný na poučenie zdravotníckych pracovníkov (*Healthcare Professionals*, HCPs) a pacientov o dôležitých rizikách spojených s CAMZYOSOM.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii je povinný zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa CAMZYOS uvádza na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí predpisujú CAMZYOS, prístup k informačnému balíku pre zdravotníckych pracovníkov:

- Informácie o tom, kde nájdete najnovší Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC)
- Kontrolný zoznam pre lekára

- Príručka pre pacienta
- Karta pacienta

Kontrolný zoznam pre lekára bude obsahovať nasledovné správy:

Pred začatím liečby

U pacientok vo fertilnom veku

- Potvrďte negatívny tehotenský test.
- Poučte o riziku embryo-fetálnej toxicity súvisiacej s CAMZYOSOM;
- Informujte o potrebe prevencie tehotenstva a o potrebe používania účinnej formy antikoncepcie počas liečby CAMZYOSOM a ďalších 6 mesiacov po ukončení liečby.
- Pacientky požiadajte, aby vás alebo iného člena vášho zdravotníckeho tímu bezodkladne kontaktovali, ak otehotnejú alebo majú podozrenie, že môžu byť tehotné.

U všetkých pacientov

- Pred začatím liečby vykonajte echokardiografické vyšetrenie a potvrďte, že ejekčná frakcia ľavej komory (EFLK) pacienta je $\geq 55\%$;
- Pacienti musia byť genotypizovaní na fenotyp CYP2C19, aby bolo možné stanoviť vhodnú dávku CAMZYOSU.
- Posúďte potenciálne interakcie zahŕňajúce CAMZYOS a akékoľvek iné lieky (vrátane liekov na predpis a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis), rastlinné doplnky a grapefruitovú šťavu. Podrobné pokyny týkajúce sa úpravy dávky/kontraindikácií pri súbežnom podávaní liekov na základe stavu fenotypu CYP2C19 u pacientov sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku (tabuľka 1 a tabuľka 2 v časti 4)
- Informujte pacienta o riziku srdcového zlyhania súvisiaceho s užívaním CAMZYOSU a o tom, že sa musí poradiť so svojím lekárom alebo ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u neho objaví zhoršenie, pretrvávajúca alebo nová dýchavičnosť, bolesť na hrudi, únava, búšenie srdca alebo opuch nôh.
- Informujte pacienta o riziku potenciálnych interakcií s CAMZYOSOM a poučte ho, aby nezačínal ani neprestával užívať žiadne lieky, ani aby nemenil dávku akýchkoľvek liekov, ktoré užíva, bez toho, aby sa o tom najprv s vami poradil.
- Pacientovi odovzdajte Príručku pre pacienta a zvýraznite v nej Kartu pacienta.

Počas liečby pri každej klinickej návšteve (ako je opísané v Súhrne charakteristických vlastností lieku)

U pacientok vo fertilnom veku

- Pacientky upozornite na riziko embryo-fetálnej toxicity súvisiacej s CAMZYOSOM;
- Informujte o potrebe prevencie tehotenstva a o potrebe účinnej formy antikoncepcie počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení;
- Počas liečby pravidelne kontrolujte stav tehotenstva;
- Pacientky požiadajte, aby vás alebo iného člena vášho zdravotníckeho tímu bezodkladne kontaktovali v prípade otehotnenia alebo podozrenia na otehotnenie.

U všetkých pacientov

- Vyhodnotením echokardiogramu potvrďte, že EFLK je $\geq 50\%$. Ak je pri ktorejkoľvek kontrole EFLK $< 50\%$, prerušte liečbu na minimálne 4 týždne a dotedy, kým sa EFLK nevráti na hodnotu $\geq 50\%$;
- Vyhodnoďte gradient LVOT pri Valsalvovom manévri a upravte dávku podľa pokynov uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku, časť 4.2;
- U pacienta vyhodnoďte prejavy, symptómy a klinické nálezy srdcového zlyhávania podľa usmernení uvedených v Súhrne charakteristických vlastností lieku, časti 4.2 a 4.4;
- Vyhodnoďte interkurentné ochorenia, ako sú infekcie alebo arytmie (napr. fibrilácia predsiení alebo iná nekontrolovaná tachyarytmia);
- Posúďte interakcie s CAMZYOSOM a s akýmkoľvek liekom (vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, rastlinných doplnkov a grapefruitovej šťavy) pri novom začatí užívania, zmene dávky alebo v prípade, že pacient plánuje užívať iné lieky v budúcnosti; Podrobné pokyny týkajúce sa úpravy dávky/kontraindikácií pri súbežnom podávaní liekov na základe stavu fenotypu CYP2C19 pacientov sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku (tabuľka 1 a tabuľka 2 v časti 4);

- Informujte pacienta o rizikách súvisiacich s užívaním CAMZYOSU a o tom, že sa musí poradiť so svojim lekárom alebo ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u neho objaví zhoršenie, pretrvávajúca alebo nová dýchavičnosť, bolesť na hrudi, únava, búšenie srdca alebo opuch nôh;
- Informujte pacienta o rizikách potenciálnych interakcií s CAMZYOSOM;
- Informujte pacienta o opatreniach, ktoré má prijať v prípade predávkovania a vynechania dávok alebo oneskoreného podania dávok;
- V prípade potreby odovzdajte pacientovi Príručku pre pacienta a Kartu pacienta.

Po liečbe

U pacientok vo fertilnom veku

- Poučte pacientky o potrebe prevencie otehotnenia a o potrebe používania účinnej formy antikoncepcie 6 mesiacov po ukončení liečby CAMZYOSOM.

Karta pacienta bude obsahovať nasledovné kľúčové správy:

- Pokyny pre pacienta: Túto kartu noste vždy so sebou. Každému zdravotníckemu pracovníkovi, ktorý vás bude vyšetrovať, povedzte, že užívate CAMZYOS.
- CAMZYOS je indikovaný na liečbu symptomatickej obštrukčnej hypertrofie kardiomyopatie. Ďalšie informácie nájdete v Príručke pre pacienta a v písomnej informácii pre používateľa alebo sa obráťte na <vlozte miestny kontakt BMS>.

Bezpečnostné informácie pre pacientky vo fertilnom veku (majú byť na karte uvedené ako prvé):

- CAMZYOS môže spôsobiť poškodenie nenarodeného dieťaťa, ak sa užíva počas tehotenstva.
- CAMZYOS sa nesmie užívať, ak ste tehotná alebo ste v plodnom veku a nepoužívate účinnú metódu antikoncepcie.
- Ak môžete otehotnieť, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke.
- Ak plánujete tehotenstvo, porozprávajte sa so svojim lekárom.
- Ak máte podozrenie, že môžete byť tehotná alebo ste tehotná, musíte o tom ihneď informovať svojho predpisujúceho alebo ošetrojúceho lekára.

Bezpečnostné informácie pre všetkých pacientov:

- Ak sa u vás objavia nové alebo zhoršujúce sa príznaky srdcového zlyhania vrátane dýchavičnosti, bolesti na hrudi, únavy, búšenia srdca (palpitácie) alebo opuchu nôh, ihneď o tom informujte svojho predpisujúceho alebo ošetrojúceho lekára alebo vyhľadajte inú lekársku pomoc.
- O akýchkoľvek nových alebo existujúcich zdravotných problémoch informujte svojho predpisujúceho alebo ošetrojúceho lekára.
- Predtým ako začnete užívať akékoľvek nové lieky (vrátane liekov, ktorých výdaj je viazaný na lekárske predpis a tých, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis) alebo rastlinné doplnky, informujte o liečbe CAMZYOSOM svojho predpisujúceho lekára, ošetrojúceho lekára alebo lekárnika, pretože niektoré z nich môžu zvýšiť množstvo CAMZYOSU v tele a zvýšiť pravdepodobnosť, že sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky (niektoré z nich môžu byť závažné). Neprestaňte užívať ani nemeňte dávku žiadneho lieku alebo rastlinného doplnku, ktorý už užívate, bez toho, aby ste sa najprv porozprávali so svojim lekárom alebo lekárnikom, pretože iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým CAMZYOS účinkuje.

Vyplňte túto časť alebo o vyplnenie požiadať lekára, ktorý vám CAMZYOS predpisuje.

Meno pacienta:

Meno predpisujúceho lekára:

Pracovný telefón:

Telefónne číslo po pracovnom čase:

Názov nemocnice (v prípade potreby):

Príručka pre pacienta bude obsahovať nasledovné kľúčové správy:

Správy o riziku embryo-fetálnej toxicity uvedené ako prvé (strana na vytrhnutie):

Ak ste v plodnom veku, pred začatím liečby CAMZYOSOM si prečítajte nižšie uvedené informácie a túto stránku si odložte pre vlastnú referenciu.

- CAMZYOS sa nesmie užívať, ak ste tehotná alebo ak ste v plodnom veku a nepoužívate účinnú metódu antikoncepcie (kontrola počatia), pretože CAMZYOS môže ublížiť nenarodenému dieťaťu.
- Ak môžete otehotnieť, budete musieť mať pred začatím užívania CAMZYOSU potvrdený negatívny tehotenský test.
- Počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke CAMZYOSU musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Poradte sa so svojim lekárom, ktorá alebo ktoré z metód antikoncepcie sú pre vás najvhodnejšie.
- Ak plánujete tehotenstvo, porozprávajte sa so svojim lekárom.
- Ak máte podozrenie, že ste tehotná, alebo ste počas užívania CAMZYOSU otehotneli, okamžite to povedzte svojmu predpisujúcemu alebo ošetrojúcemu lekárovi. Predpisujúci alebo ošetrojúci lekár s vami prekonzultuje možnosti liečby.

Na nasledovných stránkach:

- Kartu pacienta noste vždy so sebou a každému zdravotníckemu pracovníkovi, ktorý vás vyšetruje, povedzte, že užívate CAMZYOS;
 - Stručný opis echokardiogramov a prečo sú dôležité;
 - CAMZYOS a zlyhanie srdca
 - Srdcové zlyhanie v dôsledku systolickej dysfunkcie je závažný a niekedy smrteľný stav.
 - Ak sa u vás objavia nové alebo zhoršujúce sa príznaky srdcového zlyhania vrátane dýchavičnosti, bolesti na hrudi, únava, búšenia srdca (palpitácie) alebo opuchu nôh, informujte o tom ihneď svojho predpisujúceho alebo ošetrojúceho lekára alebo vyhľadajte inú lekársku pomoc.
 - Povedzte svojmu predpisujúcemu alebo ošetrojúcemu lekárovi o akomkoľvek novom alebo existujúcom zdravotnom stave (stavoch), ktorý sa u vás vyskytne pred liečbou a počas liečby CAMZYOSOM.
 - CAMZYOS a interakcie
 - Niektoré lieky vrátane tých, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, a niektoré rastlinné doplnky môžu ovplyvniť množstvo CAMZYOSU v tele a môžu zvýšiť pravdepodobnosť, že sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky (niektoré z nich môžu byť závažné).
 - Informujte svojho predpisujúceho lekára, ošetrojúceho lekára alebo lekárnika o všetkých liekoch, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a rastlinných doplnkoch, ktoré užívate, aj keď ich neužívate každý deň.
 - Nezačínajte užívať, neprestávajte užívať ani nemeňte dávku žiadneho z vašich liekov alebo rastlinných doplnkov bez toho, aby ste sa porozprávali so svojim predpisujúcim lekárom, ošetrojúcim lekárom alebo lekárnikom.
 - Niekoľko príkladov prípravkov, ktoré môžu ovplyvniť množstvo CAMZYOSU vo vašom tele, je uvedených v tabuľke 1. Upozorňujeme, že tieto príklady sú orientačné a nepovažujú sa za úplný zoznam všetkých možných liekov, ktoré môžu spadať do tejto kategórie. Prerušované užívanie liekov, ktoré môžu ovplyvniť hladiny CAMZYOSU v tele vrátane liekov, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, rastlinných doplnkov a grapefruitovej šťavy, sa neodporúča.
- Prípravky uvedené v tabuľke 1 „Príklady prípravkov, ktoré môžu ovplyvniť CAMZYOS“:
- Omeprazol, esomeprazol
 - Verapamil, diltiazém
 - Klaritromycín, rifampicín
 - Flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
 - Fluoxetín, fluvoxamín

- Ritonavir, kobicistát
 - Grapefruitová šťava
- Kedy mám vyhľadať lekársku pomoc
 - Každého lekára, ktorý vás bude vyšetrovať, upozorníte, ak sa u vás počas užívania CAMZYOSU vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, dokonca aj tie, ktoré nie sú uvedené v tejto Príručke pre pacienta.
 - Ak sa u vás objavia nové alebo zhoršujúce sa príznaky srdcového zlyhania vrátane dýchavičnosti, bolesti na hrudi, únava, búšenia srdca (palpitácie) alebo opuchu nôh, informujte o tom ihneď svojho predpisujúceho alebo ošetrojúceho lekára alebo vyhľadajte inú lekársku pomoc.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

CAMZYOS 2,5 mg tvrdé kapsuly
mavacamten

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2,5 mg mavakamtenu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrde kapsuly

14 tvrdých kapsúl

28 tvrdých kapsúl

98 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1716/001 (Veľkosť balenia 14 tvrdých kapsúl)
EU/1/23/1716/002 (Veľkosť balenia 28 tvrdých kapsúl)
EU/1/23/1716/009 (Veľkosť balenia 98 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CAMZYOS 2,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

CAMZYOS 2,5 mg kapsule
mavacamten

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

CAMZYOS 5 mg tvrdé kapsuly
mavacamten

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg mavakamtenu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdé kapsuly

14 tvrdých kapsúl

28 tvrdých kapsúl

98 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1716/003 (Veľkosť balenia 14 tvrdých kapsúl)
EU/1/23/1716/004 (Veľkosť balenia 28 tvrdých kapsúl)
EU/1/23/1716/010 (Veľkosť balenia 98 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CAMZYOS 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

CAMZYOS 5 mg kapsule
mavacamten

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

CAMZYOS 10 mg tvrdé kapsuly
mavacamten

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg mavakamtenu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdé kapsuly

14 tvrdých kapsúl
28 tvrdých kapsúl
98 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1716/005 (Veľkosť balenia 14 tvrdých kapsúl)
EU/1/23/1716/006 (Veľkosť balenia 28 tvrdých kapsúl)
EU/1/23/1716/011 (Veľkosť balenia 98 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CAMZYOS 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

CAMZYOS 10 mg kapsule
mavacamten

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

CAMZYOS 15 mg tvrdé kapsuly
mavacamten

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg mavakamtenu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdé kapsuly

14 tvrdých kapsúl
28 tvrdých kapsúl
98 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1716/007 (Veľkosť balenia 14 tvrdých kapsúl)
EU/1/23/1716/008 (Veľkosť balenia 28 tvrdých kapsúl)
EU/1/23/1716/012 (Veľkosť balenia 98 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CAMZYOS 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

CAMZYOS 15 mg kapsule
mavacamten

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

CAMZYOS 2,5 mg tvrdé kapsuly

CAMZYOS 5 mg tvrdé kapsuly

CAMZYOS 10 mg tvrdé kapsuly

CAMZYOS 15 mg tvrdé kapsuly

mavakamten (mavacamten)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá Kartu pacienta a Príručku pre pacienta. Dôsledne si ju prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sú v nej uvedené.
- Pri každej návšteve lekára, lekárnika, zdravotnej sestry alebo ak idete do nemocnice sa vždy preukážte Kartou pacienta.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CAMZYOS a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CAMZYOS
3. Ako užívať CAMZYOS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CAMZYOS
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CAMZYOS a na čo sa používa

Čo je CAMZYOS

CAMZYOS obsahuje liečivo mavakamten. Mavakamten je reverzibilný inhibítor myozínu v srdci, čo znamená, že mení aktivitu svalovej bielkoviny myozínu v bunkách srdcového svalu.

Na čo sa CAMZYOS používa

CAMZYOS sa používa na liečbu dospelých s typom srdcového ochorenia nazývaného obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou (oHKM).

O obštrukčnej hypertrofickej kardiomyopatii

Hypertrofická kardiomyopatia (HKM) je stav, pri ktorom sa steny ľavej srdcovej komory sťahujú silnejšie a sú hrubšie ako normálne. Keď steny zhrubnú, môžu blokovat' (znemožňovať) tok krvi zo srdca a môžu spôsobiť aj stuhnutie srdca. Táto prekážka sťažuje prietok krvi do srdca a zo srdca a pumpovanie krvi do tela pri každom údere srdca a tento stav je známy ako obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia (oHKM). Príznaky oHKM sú: bolesť na hrudi a dýchavičnosť (najmä pri fyzickom cvičení); únava, abnormálny srdcový rytmus, závrat, pocit, že omdliete, mdloby (synkopa) a opuch členkov, chodidiel, nôh, brucha a/alebo žíl na krku.

Ako CAMZYOS účinkuje

CAMZYOS účinkuje tak, že znižuje nadmernú kontrakciu srdca a prekážku prietoku krvi do tela. V dôsledku toho môže zlepšiť príznaky aj schopnosť byť aktívni.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CAMZYOS

Neužívajte CAMZYOS, ak:

- ste alergický na mavakamten alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ste tehotná alebo ste žena v plodnom veku, ktorá nepoužíva účinnú antikoncepciu.
- ak užívate lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu CAMZYOSU v krvi, ako sú:
 - perorálne lieky na liečbu plesňových infekcií, ako sú itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol,
 - niektoré lieky na liečbu bakteriálnych infekcií, ako sú antibiotiká klaritromycín,
 - niektoré lieky na liečbu infekcie HIV, ako sú kobicistát, ritonavir,
 - niektoré lieky na liečbu rakoviny, ako sú ceritinib, idelalisib, tukatinib.

Opýtajte sa svojho lekára, či vám liek, ktorý užívate, nebráni užívať mavakamten. Pozri časť „Iné lieky a CAMZYOS“.

Upozornenia a opatrenia

Pravidelné testy

Pred prvou dávkou a pravidelne počas liečby CAMZYOSOM bude lekár hodnotiť, ako dobre vám srdce pracuje (funkciu srdca) pomocou echokardiogramu (vyšetrenie ultrazvukom, ktoré sníma srdce, aby sa zistilo, ako dobre pracuje). Je veľmi dôležité absolvovať všetky tieto echokardiografické vyšetrenia, pretože lekár musí skontrolovať účinok CAMZYOSU na vaše srdce. Možno bude potrebné upraviť dávku lieku, aby sa zlepšila odpoveď alebo sa zmiernili vedľajšie účinky.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, lekár vám môže pred začatím liečby CAMZYOSOM vykonať tehotenský test.

Lekár vám môže vykonať test a skontrolovať tak, ako sa tento liek rozkladá (metabolizuje) vo vašom tele. Tieto informácie sa môžu použiť pri riadení vašej liečby CAMZYOSOM (pozri časť 3).

Lekára alebo lekárnika bezodkladne informujte:

- **ak sa u vás počas liečby CAMZYOSOM objaví niektorý z týchto príznakov:**

- nová alebo zhoršujúca sa dýchavičnosť,
- bolesť na hrudi,
- únava,
- palpitácie (silný tlkot srdca, ktorý môže byť rýchly alebo nepravidelný) alebo
- opuch nôh.

Môžu to byť prejavy a príznaky poškodennej systolickej funkcie, čo je stav, keď srdce nedokáže pumpovať dostatočnou silou, čo môže byť život ohrozujúce a viesť k zlyhaniu srdca.

- **ak sa u vás rozvinie** závažná infekcia alebo nepravidelný tep srdca (arytmia), pretože to môže zvýšiť riziko zlyhania srdca.

Lekár možno bude musieť vykonať ďalšie testy funkcie srdca, prerušiť liečbu alebo zmeniť dávku v závislosti od toho, ako sa cítite.

Ženy vo fertilnom veku

Ak sa CAMZYOS používa počas tehotenstva, môže poškodiť nenarodené dieťa. Predtým ako začnete liečbu CAMZYOSOM, lekár vám vysvetlí riziko a požiada vás, aby ste si urobili tehotenský test, aby sa uistil, že nie ste tehotná. Lekár vám dá kartu s vysvetlením, prečo počas užívania CAMZYOSU nesmiete otehotnieť. Zároveň je v nej vysvetlené, čo máte robiť, aby ste sa vyhli otehotneniu počas užívania CAMZYOSU. Počas liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinnú antikoncepciu (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“).

Ak počas užívania CAMZYOSU otehotníte, ihneď o tom informujte svojho lekára. Lekár liečbu ukončí (pozri „Ak prestanete užívať CAMZYOS“ v časti 3).

Deti a dospievajúci

Tento liek nepodávajúte deťom (vo veku nižšom ako 18 rokov), pretože účinnosť a bezpečnosť CAMZYOSU sa u detí a dospievajúcich neskúmali.

Iné lieky a CAMZYOS

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré iné lieky môžu totiž ovplyvniť spôsob, akým CAMZYOS účinkuje.

Určité lieky môžu zvýšiť množstvo CAMZYOSU v tele a zvýšiť pravdepodobnosť, že sa u vás prejavia vedľajšie účinky, ktoré môžu byť závažné. Iné lieky môžu znížiť množstvo CAMZYOSU vo vašom tele a môžu znižovať aj jeho priaznivé účinky.

Pred užitím CAMZYOSU informujte svojho lekára alebo lekárnika o tom, že užívate, že ste v poslednom čase užívali alebo zmenili dávku niektorého z nasledovných liekov:

- niektoré lieky používané na zníženie množstva kyseliny, ktorú produkuje žalúdok (cimetidín, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol)
- antibiotiká na bakteriálne infekcie (ako je klaritromycín, erytromycín)
- lieky používané na liečbu plesňových infekcií (ako je itraconazol, flukonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol)
- lieky používané na liečbu depresie (ako je fluoxetín, fluvoxamín, citalopram)
- lieky na infekcie HIV (ako je ritonavir, kobicistát, efavirenz)
- rifampicín (antibiotikum na bakteriálne infekcie ako tuberkulóza)
- apalutamid, enzalutamid, mitotan, ceritinib, idelalisib, ribociklib, tukatinib (lieky používané na liečbu niektorých typov rakoviny)
- lieky na záchvaty (kŕče) alebo epilepsiu (ako je karbamazepín a fenytoín, fenobarbital, primidón)
- ľubovník bodkovaný (rastlinný liek na depresiu)
- lieky, ktoré ovplyvňujú srdce (ako sú betablokátory a blokátory vápnikových kanálov, napr. verapamil a diltiazem)
- lieky, ktoré zvyšujú odolnosť srdca proti abnormálnej činnosti (ako sú blokátory sodíkových kanálov, napr. dizopyramid)
- tiklopidín (liek na prevenciu infarktu a cievnej mozgovej príhody)
- letermovir (liek na liečbu cytomegalovírusových infekcií)
- noretindrón (liek na liečbu rôznych menštruačných problémov)
- prednizón (steroid).

Ak ste užívali alebo užívate niektorý z týchto liekov alebo ste zmenili dávku, lekár vás musí pozorne sledovať, možno bude musieť zmeniť vašu dávku CAMZYOSU alebo zváži alternatívnu liečbu.

Ak si nie ste istí, či niektorý z vyššie uvedených liekov užívate, pred začatím užívania CAMZYOSU sa opýtajte svojho lekára alebo lekárnika. Pred ukončením užívania alebo zmenou dávky lieku alebo začatím užívania nového lieku informujte svojho lekára alebo lekárnika.

Žiadny z vyššie uvedených liekov neužívajte príležitostne ani raz za čas (nie podľa pravidelného rozvrhu), pretože môžu zmeniť množstvo CAMZYOSU vo vašom tele.

CAMZYOS s jedlom a nápojmi

Počas liečby CAMZYOSOM máte byť opatrný pri pití grapefruitovej šťavy, pretože môže zmeniť množstvo CAMZYOSU vo vašom tele.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

CAMZYOS neužívajte počas tehotenstva, 6 mesiacov pred otehotnením alebo ak ste žena, ktorá môže otehotnieť a nepoužívate účinnú antikoncepciu. CAMZYOS môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Ak by ste mohli otehotnieť, lekár vás bude o tomto riziku informovať a pred začatím liečby

a pravidelne počas liečby bude kontrolovať, či nie ste tehotná. Lekár vám dá kartu s vysvetlením, prečo počas užívania CAMZYOSU nesmiete otehotnieť. Ak otehotníte, myslíte si, že môžete byť tehotná alebo ak plánujete otehotnieť počas užívania CAMZYOSU, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Dojčenie

Nie je známe, či CAMZYOS prechádza do materského mlieka. Počas užívania CAMZYOSU nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Mavakanten môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak počas užívania tohto lieku pocítujete závraty, nevedzte vozidlá, nebicyklujte sa ani neobsluhujte žiadne nástroje ani stroje.

CAMZYOS obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CAMZYOS

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Koľko CAMZYOSU užívať

Odporúčaná začiatková dávka je 2,5 mg alebo 5 mg užívaná perorálne jedenkrát denne. Lekár vám môže urobiť test a skontrolovať, ako sa tento liek rozkladá (metabolizuje) vo vašom tele. Výsledok môže pomôcť pri riadení vašej liečby CAMZYOSOM. Ak máte problémy s pečeňou, lekár vám môže predpísať aj zníženú začiatkovú dávku.

Lekár bude počas užívania CAMZYOSU pomocou echokardiogramov sledovať, ako dobre pracuje vaše srdce, a na základe výsledkov môže vašu dávku zmeniť (zvýšiť, znížiť alebo dočasne pozastaviť užívanie).

Lekár vám povie, koľko CAMZYOSU máte užívať.

Lekár vám predpíše jednorazovú dennú dávku s obsahom buď 2,5 mg, 5 mg, 10 mg alebo 15 mg. Maximálna jednorazová dávka je 15 mg jedenkrát denne.

CAMZYOS vždy užívajte tak, ako vám predpísal lekár.

Prvý echokardiogram sa urobí pred začatím liečby a potom znova počas kontrolných návštev v 4., 8. a 12. týždni na posúdenie vašej odpovede na liečbu CAMZYOSOM. Pravidelné echokardiogramy sa potom budú robiť každé 3 mesiace alebo každých 6 mesiacov. Ak vám lekár v akomkoľvek čase zmení dávku CAMZYOSU, echokardiogram vám urobí po 4 týždňoch, aby sa uistil, že dostávate prospešnú dávku.

Užívanie tohto lieku

- Kapsulu prehltajte celú a zapite pohárom vody každý deň približne v rovnakom čase.
- Liek môžete užívať s jedlom alebo medzi jedlami.

Ak užijete viac CAMZYOSU, ako máte

Ak užijete viac kapsúl, ako máte, kontaktujte svojho lekára alebo choďte ihneď do nemocnice, ak ste užili 3- až 5-násobok odporúčanej dávky. Ak je to možné, vezmite si so sebou balenie lieku a túto písomnú informáciu pre používateľa.

Ak zabudnete užiť CAMZYOS

Ak zabudnete užiť CAMZYOS vo zvyčajnom čase, užite svoju dávku hneď, ako si spomeniete v ten istý deň a ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase nasledujúci deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú kapsulu.

Ak prestanete užívať CAMZYOS

Užívanie CAMZYOSU nezastavujte, pokiaľ vám to nepovedal lekár. Ak chcete užívanie CAMZYOSU ukončiť, povedzte to svojmu lekárovi a porozprávajte sa o najlepšom spôsobe, ako to urobiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Svojmu lekárovi alebo lekárnikovi bezodkladne povedzte, ak sa u vás počas liečby CAMZYOSOM prejaví ktorýkoľvek z týchto príznakov:

- nová alebo zhoršujúca sa dýchavičnosť, bolesť na hrudi, únava, palpitácie (silný tlkot srdca, ktorý môže byť rýchly alebo nepravidelný) alebo opuch nôh. Môžu to byť prejavy a príznaky poškodennej systolickej funkcie srdca (stav, keď srdce nemôže pumpovať dostatočnou silou), čo môže viesť k zlyhaniu srdca a ohroziť život. (*Častý vedľajší účinok*)

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- závraty
- ťažké dýchanie

Časté (môžu postihovať 1 z 10 osôb)

- mdloby

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CAMZYOS

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CAMZYOS obsahuje

- Liečivom je (sú) mavakamten. Každá tvrdá kapsula obsahuje buď 2,5 mg, 5 mg, 10 mg alebo 15 mg mavakamtenu.

- **Ďalšie zložky sú:**
 - obsah kapsuly: oxid kremičitý, koloidný hydratovaný, manitol (E421), hypromelóza (E464), sodná soľ kroskarmelózy (E468, pozri časť 2 „CAMZYOS obsahuje sodík“), stearát horečnatý
 - obal kapsuly:
 - CAMZYOS 2,5 mg tvrdé kapsuly
želatína, oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)
 - CAMZYOS 5 mg tvrdé kapsuly
želatína, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172)
 - CAMZYOS 10 mg tvrdé kapsuly
želatína, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172)
 - CAMZYOS 15 mg tvrdé kapsuly
želatína, oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172)
 - tlačiarenský atrament: čierny oxid železitý (E172), šelak (E904), propylénglykol (E1520), koncentrovaný roztok amoniaku (E527), hydroxid draselný (E525).

Ako vyzerá CAMZYOS a obsah balenia

- Tvrdé kapsuly (kapsuly) CAMZYOS 2,5 mg s dĺžkou približne 18,0 mm majú svetlofialový nepriehľadný uzáver a biele nepriehľadné telo s označením „2.5 mg“ vytlačeným čiernym atramentom na uzávere a s označením „Mava“ vytlačeným čiernym atramentom na tele.
- Tvrdé kapsuly (kapsuly) CAMZYOS 5 mg s dĺžkou približne 18,0 mm majú žltý nepriehľadný uzáver a biele nepriehľadné telo s označením „5 mg“ vytlačeným čiernym atramentom na uzávere a s označením „Mava“ vytlačeným čiernym atramentom na tele.
- Tvrdé kapsuly (kapsuly) CAMZYOS 10 mg s dĺžkou približne 18,0 mm majú ružový nepriehľadný uzáver a biele nepriehľadné telo s označením „10 mg“ vytlačeným čiernym atramentom na uzávere a s označením „Mava“ vytlačeným čiernym atramentom na tele.
- Tvrdé kapsuly (kapsuly) CAMZYOS 15 mg s dĺžkou približne 18,0 mm majú sivý nepriehľadný uzáver a biele nepriehľadné telo s označením „15 mg“ vytlačeným čiernym atramentom na uzávere a s označením „Mava“ vytlačeným čiernym atramentom na tele.

Tvrdé kapsuly sú balené v blistroch z hliníkovej fólie obsahujúcich 14 tvrdých kapsúl.

Každé balenie obsahuje buď 14, 28 alebo 98 tvrdých kapsúl. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.