

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

CAMZYOS 2,5 mg trde kapsule
CAMZYOS 5 mg trde kapsule
CAMZYOS 10 mg trde kapsule
CAMZYOS 15 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

CAMZYOS 2,5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 2,5 mg mavakamtena (mavacamten).

CAMZYOS 5 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg mavakamtena (mavacamten).

CAMZYOS 10 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg mavakamtena (mavacamten).

CAMZYOS 15 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 15 mg mavakamtena (mavacamten).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

CAMZYOS 2,5 mg trde kapsule

Neprozoren pokrovček svetlo vijolične barve s črno radialno natisnjeno oznako „2.5 mg“ in neprozorno telo kapsule bele barve s črno radialno natisnjeno oznako „Mava“. Velikost kapsule je približno 18,0 mm po dolžini.

CAMZYOS 5 mg trde kapsule

Neprozoren pokrovček rumene barve s črno radialno natisnjeno oznako „5 mg“ in neprozorno telo kapsule bele barve s črno radialno natisnjeno oznako „Mava“. Velikost kapsule je približno 18,0 mm po dolžini.

CAMZYOS 10 mg trde kapsule

Neprozoren pokrovček rožnate barve s črno radialno natisnjeno oznako „10 mg“ in neprozorno telo kapsule bele barve s črno radialno natisnjeno oznako „Mava“. Velikost kapsule je približno 18,0 mm po dolžini.

CAMZYOS 15 mg trde kapsule

Neprozoren pokrovček sive barve s črno radialno natisnjeno oznako „15 mg“ in neprozorno telo kapsule bele barve s črno radialno natisnjeno oznako „Mava“. Velikost kapsule je približno 18,0 mm po dolžini.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CAMZYOS je indicirano za zdravljenje simptomatske (razred II–III po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce, NYHA) obstruktivne hipertrofične kardiomiopatije (oHCM - obstructive hypertrophic cardiomyopathy) pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se lahko uvede le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z obravnavo bolnikov s kardiomiopatijo.

Pred začetkom zdravljenja je treba z ultrazvočno preiskavo srca oceniti bolnikov iztisni delež levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction) (glejte poglavje 4.4). Če je vrednost LVEF < 55 %, se zdravljenja ne sme začeti.

Pred začetkom zdravljenja morajo ženske v rodni dobi imeti negativen rezultat testa nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Pri bolnikih je treba določiti genotip citokroma P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19), ki omogoča določitev ustreznega odmerka mavakamtena. Pri bolnikih, ki imajo fenotip s slabo presnavo preko encima CYP2C19, se lahko poveča izpostavljenost mavakamtenu (do 3-krat), kar lahko privede do povečanega tveganja za sistolično disfunkcijo v primerjavi z bolniki, ki normalno presnavljajo (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Če se zdravljenje začne pred določitvijo fenotipa CYP2C19, morajo bolniki upoštevati navodila za odmerjanje za bolnike, ki slabo presnavljajo (glejte sliko 1 in preglednico 1), dokler se ne določi fenotip CYP2C19.

Odmerjanje

Razpon odmerkov je od 2,5 mg do 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg ali 15 mg). V študiji bioekvivalence pri ljudeh bioekvivalenca med različnimi jakostmi ni bila potrjena; zato je uporaba več kapsul za doseganje predpisanega odmerka prepovedana in je treba uporabiti eno kapsulo z ustrežno jakostjo odmerka.

Fenotip slabe presnove preko CYP2C19

Priporočeni začetni odmerek je 2,5 mg peroralno enkrat na dan. Največji odmerek je 5 mg enkrat na dan. Četrty in 8. teden po začetku zdravljenja je pri bolniku treba oceniti zgodnji klinični odziv na podlagi gradienta iztočnega trakta levega prekata (LVOT – left ventricular outflow tract), izzvanega z manevrom po Valsalvi (glejte sliko 1).

Fenotip srednje hitre, normalne, hitre in ultrahitre presnove preko CYP2C19

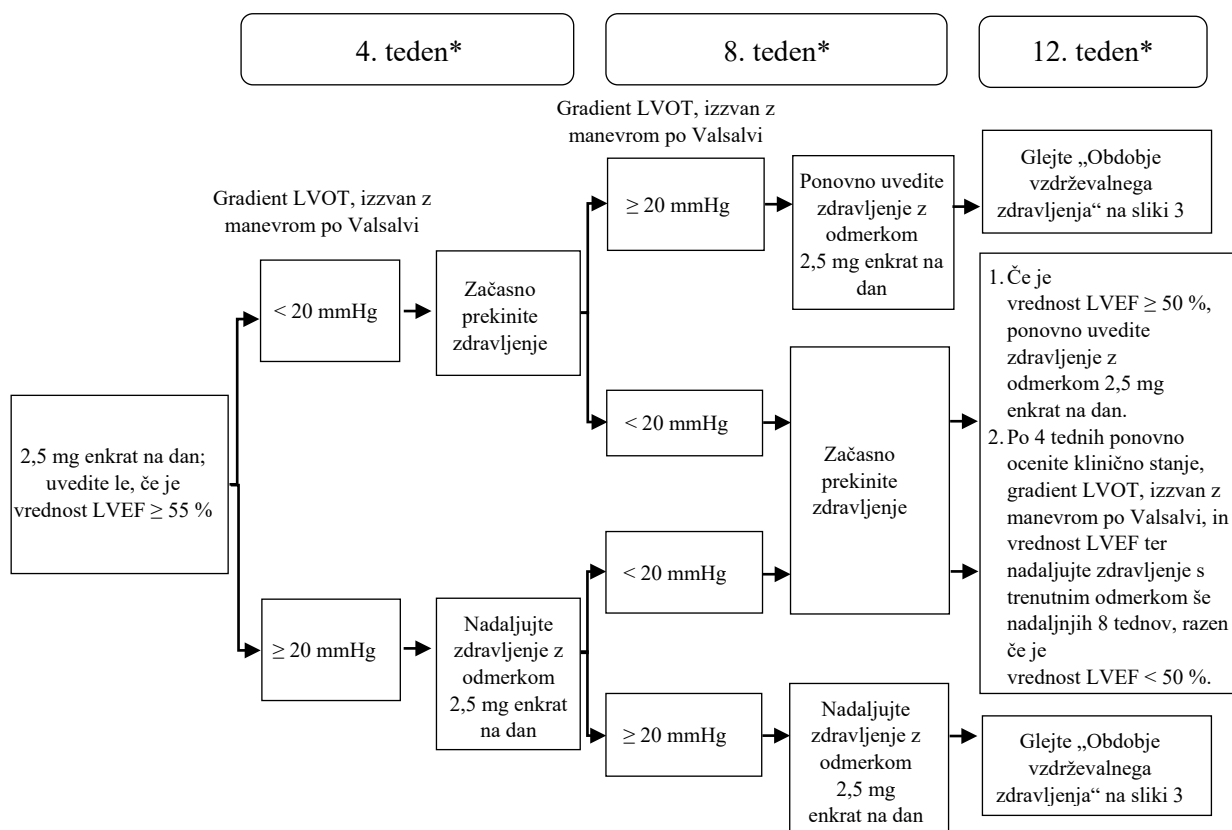
Priporočeni začetni odmerek je 5 mg peroralno enkrat na dan. Največji odmerek je 15 mg enkrat na dan. Četrty in 8. teden po začetku zdravljenja je pri bolniku treba oceniti zgodnji klinični odziv na podlagi gradienta LVOT, izzvanega z manevrom po Valsalvi (glejte sliko 2).

Ko je individualiziran vzdrževalni odmerek dosežen, je treba bolnike oceniti vsakih 12 tednov (glejte sliko 3). Če je bolnikova vrednost LVEF na katerem koli kontrolnem pregledu < 50 %, je treba zdravljenje za 4 tedne prekiniti in počakati, da se LVEF vrne na vrednost \geq 50 % (glejte sliko 4).

Pri bolnikih s sočasno boleznijo, na primer resno okužbo ali aritmijo (vključno z atrijsko fibrilacijo ali drugo nenadzorovano tahiaritmijo), ki lahko oslabi sistolično funkcijo, je priporočljivo oceniti vrednost LVEF, povečevanje odmerka pa ni priporočljivo, dokler sočasna bolezen ne izzveni (glejte poglavje 4.4).

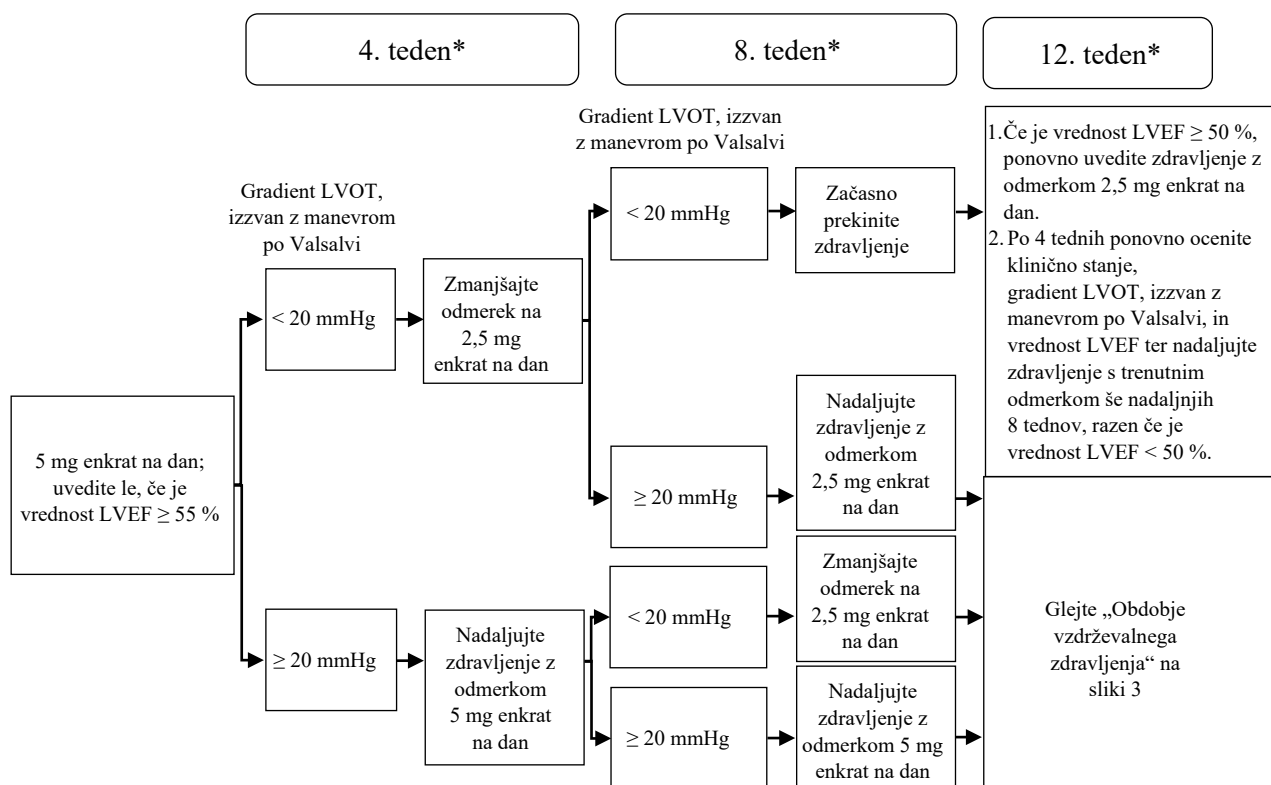
O ukinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, pri katerih po 4–6 mesecih jemanja največjega odmerka, ki ga bolniki še prenašajo, ne pride do odziva (npr. brez izboljšanja simptomov, kakovosti življenja, telesne zmogljivosti, gradienta LVOT).

Slika 1: Začetek zdravljenja pri bolniku s fenotipom slabe presnove preko CYP2C19



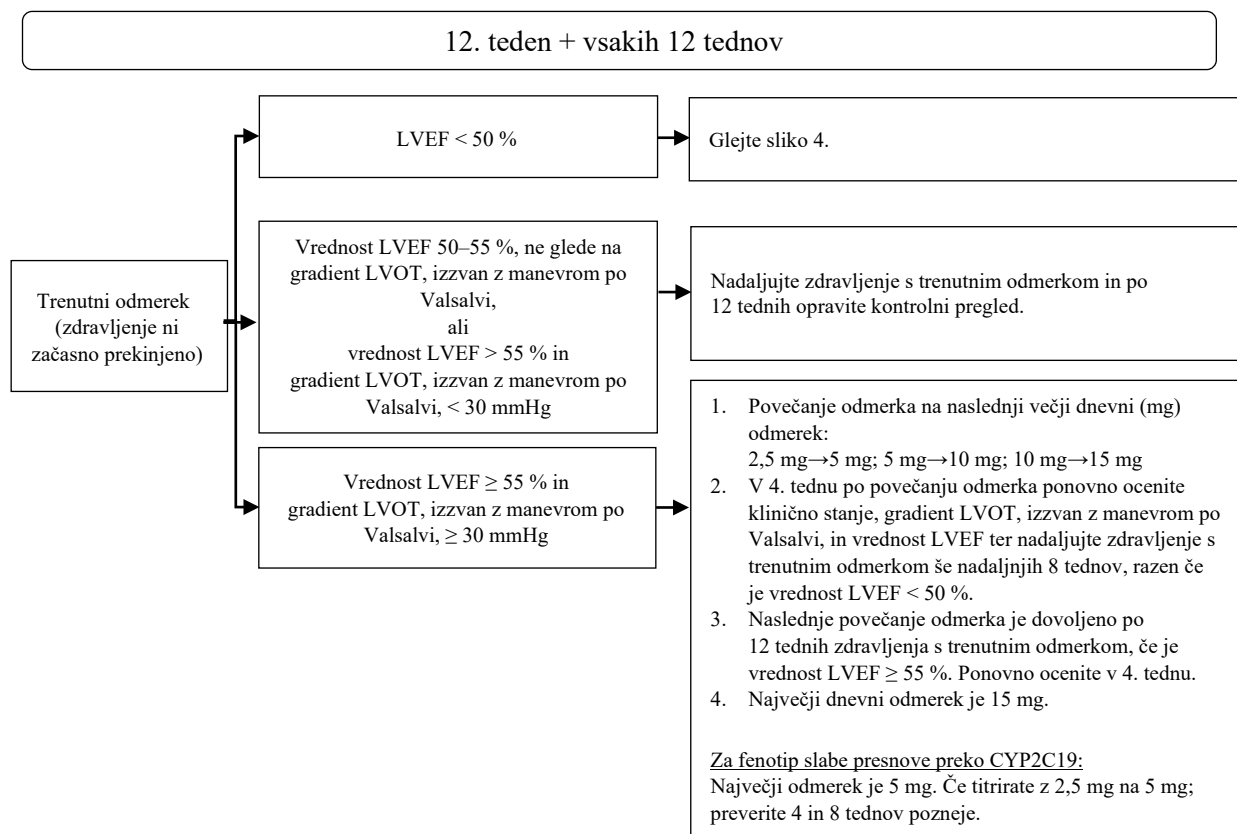
* Če je vrednost LVEF ob katerem koli kliničnem kontrolnem pregledu $< 50\%$, prekinite zdravljenje; po 4 tednih ponovno uvedite zdravljenje, če je vrednost LVEF $\geq 50\%$ (glejte sliko 4).
LVEF = iztisni delež levega prekata; LVOT = iztočni trakt levega prekata

Slika 2: Začetek zdravljenja pri bolniku s fenotipom srednje hitre, normalne, hitre in ultrahitre presnove preko CYP2C19



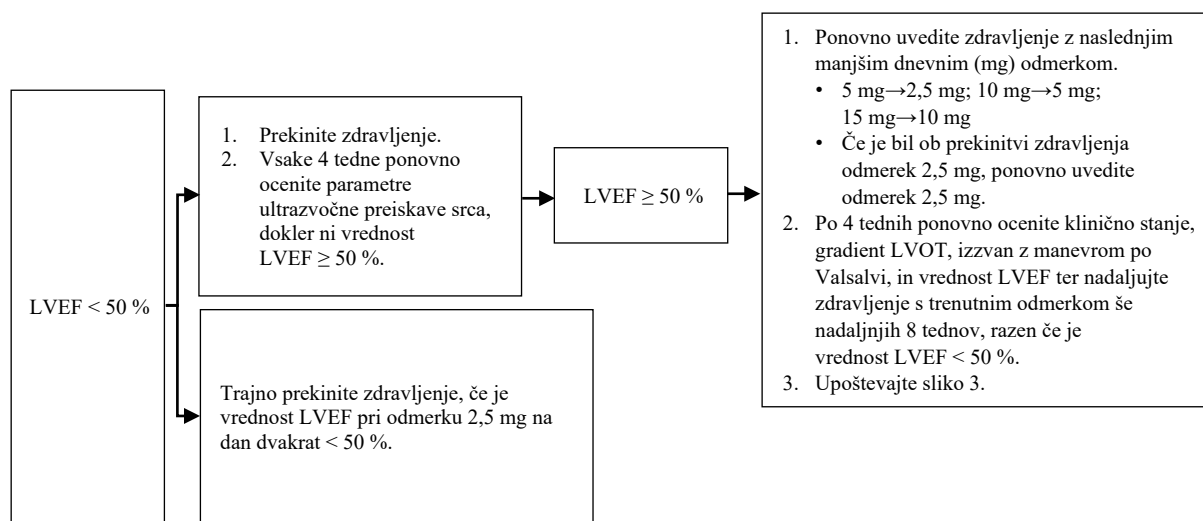
* Če je vrednost LVEF ob katerem koli kliničnem kontrolnem pregledu $< 50\%$, prekinite zdravljenje; po 4 tednih ponovno uvedite zdravljenje, če je vrednost LVEF $\geq 50\%$ (glejte sliko 4).
LVEF = iztisni delež levega prekata; LVOT = iztočni trakt levega prekata

Slika 3: Obdobje vzdrževalnega zdravljenja



LVEF = iztisni delež levega prekata; LVOT = iztočni trakt levega prekata

Slika 4: Prekinitev zdravljenja ob katerem koli kliničnem kontrolnem pregledu, če je vrednost LVEF < 50 %



LVEF = iztisni delež levega prekata; LVOT = iztočni trakt levega prekata

Prilagoditev odmerka ob sočasni uporabi zdravil

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci in induktorji CYP2C19 ali CYP3A4 upoštevajte korake, prikazane v preglednici 1 (glejte tudi poglavje 4.5).

Preglednica 1: Prilagoditev odmerka mavakamtena ob sočasni uporabi zdravil

Sočasno zdravilo	Fenotip slabe presnove preko CYP2C19*	Fenotip srednje hitre, normalne, hitre in ultrahitre presnove preko CYP2C19
Zaviralci		
Sočasna uporaba močnega zaviralca CYP2C19 in močnega zaviralca CYP3A4	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
Močan zaviralec CYP2C19	Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.5). Če fenotip CYP2C19 še ni bil določen: Prilagoditev začetnega odmerka 2,5 mg ni potrebna. Če bolnik prejema 5 mg, je treba odmerek zmanjšati na 2,5 mg, če pa prejema 2,5 mg, je treba zdravljenje začasno prekiniti (glejte poglavje 4.5).	Mavakamten uvedite z odmerkom 2,5 mg. Če bolnik prejema 15 mg, je treba odmerek zmanjšati na 5 mg, če prejema 10 mg ali 5 mg, na 2,5 mg, če pa prejema 2,5 mg, je treba zdravljenje začasno prekiniti (glejte poglavje 4.5).
Močan zaviralec CYP3A4	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).	Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.5).
Srednje močan zaviralec CYP2C19	Odmerka ni treba prilagajati. Če fenotip CYP2C19 še ni bil določen: Prilagoditev začetnega odmerka 2,5 mg ni potrebna. Če bolnik prejema 5 mg, je treba odmerek zmanjšati na 2,5 mg, če pa prejema 2,5 mg, je treba zdravljenje začasno prekiniti (glejte poglavje 4.5).	Prilagoditev začetnega odmerka 5 mg ni potrebna. Odmerek je treba zmanjšati na naslednji manjši razpoložljivi odmerek, če pa bolnik prejema 2,5 mg, je treba zdravljenje začasno prekiniti (glejte poglavje 4.5).
Srednje močan ali šibek zaviralec CYP3A4	Prilagoditev začetnega odmerka 2,5 mg ni potrebna. Če bolniki prejemajo odmerek 5 mg mavakamtena, je treba odmerek zmanjšati na 2,5 mg (glejte poglavje 4.5).	Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.5).
Induktorji		
Ukinitiv ali zmanjšanje odmerka močnega induktorja CYP2C19 in močnega induktorja CYP3A4	Če bolnik prejema 5 mg, je treba odmerek zmanjšati na 2,5 mg, če pa prejema 2,5 mg, je treba zdravljenje začasno prekiniti (glejte poglavje 4.5).	Če bolnik prejema odmerek 5 mg ali več, je treba ob ukinitvi ali zmanjšanju odmerka močnega induktorja med zdravljenjem z mavakamtenom odmerek mavakamtena zmanjšati na naslednji manjši razpoložljivi odmerek (glejte poglavje 4.5). Če bolnik prejema 2,5 mg, odmerka ni treba prilagajati.
Ukinitiv ali zmanjšanje odmerka srednje močnega ali šibkega induktorja CYP3A4	Odmerek mavakamtena zmanjšajte na 2,5 mg, če pa bolnik prejema 2,5 mg, je treba zdravljenje začasno prekiniti (glejte poglavje 4.5).	Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.5).

* Vključuje bolnike, pri katerih fenotip CYP2C19 še ni bil določen.

Izpuščeni ali zakasneni odmerki

Če se odmerek izpusti, ga je potrebno vzeti čim prej, naslednji načrtovani odmerek pa je treba vzeti naslednji dan ob običajnem času. Na isti dan se ne sme vzeti dveh odmerkov.

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni treba prilagajati odmerka glede na standardni odmerek in titracijsko shemo (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago (ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR – estimated glomerular filtration rate] 60–89 ml/min/1,73 m²) do srednje hudo (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati glede na standardni odmerek in titracijsko shemo. Priporočil o odmerjanju za bolnike s hudo (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ledvično okvaro ni mogoče dati, saj mavakamten pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni bil raziskan (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri vseh bolnikih z blago (Child-Pugh razreda A) in srednje hudo (Child-Pugh razreda B) okvaro jeter mora biti začetni odmerek mavakamtena 2,5 mg, saj obstaja verjetnost povečane izpostavljenosti mavakamtenu (glejte poglavje 5.2). Priporočil o odmerjanju za bolnike s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) ni mogoče dati, saj mavakamten pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni bil raziskan (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost mavakamtena pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Zaradi morebitnih varnostnih pomislekov se mavakamtena ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo je treba vzeti enkrat na dan z obrokom ali brez, vsak dan ob približno istem času. Uporabite eno kapsulo za predpisani odmerek. Kapsulo je treba zaužiti celo, skupaj z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4 pri bolnikih s fenotipom slabe presnove preko CYP2C19 in z nedoločenim fenotipom CYP2C19 (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).
- Sočasno zdravljenje s kombinacijo močnega zaviralca CYP2C19 in močnega zaviralca CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sistolčna disfunkcija, opredeljena kot vrednost LVEF < 50 % s pridruženimi simptomi

Mavakamten zmanjša vrednost LVEF in lahko povzroči srčno popuščanje zaradi sistolične disfunkcije, opredeljeno kot vrednost LVEF < 50 % s pridruženimi simptomi. Bolniki z resno sočasno boleznijo, na primer okužbo ali aritmijo (vključno z atrijsko fibrilacijo ali drugo nenadzorovano tahiaritmijo), ali bolniki, ki so prestali večjo operacijo srca, imajo morda večje tveganje za sistolično disfunkcijo in napredovanje do srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.8). Nastop nove dispneje ali poslabšanje obstoječe dispneje, bolečina v prsnem košu, utrujenost, palpitacije, edem nog ali zvišanje vrednosti N-terminalnega pro- B-natriuretičnega peptida (NT-proBNP - N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) so lahko znaki in simptomi sistolične disfunkcije, zato je treba v tem primeru oceniti delovanje srca. Vrednost LVEF je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in jo nato pozorno

spremljati. Za zagotovitev, da vrednost LVEF ostane $\geq 50\%$, bo morda potrebna začasna prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Nevarnost srčnega popuščenja ali izguba odziva na mavakamten zaradi interakcij

Mavakamten se primarno presnavlja preko CYP2C19 in v manjši meri preko CYP3A4, pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19, pa predvsem preko CYP3A4, zaradi česar lahko pride do naslednjih interakcij (glejte poglavje 4.5):

- Začetek zdravljenja ali povečanje odmerka močnega ali srednje močnega zaviralca CYP3A4 ali katerega koli zaviralca CYP2C19 lahko poveča tveganje za srčno popuščenje zaradi sistolične disfunkcije.
- Ukinitev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka katerega koli zaviralca CYP3A4 ali CYP2C19 lahko privede do izgube terapevtskega odziva na mavakamten.
- Začetek zdravljenja z močnim induktorjem CYP3A4 ali močnim induktorjem CYP2C19 lahko privede do izgube terapevtskega odziva na mavakamten.
- Ukinitev zdravljenja z močnim induktorjem CYP3A4 ali močnim induktorjem CYP2C19 lahko poveča tveganje za srčno popuščenje zaradi sistolične disfunkcije.

Pred in med zdravljenjem z mavakamtenom je treba upoštevati možnost interakcij z drugimi zdravili, vključno z zdravili brez recepta (na primer z omeprazolom ali esomeprazolom).

- Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4 pri bolnikih s fenotipom slabe presnove preko CYP2C19 in nedoločenim fenotipom CYP2C19 je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
- Sočasno zdravljenje s kombinacijo močnega zaviralca CYP2C19 in močnega zaviralca CYP3A4 je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
- Pri bolnikih, ki začnejo ali prenehajo zdravljenje z zaviralci ali induktorji CYP2C19 ali CYP3A4, oziroma pri bolnikih s spremembo odmerka teh sočasnih zdravil, sta morda potrebna prilagoditev odmerka mavakamtenu in/ali pozorno spremljanje (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Teh zdravil ni priporočljivo uporabljati intermitentno (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravil z negativnim inotropnim učinkom

Varnost sočasne uporabe mavakamtenu in dizopiramida ali uporabe mavakamtenu pri bolnikih, ki jemljejo antagonist adrenergičnih receptorjev beta v kombinaciji z verapamilom ali diltiazemom, ni bila dokazana. Zato je treba bolnike, ki sočasno jemljejo ta zdravila, pozorno spremljati (glejte poglavje 4.5).

Toksičnost za zarodek in plod

Na podlagi študij na živalih se sumi, da je mavakamten uporabljen pri nosečnicah toksičen za zarodek in plod (glejte poglavje 5.3). Zaradi tveganja za plod je zdravilo CAMZYOS kontraindicirano med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pred začetkom zdravljenja je treba ženske v rodni dobi obvestiti o tveganju za plod, imeti morajo negativen rezultat testa nosečnosti in uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem ter še 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Ob začetku zdravljenja z novim zdravilom z negativnim inotropnim učinkom ali ob povečanju odmerka zdravila z negativnim inotropnim učinkom pri bolniku, ki prejema mavakamten, je potrebno pozorno spremljanje bolnikovega zdravstvenega stanja z nadzorovanjem vrednosti LVEF, dokler se ne dosežejo stabilni odmerki in klinični odziv (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na mavakamten

Pri bolnikih, ki srednje hitro, normalno, hitro in ultrahitro presnavljajo preko encima CYP2C19, se mavakamten primarno presnavlja preko CYP2C19 in v manjši meri preko CYP3A4. Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19, presnova večinoma poteka preko CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Zaviralci/induktorji CYP2C19 in zaviralci/induktorji CYP3A4 lahko zato vplivajo na odstranjevanje mavakamtena in povišajo/znižajo plazemsko koncentracijo mavakamtena, kar je odvisno od fenotipa CYP2C19.

V vse klinične študije medsebojnega delovanja zdravil so vključili predvsem bolnike, ki normalno presnavljajo preko encima CYP2C19, v oceno medsebojnega delovanja zdravil pa niso vključili nobenega bolnika, ki slabo presnavlja preko encima CYP2C19, zato učinek sočasne uporabe zaviralcev CYP2C19 in CYP3A4 z mavakamtenom pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19, ni popolnoma jasen.

Pri bolnikih, ki začnejo ali prenehajo jemati sočasna zdravila, ki so zaviralci CYP2C19 ali CYP3A4 oziroma induktorji CYP2C19 ali CYP3A4, oziroma pri bolnikih s spremembo odmerka teh sočasnih zdravil so priporočila za prilagoditev odmerka in/ali dodatno spremljanje navedena v preglednici 2.

Močni zaviralci CYP2C19 skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba mavakamtena v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP2C19 in močnimi zaviralci CYP3A4 je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci CYP2C19

Vpliv srednje močnega in močnega zaviralca CYP2C19 na farmakokinetiko mavakamtena v klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil ni bil raziskan. Vpliv močnega zaviralca CYP2C19 (npr. tiklopidina) bo podoben vplivu statusa slabe presnove preko CYP2C19 (glejte preglednico 1).

Pri bolnikih, ki normalno presnavljajo preko encima CYP2C19, je sočasna uporaba mavakamtena in šibkega zaviralca CYP2C19 (omeprazol) privedla do povišanja vrednosti AUC_{inf} mavakamtena za 48 %, ni pa vplivala na vrednost C_{max} .

Intermitentna uporaba zaviralca CYP2C19 (na primer omeprazola ali esomeprazola) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP3A4

Pri bolnikih, ki normalno presnavljajo preko encima CYP2C19, je sočasna uporaba mavakamtena in močnega zaviralca CYP3A4 (itakonazol) privedla do povišanja plazemske koncentracije mavakamtena za do 59 % (AUC_{0-24}) oziroma do 40 % (C_{max}).

Pri bolnikih, ki normalno presnavljajo preko encima CYP2C19, je sočasna uporaba mavakamtena in srednje močnega zaviralca CYP3A4 (verapamil) privedla do povišanja plazemske koncentracije mavakamtena za 16 % (AUC_{inf}) oziroma 52 % (C_{max}). Ta sprememba se ni smatrala za klinično pomembno.

Induktorji CYP2C19 in CYP3A4

Kliničnih študij medsebojnega delovanja za oceno učinka sočasne uporabe z močnim induktorjem CYP3A4 in CYP2C19 niso izvedli. Pričakuje se, da bi sočasna uporaba mavakamtena ter močnega induktorja tako CYP2C19 kot CYP3A4 (npr. rifampicin) pomembno vplivala na farmakokinetiko mavakamtena in privedla do zmanjšanja učinkovitosti, zato sočasna uporaba močnih induktorjev tako CYP2C19 kot CYP3A4 ni priporočljiva. Če ukinete sočasno zdravljenje z močnim induktorjem CYP2C19 ali CYP3A4, je potrebno povečati pogostnost ocenjevanja kliničnega stanja in zmanjšati odmerek mavakamtena (glejte poglavje 4.2).

Preglednica 2: Sprememba odmerka mavakamtena/spremljanje v primeru uporabe sočasnih zdravil

Sočasno zdravilo	Fenotip slabe presnove preko CYP2C19*	Fenotip srednje hitre, normalne, hitre in ultrahitre presnove preko CYP2C19
Zaviralci		
Sočasna uporaba močnega zaviralca CYP2C19 in močnega zaviralca CYP3A4	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Močan zaviralec CYP2C19 (npr. tiklopidin, flukonazol, fluvoksamin)	<p>Odmerka ni treba prilagajati. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p> <p>Če fenotip CYP2C19 še ni bil določen: Prilagoditev začetnega odmerka 2,5 mg ni potrebna. Če bolnik prejema 5 mg, je treba odmerek zmanjšati na 2,5 mg, če pa prejema 2,5 mg, je treba zdravljenje začasno prekiniti. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p>	<p>Mavakamten uvedite z odmerkom 2,5 mg. Če bolnik prejema 15 mg, je treba odmerek zmanjšati na 5 mg, če prejema 10 mg ali 5 mg, na 2,5 mg, če pa prejema 2,5 mg, je treba zdravljenje začasno prekiniti. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p>
Močan zaviralec CYP3A4 (npr. klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, ritonavir, kobicistat, ceritinib, idelalizib, tukatinib)	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)	Odmerka ni treba prilagajati. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).
Srednje močan zaviralec CYP2C19 (npr. flukonazol, fluoksetin, omeprazol ^a)	<p>Odmerka ni treba prilagajati. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka. Odmerek mavakamtena prilagodite glede na oceno kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2).</p> <p>Če fenotip CYP2C19 še ni bil določen: Prilagoditev začetnega odmerka 2,5 mg ni potrebna. Če bolnik prejema 5 mg, je treba odmerek zmanjšati na 2,5 mg, če pa prejema 2,5 mg, je treba zdravljenje začasno prekiniti. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka. Odmerek mavakamtena prilagodite glede na oceno kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2).</p>	<p>Prilagoditev začetnega odmerka 5 mg ni potrebna. <i>Uvedba ali povečanje odmerka srednje močnega zaviralca med zdravljenjem z mavakamtenom:</i> Odmerek je treba zmanjšati na naslednji manjši razpoložljivi odmerek, če pa bolnik prejema 2,5 mg, je treba zdravljenje začasno prekiniti. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p>

Sočasno zdravilo	Fenotip slabe presnove preko CYP2C19*	Fenotip srednje hitre, normalne, hitre in ultrahitre presnove preko CYP2C19
Srednje močan zaviralec CYP3A4 (npr. eritromicin, grenivkin sok, verapamil, diltiazem)	<p>Če bolnik že prejema ta zdravila ob začetku zdravljenja z mavakamtenom, prilagoditev začetnega odmerka 2,5 mg ni potrebna.</p> <p><i>Uvedba ali povečanje odmerka srednje močnega zaviralca med zdravljenjem z mavakamtenom:</i></p> <p>Če bolniki prejemajo odmerek 5 mg mavakamtena, je treba odmerek zmanjšati na 2,5 mg, če pa prejemajo 2,5 mg, je treba zdravljenje za 4 tedne začasno prekiniti. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p>	<p>Odmerka ni treba prilagajati. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p>
Šibek zaviralec CYP2C19 (npr. cimetidin, citalopram, omeprazol ^a , esomeprazol)	<p>Odmerka ni treba prilagajati. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka. Odmerek mavakamtena prilagodite glede na oceno kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2).</p>	<p><i>Uvedba ali povečanje odmerka šibkega zaviralca med zdravljenjem z mavakamtenom:</i></p> <p>Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka. Odmerek mavakamtena prilagodite glede na oceno kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2).</p>
Šibek zaviralec CYP3A4 (npr. cimetidin, esomeprazol, omeprazol, pantoprazol)	<p>Če bolnik že prejema ta zdravila ob začetku zdravljenja z mavakamtenom, prilagoditev začetnega odmerka 2,5 mg ni potrebna.</p> <p><i>Uvedba ali povečanje odmerka šibkega zaviralca med zdravljenjem z mavakamtenom:</i></p> <p>Če bolniki prejemajo odmerek 5 mg mavakamtena, je treba odmerek zmanjšati na 2,5 mg, če pa prejemajo 2,5 mg, je treba zdravljenje za 4 tedne začasno prekiniti. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p>	<p><i>Uvedba ali povečanje odmerka šibkega zaviralca med zdravljenjem z mavakamtenom:</i></p> <p>Odmerka ni treba prilagajati. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka. Odmerek mavakamtena prilagodite glede na oceno kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2).</p>

Sočasno zdravilo	Fenotip slabe presnove preko CYP2C19*	Fenotip srednje hitre, normalne, hitre in ultrahitre presnove preko CYP2C19
Induktorji		
<p>Močan induktor CYP2C19 in močan induktor CYP3A4 (npr. rifampicin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, fenitoin, karbamazepin, efavirenz, šentjanževka)</p>	<p><i>Uvedba ali povečanje odmerka močnega induktorja med zdravljenjem z mavakamtenom:</i> Po 4 tednih preverite gradient LVOT in vrednost LVEF. Odmerek mavakamtena prilagodite glede na oceno kliničnega stanja, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2). Največji odmerek je 5 mg.</p> <p><i>Ukinitev ali zmanjšanje odmerka močnega induktorja med zdravljenjem z mavakamtenom:</i> Če bolnik prejema 5 mg mavakamtena, odmerek zmanjšajte na 2,5 mg, če pa prejema 2,5 mg, je treba zdravljenje začasno prekiniti. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p>	<p><i>Uvedba ali povečanje odmerka močnega induktorja med zdravljenjem z mavakamtenom:</i> Po 4 tednih preverite gradient LVOT in vrednost LVEF. Odmerek mavakamtena prilagodite glede na oceno kliničnega stanja, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p> <p><i>Ukinitev ali zmanjšanje odmerka močnega induktorja med zdravljenjem z mavakamtenom:</i> V primeru zdravljenja z odmerkom 5 mg ali več odmerek mavakamtena zmanjšajte na naslednji manjši razpoložljivi odmerek. Če bolnik prejema odmerek 2,5 mg mavakamtena, nadaljujte z istim odmerkom. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p>

Sočasno zdravilo	Fenotip slabe presnove preko CYP2C19*	Fenotip srednje hitre, normalne, hitre in ultrahitre presnove preko CYP2C19
Srednje močan ali šibek induktor CYP2C19 (npr. letermovir, noretindron, prednizon)	Odmerka ni treba prilagajati. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka. Odmerek mavakamtena prilagodite glede na oceno kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2).	<p><i>Uvedba odmerka srednje močnega ali šibkega induktorja med zdravljenjem z mavakamtenom:</i> Po 4 tednih preverite gradient LVOT in vrednost LVEF. Odmerek mavakamtena prilagodite glede na oceno kliničnega stanja, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p> <p><i>Ukinitev zdravljenja s srednje močnim ali šibkim induktorjem med zdravljenjem z mavakamtenom:</i> V primeru zdravljenja z odmerkom 5 mg ali več odmerok mavakamtena zmanjšajte na naslednji manjši razpoložljivi odmerek. Če bolnik prejema odmerek 2,5 mg mavakamtena, nadaljujte z istim odmerkom. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka. Odmerek mavakamtena prilagodite glede na oceno kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2).</p>
Srednje močan ali šibek induktor CYP3A4 (npr. fenobarbital, primidon)	<p><i>Uvedba ali povečanje odmerka srednje močnega ali šibkega induktorja med zdravljenjem z mavakamtenom:</i> Po 4 tednih preverite gradient LVOT in vrednost LVEF. Odmerek mavakamtena prilagodite glede na oceno kliničnega stanja, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p> <p><i>Ukinitev ali zmanjšanje odmerka srednje močnega ali šibkega induktorja med zdravljenjem z mavakamtenom:</i> Odmerek mavakamtena zmanjšajte na 2,5 mg, če pa bolnik prejema 2,5 mg, je treba zdravljenje začasno prekiniti. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka (glejte poglavje 4.2).</p>	Odmerka ni treba prilagajati. Po 4 tednih preverite vrednost LVEF, nato nadaljujte s spremljanjem bolnika in načrtovano titracijo odmerka. Odmerek mavakamtena prilagodite glede na oceno kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2).

* Vključuje bolnike, pri katerih fenotip CYP2C19 še ni bil določen.

^a Omeprazol velja za šibek zaviralec CYP2C19 pri odmerku 20 mg enkrat dnevno in za srednje močen zaviralec CYP2C19 pri skupnem dnevnem odmerku 40 mg.

Učinek mavakamtena na druga zdravila

Podatki *in vitro* za mavakamten kažejo na morebitno indukcijo substratov CYP3A4. Ob sočasnem 17-dnevnem zdravljenju z mavakamtenom pri kliničnih izpostavitvenostih pri bolnikih, ki normalno,

hitro in ultrahitro presnavljajo preko encima CYP2C19, ni prišlo do zmanjšanja izpostavljenosti etinilestradiolu in noretindronu, ki sta komponenti običajnih peroralnih kontraceptivov in substrata CYP3A4. Poleg tega je pri bolnikih, ki normalno presnavljajo preko encima CYP2C19, pri klinično pomembnih izpostavljenostih sočasno 16-dnevno zdravljenje z mavakamtenom privedlo do znižanja plazemske koncentracije midazolama za 13 %. Ta sprememba se ni smatrala za klinično pomembno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Zdravilo CAMZYOS je kontraindicirano pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.3). Zato morajo imeti ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja negativen rezultat testa nosečnosti, ženske pa je treba seznaniti tudi z resnim tveganjem za plod. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom CAMZYOS, saj po prekinitvi zdravljenja traja približno 5 razpolovnih dob (približno 45 dni pri bolnikih, ki normalno presnavljajo preko encima CYP2C19, in 115 dni pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19), da se mavakamten izloči iz telesa (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri prekinitvi zdravljenja z mavakamtenom zaradi načrtovanja nosečnosti je treba upoštevati možnost ponovne obstrukcije LVOT in bremena simptomov (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi mavakamtena pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Sumi se, da mavakamten pri uporabi med nosečnostjo povzroča toksičnost za zarodek in plod. Zato je zdravilo CAMZYOS kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Zdravilo CAMZYOS je treba ukiniti 6 mesecev pred načrtovanjem nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Če bolnica zanosi, je treba zdravljenje z mavakamtenom ukiniti. Zdravnik mora bolnico seznaniti s tveganjem za škodljive učinke na plod povezane z zdravljenjem in opraviti ultrazvočne preiskave.

Dojenje

Ni znano, ali se mavakamten ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ni znano, ali se mavakamten ali njegovi presnovki izločajo v živalsko mleko (glejte poglavje 5.3). Zaradi neznanih neželenih učinkov mavakamtena na dojene novorojenčke/dojenčke, ženske med zdravljenjem z mavakamtenom ne smejo dojiti.

Plodnost

Podatki o vplivu mavakamtena na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih glede plodnosti pri samcih ali samicah so nezadostne (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Mavakamten ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med uporabo mavakamtena se lahko pojavi omotica. Bolnikom, ki so omotični, je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki mavakamtena so bili omotica (17 %), dispneja (12 %), sistolična disfunkcija (5 %) in omedlevica (5 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z mavakamtenom v dveh študijah 3. faze, so navedeni v spodnji preglednici. Skupno je 179 bolnikov prejelo dnevni odmerek 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ali 15 mg mavakamtena. Mediana trajanja zdravljenja je bila pri bolnikih, ki so prejeli mavakamten, 30,1 tedna (razpon: od 1,6 do 40,3 tednov).

Neželeni učinki v preglednici 3 so navedeni po organskih sistemih v podatkovni bazi MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti in padajoči resnosti. Pripadajoča kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	omotica	zelo pogosti
	omedlevica	pogosti
Srčne bolezni	sistolična disfunkcija ^a	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	zelo pogosti

^a Opredeljena kot vrednost LVEF < 50 % s prisotnimi simptomi ali brez njih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sistolična disfunkcija

V kliničnih študijah 3. faze je pri 5 % (9/179) bolnikov v skupini z mavakamtenom med zdravljenjem prišlo do reverzibilnega znižanja vrednosti LVEF < 50 % (mediana vrednost: 45 %; razpon: 35–49 %). Pri 56 % (5/9) teh bolnikov je do znižanja prišlo brez drugih kliničnih manifestacij. Pri vseh bolnikih, zdravljenih z mavakamtenom, je po prekinitvi jemanja mavakamtena prišlo do normalizacije vrednosti LVEF, zato so se lahko bolniki v študiji zdravili do njenega zaključka (glejte poglavje 4.4).

Dispneja

V kliničnih študijah 3. faze so o dispneji poročali pri 12,3 % bolnikov, zdravljenih z mavakamtenom, in pri 8,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V študiji EXPLORER-HCM so o večini dogodkov dispneje (67 %) poročali po ukinitvi zdravljenja z mavakamtenom, mediani čas do njenega nastopa pa je bil 2 tedna (razpon: 0,1–4,9) po zadnjem odmerku.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem mavakamtena pri ljudeh so omejene. Bolnikom s hipertrofično kardiomiopatijo (HCM - hypertrophic cardiomyopathy) so dali enkratni odmerek do 144 mg mavakamtena. Pri tem odmerku je prišlo do enega resnega neželenega učinka, in sicer vazovagalne reakcije, hipotenzije in asistolije, ki je trajal 38 sekund. Zdravim preiskovancem so do 25 dni dajali odmerke do 25 mg. Pri 3 od 8 preiskovancev, ki so bili zdravljeni z odmerkom 25 mg, je prišlo do znižanja vrednosti LVEF za 20 % ali več. Najverjetnejša posledica prevelikega odmerjanja mavakamtena je sistolična disfunkcija. Če je to potrebno, zdravljenje prevelikega odmerjanja mavakamtena vključuje prekinitve zdravljenja z mavakamtenom in podporno zdravljenje za vzdrževanje hemodinamskega stanja (npr. začetek inotropnega podpornega zdravljenja z zdravili, ki

vplivajo na adrenergične receptorje), vključno s pozornim spremljanjem življenjskih znakov in vrednosti LVEF ter z obravnavo bolnikovega zdravstvenega stanja. Za zmanjšanje absorpcije v primeru prevelikega odmerjanja mavakamtena je treba razmisliti o zgodnjem zdravljenju z aktivnim ogljem. To priporočilo temelji na običajnem zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravil, saj uporaba aktivnega oglja za zmanjšanje absorpcije mavakamtena ni bila posebej raziskana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, druga zdravila za bolezni srca, oznaka ATC: C01EB24

Mehanizem delovanja

Mavakamten je selektivni alosterični in reverzibilni zaviralec srčnega miozina. Mavakamten modulira število miozinskih glav, ki lahko vstopijo v stanja proizvodnje energije, s čimer zmanjša (v primeru HCM pa normalizira) verjetnost nastanka sistoličnih prečnih povezav, ki ustvarjajo silo, in rezidualnih diastoličnih prečnih povezav. Mavakamten prav tako celotno populacijo beljakovin miozina premakne v energijsko varčno stanje vendar v rekrutibilno in močno sprostitiv. Prekomerno nastajanje prečnih povezav in moteno uravnavanje stanja močne sprostitve miozina sta značilnosti mehanizma HCM, ki lahko privedeta do povečane kontraktilnosti, zmanjšane relaksacije, povečane porabe energije in obremenitve stene miokardija. Pri bolnikih s HCM inhibicija srčnega miozina z mavakamtenom normalizira kontraktilnost, zmanjša dinamično obstrukcijo LVOT in izboljša polnilne tlake v srcu.

Farmakodinamični učinki

LVEF

V študiji EXPLORER-HCM je bila povprečna vrednost (SD) LVEF v mirovanju v izhodišču v obeh skupinah zdravljenja 74 % (6). Med zdravljenjem, ki je trajalo 30 tednov, je bila povprečna absolutna sprememba vrednosti LVEF v primerjavi z izhodiščno vrednostjo v skupini z mavakamtenom manjša za -4 % (95-odstotni IZ: -5,3; -2,5), v skupini s placebom pa za 0 % (95-odstotni IZ: -1,2; 1,0). V 38. tednu po 8-tedenski prekinitvi zdravljenja z mavakamtenom je bila vrednost LVEF v obeh skupinah zdravljenja podobna izhodiščni vrednosti.

Obstrukcija LVOT

Pri bolnikih v študiji EXPLORER-HCM je do 4. tedna prišlo do znižanja povprečnega gradienta LVOT v mirovanju in izzvanega (z manevrom po Valsalvi) gradienta LVOT, nižji gradienti pa so vztrajali skozi celotno 30-tedensko obdobje trajanja študije. V 30. tednu je bila v skupini z mavakamtenom v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi povprečna sprememba gradienta LVOT v mirovanju -39 (95-odstotni IZ: -44,0; -33,2) mmHg in z manevrom po Valsalvi izzvanega gradienta LVOT -49 (95-odstotni IZ: -55,4; -43,0) mmHg, v skupini s placebom pa je bila povprečna sprememba gradienta LVOT v mirovanju -6 (95-odstotni IZ: -10,5; -0,5) mmHg in z manevrom po Valsalvi izzvanega gradienta LVOT -12 (95-odstotni IZ: -17,6; -6,6) mmHg. V 38. tednu, po 8 tednih izpiranja mavakamtena, sta bila povprečna vrednost LVEF in povprečni gradienti LVOT v obeh skupinah zdravljenja podobna izhodiščnim vrednostim.

Elektrofiziologija srca

Pri HCM je lahko interval QT intrinzično podaljšan zaradi osnovne bolezni, v povezavi s prekatnim spodbujanjem, ali v povezavi z zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT, pogosto uporabljenimi pri bolnikih s HCM. Analiza odziva glede na izpostavljenost, v katero so bile zajete vse klinične študije z bolniki s HCM, je pokazala, da je skrajšanje intervala QTcF pri mavakamtenu odvisno od koncentracije. Povprečna za placebo korigirana sprememba v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pri bolnikih z oHCM je bila -8,7 ms (zgornja meja 90-odstotnega IZ: -6,7 ms; spodnja meja 90-odstotnega IZ: -10,8 ms) pri mediani koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja C_{max}

452 ng/ml. Do največjega skrajšanja je prišlo pri bolnikih, ki so imeli daljše izhodiščne intervale QTcF.

V skladu z nekliničnimi ugotovitvami pri normalnih srcih je v eni klinični študiji na zdravih preiskovancih daljša izpostavljenost supratrapevtskim odmerkom mavakamtena privedla do izrazite depresije sistolične funkcije, povezanega s podaljšanjem intervala QTc (< 20 ms). Ob primerljivih (ali višjih) izpostavljenostih po prejemu enega odmerka ni bilo ugotovljenih akutnih sprememb intervala QTc. Ugotovitve pri zdravih srcih je mogoče pripisati prilagoditvenemu odzivu na mehanske/funkcionalne spremembe v srcu (izrazita mehanska depresija LV), do katerih pride zaradi inhibicije miozina v srcih z normalno fiziologijo in kontraktilnostjo LV.

Klinična učinkovitost in varnost

EXPLORER-HCM

Učinkovitost mavakamtena je bila ocenjena v dvojno slepi randomizirani s placebom nadzorovani multicentrični mednarodni študiji 3. faze z vzporednima skupinama, v katero je bilo vključenih 251 odraslih bolnikov z oHCM razredov II in III po klasifikaciji NYHA, vrednostjo LVEF \geq 55 % ter z najvišjim gradientom LVOT \geq 50 mmHg v mirovanju ali z izzvanim gradientom ob postavitvi diagnoze oHCM in z manevrom po Valsalvi izzvanim gradientom LVOT \geq 30 mmHg ob presejalnem obisku. Večina bolnikov je za osnovno bolezen HCM prejela zdravljenje, in sicer skupno 96 % bolnikov v skupini z mavakamtenom (76 % antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, 20 % zaviralce kalcijevih kanalčkov) in 87 % bolnikov v skupini s placebom (74 % antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, 13 % zaviralce kalcijevih kanalčkov).

Bolniki so bili naključno razporejeni v razmerju 1 : 1 v skupino za prejem začetnega odmerka 5 mg mavakamtena (123 bolnikov) ali za prejem ustreznega odmerka placeba (128 bolnikov) enkrat na dan 30 tednov. Odmerek so občasno prilagodili za optimizacijo bolnikovega odziva (znižanje z manevrom po Valsalvi izzvanega gradienta LVOT) in vzdrževanje vrednosti LVEF \geq 50 %, pri prilagajanju odmerka pa so upoštevali tudi plazemske koncentracije mavakamtena. Znotraj razpona odmerkov od 2,5 mg do 15 mg je 60 bolnikov prejelo odmerek 5 mg, 40 bolnikov pa odmerek 10 mg. Tekom študije so 3 od 7 bolnikov, ki so prejeli mavakamten, še pred kontrolnim pregledom v 30. tednu imeli vrednost LVEF < 50 %, zaradi česar so morali začasno prenehati z jemanjem mavakamtena; 2 bolnika sta nato ponovno začela z zdravljenjem z enakim odmerkom, pri 1 bolniku pa so morali odmerek zmanjšati z 10 mg na 5 mg.

Dodelitev zdravljenja je bila stratificirana glede na izhodiščni razred po klasifikaciji NYHA (II ali III), trenutno zdravljenje z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta (da ali ne) in vrsto ergometra (tekalna steza ali sobno kolo), ki je bil uporabljen za oceno največje porabe kisika (pVO_2 – peak oxygen consumption). Izključeni so bili bolniki, ki so v rednem zdravljenju prejeli tako antagonistov adrenergičnih receptorjev beta kot tudi zaviralce kalcijevih kanalčkov ali dizopiramid ali ranolazin. Prav tako so bili izključeni bolniki z anamnezo bolezni odlaganja ali kopičenja, ki povzročajo hipertrofijo srca, ki posnema oHCM, na primer Fabryjeva bolezen, amiloidoza ali Noonan sindrom s hipertrofijo LV.

Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupinama za prejem mavakamtena in placeba uravnotežene. Povprečna starost je bila 59 let, 54 % (mavakamten) oziroma 65 % (placebo) bolnikov je bilo moških, povprečna vrednost indeksa telesne mase (ITM) je bila 30 kg/m², povprečni srčni utrip je bil 63 utr./min, povprečni krvni tlak je bil 128/76 mmHg, 90 % bolnikov je bilo belcev. Ob izhodišču je bilo približno 73 % randomiziranih preiskovancev po klasifikaciji NYHA uvrščenih v razred II, 27 % pa v razred III. Povprečna vrednost LVEF je bila 74 %, povprečna vrednost z manevrom po Valsalvi izzvanega LVOT pa 73 mmHg. 8 % bolnikov je imelo predhodno zdravljenje za zmanjšanje septuma, 75 % jih je jemalo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, 17 % pa zaviralce kalcijevih kanalčkov. 14 % bolnikov je imelo anamnezo atrijske fibrilacije, 23 % pa jih je imelo vsadni kardioverter-defibrilator (23 %). V študiji EXPLORER-HCM je bilo 85 bolnikov, starih 65 let ali več, od katerih jih je 45 prejelo mavakamten.

Primarni opazovani dogodek je vključeval spremembo telesne zmogljivosti v 30. tednu, merjeno s pVO₂, in simptome, merjene po funkcionalni klasifikaciji NYHA, opredeljene kot izboljšanje pVO₂ za ≥ 1,5 ml/kg/min in izboljšanje razreda NYHA za najmanj 1 ALI izboljšanje pVO₂ za ≥ 3,0 ml/kg/min in brez poslabšanja razreda po klasifikaciji NYHA.

V 30. tednu je primarne in sekundarne opazovane dogodke dosegel večji delež bolnikov, zdravljenih z mavakamtenom, kot bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Analiza primarnih sestavljenih in sekundarnih opazovanih dogodkov iz študije EXPLORER-HCM

	mavakamten N = 123	placebo N = 128
Bolniki, ki so v 30. tednu dosegli primarni opazovani dogodek, n (%)	45 (37 %)	22 (17 %)
Razlika zdravljenja (95-odstotni IZ)	19,4 (8,67; 30,13)	
p-vrednost	0,0005	
Sprememba najvišjega gradienta LVOT po vadbi v 30. tednu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, mmHg	N = 123	N = 128
Povprečna vrednost (SD)	-47 (40)	-10 (30)
Razlika zdravljenja* (95-odstotni IZ)	-35 (-43; -28)	
p-vrednost	< 0,0001	
Sprememba pVO₂ v 30. tednu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, ml/kg/min	N = 123	N = 128
Povprečna vrednost (SD)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Razlika zdravljenja* (95-odstotni IZ)	1,4 (0,6; 2)	
p-vrednost	< 0,0006	
Bolniki z izboljšanjem za ≥ 1 razred NYHA v 30. tednu	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65 %)	40 (31 %)
Razlika zdravljenja (95-odstotni IZ)	34 (22; 45)	
p-vrednost	< 0,0001	
Sprememba ocene KCCQ-23 CSS† v 30. tednu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	N = 92	N = 88
Povprečna vrednost (SD)	14 (14)	4 (14)
Razlika zdravljenja* (95-odstotni IZ)	9 (5; 13)	
p-vrednost	< 0,0001	
Izhodiščna vrednost	N = 99	N = 97
Povprečna vrednost (SD)	71 (16)	71 (19)
Sprememba ocene HCMSQ za področje SoB v 30. tednu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo‡	N = 85	N = 86
Povprečna vrednost (SD)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Razlika zdravljenja* (95-odstotni IZ)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
p-vrednost	< 0,0001	
Izhodiščna vrednost	N = 108	N = 109
Povprečna vrednost (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Razlika povprečij najmanjših kvadratov

† KCCQ-23 CSS = vprašalnik za oceno kardiomiopatij mesta Kansas-23 – povzetek klinične ocene (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score). Ocena KCCQ-23 CSS izhaja iz skupne ocene simptomov (TSS - total symptoms score) in ocene telesnih omejitev (PL - physical limitations) vprašalnika KCCQ-23. Razpon ocen CSS je od 0 do 100, pri čemer višje ocene pomenijo boljše zdravstveno stanje.

Pomemben vpliv zdravljenja z mavakamtenom na oceno KCCQ-23 CSS je bil prvič opažen v 6. tednu in je ostal stalen do 30. tedna.

‡ HCMSQ SoB = vprašalnik za ugotavljanje simptomov hipertrofične kardiomiopatije – oteženo dihanje (Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath). Ocena HCMSQ za področje SoB meri pogostnost in resnost oteženega dihanja. Razpon ocen HCMSQ za področje SoB je od 0 do 18, pri čemer nižje ocene pomenijo manj oteženega dihanja. Pomemben vpliv zdravljenja z mavakamtenom na oceno HCMSQ za področje SoB je bil prvič opažen v 4. tednu in je ostal stalen do 30. tedna.

Demografske značilnosti, izhodiščne značilnosti bolezni in sočasno zdravljenje z zdravili, ki so jih bolniki prejeli ob izhodišču, so analizirali z namenom, da bi ugotovili njihov vpliv na rezultate. Rezultati primarne analize so v vseh analiziranih podskupinah dosledno dajali prednost mavakamtenu.

VALOR-HCM

Učinkovitost mavakamtena je bila ocenjena v dvojno slepem, randomiziranem, 16-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju 3. faze pri 112 bolnikih s simptomatsko oHCM, ki so bili primerni za zdravljenje za zmanjšanje septuma (SRT – septal reduction therapy). V študijo so bili vključeni bolniki s hudo simptomatsko oHCM, odporno na zdravila, ki so bili po klasifikaciji NYHA razvrščeni v razred III/IV ali v razred II s sinkopo ob naporu ali skorajšnjo sinkopo. Bolniki so morali imeti najvišji gradient LVOT ≥ 50 mmHg v mirovanju ali po izzvanju in vrednost LVEF ≥ 60 %. Bolniki so morali biti napoteni ali aktivno obravnavani za SRT v zadnjih 12 mesecih in so aktivno razmišljali o načrtovanju posega.

Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 za zdravljenje z mavakamtenom ali placebom enkrat na dan. Odmerek so občasno prilagodili v okviru razpona odmerkov od 2,5 mg do 15 mg za optimizacijo bolnikovega odziva.

Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile med skupinama za prejem mavakamtena in placeba uravnotežene. Povprečna starost je bila 60,3 leta, 51 % bolnikov je bilo moških, povprečna vrednost ITM je bila 31 kg/m², povprečni srčni utrip je bil 64 utr./min, povprečni krvni tlak je bil 131/74 mmHg, 89 % bolnikov je bilo belcev. Ob izhodišču je bilo približno 7 % naključno razporejenih preiskovancev po klasifikaciji NYHA uvrščenih v razred II, 92 % pa v razred III po klasifikaciji NYHA. 46 % bolnikov je prejelo monoterapijo z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, 15 % monoterapijo z zaviralci kalcijevih kanalčkov, 33 % mešano kombinacijo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in zaviralcev kalcijevih kanalčkov, 20 % pa samo dizopiramid ali dizopiramid v kombinaciji z drugim zdravljenjem. V študiji VALOR-HCM je bilo 45 bolnikov, starih 65 let ali več, od katerih jih je 24 prejelo mavakamten.

Izkazalo se je, da mavakamten v primerjavi s placebom uspešneje pripomore k doseganju primarnega sestavljenega opazovanega dogodka v 16. tednu (glejte preglednico 5). Primarni opazovani dogodek je vključeval

- odločitev bolnika za nadaljevanje s SRT v 16. tednu ali prej oziroma
- bolnike, ki so še naprej izpolnjevali pogoje za SRT (gradient LVOT ≥ 50 mmHg in razred III–IV po klasifikaciji NYHA ali razred II po klasifikaciji NYHA s sinkopo ob naporu ali skorajšnjo sinkopo) v 16. tednu.

Učinki zdravljenja z mavakamtenom na obstrukcijo LVOT, funkcionalno zmogljivost, zdravstveno stanje in srčne biomarkerje so bili ocenjeni glede na spremembo gradienta LVOT po vadbi, delež bolnikov z izboljšanjem razreda NYHA, oceno KCCQ-23 CSS, vrednosti NT-proBNP in srčnega troponina I od izhodišča do 16. tedna. V študiji VALOR-HCM je hierarhično testiranje sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti pokazalo pomembno izboljšanje v skupini, ki je prejela mavakamten, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (preglednica 5).

Preglednica 5: Analiza primarnih sestavljenih in sekundarnih opazovanih dogodkov iz študije VALOR-HCM

	mavakamten N = 56	placebo N = 56
Bolniki, ki so v 16. tednu dosegli primarni sestavljeni opazovani dogodek, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Razlika zdravljenja (95-odstotni IZ)	58,9 (44,0; 73,9)	
p-vrednost	< 0,0001	
Bolniki, ki so se odločili za nadaljevanje s SRT	2 (3,6)	2 (3,6)
Primerni za SRT na podlagi smernic	8 (14,3)	39 (69,6)
Stanja SRT ni mogoče oceniti (pripisano kot doseganje primarnega opazovanega dogodka)	0 (0,0)	2 (3,6)
Sprememba najvišjega gradienta LVOT po vadbi v 16. tednu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, (mmHg)	N = 55	N = 53
Povprečna vrednost (SD)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Razlika zdravljenja* (95-odstotni IZ)	-37,2 (-48,1; -26,2)	
p-vrednost	< 0,0001	
Bolniki z izboljšanjem za ≥ 1 razred NYHA v 16. tednu	N = 55	N = 53
N (%)	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)
Razlika zdravljenja (95-odstotni IZ)	41,1 (24,5 %; 57,7 %)	
p-vrednost	< 0,0001	
Sprememba ocene KCCQ-23 CSS[†] v 16. tednu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	N = 55	N = 53
Povprečna vrednost (SD)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Razlika zdravljenja* (95-odstotni IZ)	9,5 (4,9; 14,0)	
p-vrednost	< 0,0001	
Izhodiščna vrednost	N = 56	N = 56
Povprečna vrednost (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Sprememba vrednosti NT-proBNP v 16. tednu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	N = 55	N = 53
Razmerje geometrične sredine ng/l	0,35	1,13
Razmerje geometrične sredine za mavakamten/placebo (95-odstotni IZ)	0,33 (0,27; 0,42)	
p-vrednost	< 0,0001	
Sprememba srčnega troponina I v 16. tednu v primerjavi z izhodiščno vrednostjo	N = 55	N = 53
Razmerje geometrične sredine ng/l	0,50	1,03
Razmerje geometrične sredine za mavakamten/placebo (95-odstotni IZ)	0,53 (0,41; 0,70)	
p-vrednost	< 0,0001	

* Razlika povprečij najmanjših kvadratov

† KCCQ-23 CSS = vprašalnik za oceno kardiomiopatij mesta Kansas-23 – povzetek klinične ocene (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score). Ocena KCCQ-23 CSS izhaja iz skupne ocene simptomov (TSS - total symptoms score) in ocene telesnih omejitev (PL - physical limitations) vprašalnika KCCQ-23. Razpon ocen CSS je od 0 do 100, pri čemer višje ocene pomenijo boljše zdravstveno stanje.

V študiji VALOR-HCM je sekundarni opazovani dogodek vrednosti NT-proBNP v 16. tednu (glejte preglednico 5) pokazal trajno znižanje od izhodiščne vrednosti po zdravljenju z mavakamtenom v primerjavi s placebom, ki je bilo podobno kot v študiji EXPLORER-HCM v 30. tednu. Raziskovalna analiza indeksa mase levega prekata (LVMI - left ventricular mass index) in indeksa volumna levega preddvora (LAVI - left atrial volume index) v študijah EXPLORER-HCM in VALOR-HCM je pokazala znižanja pri bolnikih, ki so se zdravili z mavakamtenom, v primerjavi s placebom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom CAMZYOS za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje HCM (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Mavakamten se po peroralni uporabi hitro absorbira. Njegova mediana časa t_{max} je 1 ura (razpon: od 0,5 do 3 ure), njegova ocenjena peroralna biološka uporabnost pa je v območju kliničnega odmerka približno 85 %. Povečanje izpostavljenosti mavakamtenu je ob enkratnem dnevnem odmerku mavakamtena (od 2 mg do 48 mg) na splošno odvisno od velikosti odmerka.

Po enkratnem 15-mg odmerku mavakamtena je pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19, v primerjavi z bolniki, ki normalno presnavljajo preko encima CYP2C19, vrednost C_{max} višja za 47 %, vrednost AUC_{inf} pa za 241 %. Povprečni razpolovni čas je bil pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19, v primerjavi z bolniki, ki normalno presnavljajo preko encima CYP2C19, podaljšan (23 dni v primerjavi z od 6 do 9 dni).

Variabilnost v farmakokinetiki med preiskovanci je zmerna, pri čemer je koeficient variacije za izpostavljenost približno 30–50 % za C_{max} in AUC.

Visokokaloričen obrok z veliko vsebnostjo maščob upočasni absorpcijo, pri čemer je mediana časa t_{max} po obroku 4 ure (razpon: od 0,5 do 8 ur), na tešče pa 1 uro. Sočasno jemanje z obroki je privedlo do zmanjšanja vrednosti AUC_{0-inf} za 12 %, vendar pa se to zmanjšanje ni smatralo za klinično pomembno. Mavakamten se lahko jemlje skupaj z obrokom ali brez.

Titracija mavakamtena temelji na kliničnem odzivu (glejte poglavje 4.2), zato so simulirane izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja povzete glede na prilagojene odmerke za fenotipe (preglednica 6).

Preglednica 6 Simulirana povprečna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja glede na odmerke in fenotip CYP2C19 pri bolnikih, pri katerih je odmerke titriran do učinka glede na vrednosti z manevrom po Valsalvi izzvanega LVOT in LVEF

Odmerek	Mediana koncentracije (ng/ml)				
	Bolniki, ki slabo presnavljajo	Bolniki, ki srednje hitro presnavljajo	Bolniki, ki normalno presnavljajo	Bolniki, ki hitro presnavljajo	Bolniki, ki ultrahitro presnavljajo
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

Porazdelitev

Vezava mavakamtena na plazemske proteine je bila v kliničnih študijah 97–98 %. Razmerje koncentracij v krvi in plazmi je 0,79. Navidezni volumen porazdelitve (Vd/F) je bil od 114 l do 206 l. Posebne študije za oceno porazdelitve mavakamtena pri ljudeh niso bile izvedene, vendar pa podatki kažejo na velik volumen porazdelitve.

Na podlagi podatkov 10 moških preiskovancev, ki so mavakamten prejeli do 28 dni, se je količina mavakamtena, ki se je porazdelila v semensko tekočino, smatrala za nizko.

Biotransformacija

Na osnovi določanja fenotipov *in vitro* se mavakamten izdatno presnavlja, v glavnem preko CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) in CYP2C9 (7,6 %). Presnova se pričakuje po vseh treh poteh, pri bolnikih, ki srednje hitro, normalno, hitro in ultrahitro presnavljajo preko encima CYP2C19, pa predvsem preko CYP2C19. V človeški plazmi so bili odkriti trije presnovki. Izpostavljenost najbolj razširjenemu presnovku MYK-1078 v človeški plazmi je bila manj kot 4 % izpostavljenosti mavakamtenu, izpostavljenost drugima dvema presnovkoma pa je bila manj kot 3 % izpostavljenosti mavakamtenu, kar kaže, da je vpliv teh presnovkov na celotno aktivnost mavakamtena verjetno zelo majhen oziroma ničen. Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19, se mavakamten presnavlja predvsem preko CYP3A4. Podatki o profilu presnovkov pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19, niso na voljo.

Učinek mavakamtena na encime drugih citokromov

Na podlagi predkliničnih podatkov za odmerek do 5 mg pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19, in za odmerek do 15 mg pri bolnikih, ki srednje hitro do ultrahitro presnavljajo preko encima CYP2C19, mavakamten v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviralec CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 ali 3A4.

Učinek mavakamtena na prenašalce

Podatki *in vitro* za odmerek do 5 mg pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19, in za odmerek do 15 mg pri bolnikih, ki srednje hitro do ultrahitro presnavljajo preko encima CYP2C19, kažejo, da mavakamten v terapevtskih koncentracijah ni zaviralec pomembnih izločevalnih prenašalcev (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 ali MATE2-K) ali pomembnih privzemnih prenašalcev (polipeptidov za prenos organskih anionov [OATPs – organic anion transporting polypeptides], prenašalcev organskih kationov [OCTs – organic cation transporters] ali prenašalcev organskih anionov [OATs – organic anion transporters]).

Izločanje

Mavakamten se iz plazme izloči pretežno s presnovo z encimi citokroma P450. Končni razpolovni čas pri bolnikih, ki normalno presnavljajo preko encima CYP2C19, je od 6 do 9 dni, pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19, pa 23 dni.

Ocenjen razpolovni čas pri bolnikih, ki ultrahitro presnavljajo preko encima CYP2C19, je 6 dni, pri bolnikih, ki hitro presnavljajo preko encima CYP2C19, 8 dni, pri bolnikih, ki srednje hitro presnavljajo preko encima CYP2C19, pa 10 dni.

Pri bolnikih, ki normalno presnavljajo preko encima CYP2C19, se zdravilo kopiči s približno 2-kratno stopnjo kopičenja za C_{max} in približno 7-kratno stopnjo kopičenja za AUC. Kopičenje je odvisno od stanja presnove preko CYP2C19, pri čemer je bilo največje kopičenje opaženo pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19. V stanju dinamičnega ravnovesja je razmerje med najvišjo in najnižjo plazemsko koncentracijo pri odmerjanju enkrat na dan približno 1,5.

Po enkratnem 25-mg odmerku s ^{14}C -označenega mavakamtena pri bolnikih, ki normalno presnavljajo preko encima CYP2C19, se je 7 % celotne radioaktivnosti izločilo z blatom in 85 % z urinom bolnikov, ki normalno presnavljajo preko encima CYP2C19. Nespremenjena učinkovina je v blatu predstavljala približno 1 % uporabljenega odmerka, v urinu pa 3 % uporabljenega odmerka.

Fenotip CYP2C19

Polimorfni CYP2C19 je glavni encim, ki sodeluje pri presnovi mavakamtena. Posameznik, ki ima dva normalno delujoča alela, ima normalno presnovo preko encima CYP2C19 (npr. *1/*1). Posameznik, ki ima dva nedelujoča alela, ima slabo presnovo preko encima CYP2C19 (npr. *2/*2, *2/*3, *3/*3). Razpon pojavnosti fenotipa za slabo presnovo preko encima CYP2C19 je od približno 2 % pri belcih do 18 % pri osebah azijskega porekla.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost mavakamtenu se je pri odmerkih od 2 mg do 48 mg povečevala približno sorazmerno z odmerkom in naj bi povzročila povečanje izpostavljenosti sorazmerno z odmerkom v celotnem terapevtskem območju od 2,5 mg do 5 mg pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2C19, oziroma od 2,5 mg do 15 mg pri bolnikih, ki srednje hitro do ultrahitro presnavljajo preko encima CYP2C19.

Posebne populacije

Pri modeliranju populacijske farmakokinetike na osnovi starosti, spola, rase ali etnične pripadnosti niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki mavakamtena.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh razreda A) ali srednje hudo (Child-Pugh razreda B) okvaro jeter ter pri kontrolni skupini posameznikov z normalnim delovanjem jeter so opravili farmakokinetično študijo z enkratnim odmerkom. V primerjavi z bolniki, ki so imeli normalno delovanje jeter, se je izpostavljenost mavakamtenu (AUC) pri bolnikih z blago okvaro jeter povečala za 3,2-krat, pri bolnikih s srednje hudo okvaro jeter pa za 1,8-krat. Delovanje jeter ni imelo vpliva na vrednost C_{max} , kar se ujema s tem, da ni prišlo do spremembe hitrosti absorpcije in/ali volumna porazdelitve. V vseh 3 preučevanih skupinah se je 3 % mavakamtena izločilo z urinom. Posebne farmakokinetične študije pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) niso izvedli.

Okvara ledvic

Približno 3 % odmerka mavakamtena se izloči v urinu v obliki osnovne snovi. Analiza populacijske farmakokinetike, ki je obsegala vrednosti eGFR vse do 29,5 ml/min/1,73 m², ni pokazala povezave med ledvično funkcijo in izpostavljenostjo. Posebne farmakokinetične študije pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Toksikološki izsledki so bili na splošno povezani z neželenimi zmanjšanimi srčne funkcije, kar se je ujemalo s povečanimi primarnimi farmakološkimi učinki pri zdravih živalih. Do teh učinkov je prišlo ob klinično pomembnih izpostavljenostih.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in plodnost

V študijah škodljivih vplivov na razmnoževanje učinkov mavakamtena na parjenje in plodnost samcev ali samic podgan ali na sposobnost preživetja in plodnost potomcev samic niso ugotovili pri nobenem preskušanem odmerku. Vendar pa so bile plazemske izpostavljenosti (AUC) mavakamtenu pri največjih preskušanih odmerkih nižje kot pri ljudeh med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD - maximum recommended human dose).

Embrionalni in fetalni razvoj ter razvoj po rojstvu

Mavakamten je negativno vplival na embrionalni in fetalni razvoj pri podganah in kuncih. Ugotovili so, da je ob peroralni uporabi mavakamtena pri brejih podganah med obdobjem organogeneze pri klinično pomembnih izpostavljenostih prišlo do zmanjšanja povprečne telesne teže ploda, pogostejših izgub ploda po vgnezditvi in pogostejših (visceralnih in skeletnih) malformacij ploda. Visceralne malformacije so vključevale srčne malformacije na plodu, vključno z eno popolno zrcalno lego organov (*situs inversus*), skeletne malformacije pa so se pretežno kazale v obliki povečane pojavnosti fuzije segmentov prsnice.

Ob peroralni uporabi mavakamtena pri brejih samicah kuncev med obdobjem organogeneze so opazili visceralne in skeletne malformacije, in sicer malformacije velikih žil (dilatacija pulmonalnega debla

in/ali aortnega loka), palatoshize in povečane pojavnosti fuzije segmentov prsnice. Plazemske koncentracije (AUC) pri samicah so bile pri odmerkih brez učinka na embrionalni in fetalni razvoj pri obeh vrstah nižje od koncentracij pri ljudeh med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD).

V prenatalni in postnatalni študiji razvoja uporaba mavakamtena pri brejih podganah v obdobju od 6. dneva brejosti do 20. dneva laktacije/po kotitvi ni imela neželenih učinkov na samice ali potomce, vsakodnevno izpostavljene od obdobja pred rojstvom (v maternici) do konca obdobja laktacije. Izpostavljenost samice je bila nižja od največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD). Ni znano, ali se mavakamten izloča v živalsko mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

silicijev dioksid, koloidni, hidratirani
manitol (E421)
hipromeloza (E464)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Vse jakosti

želatina
titanov dioksid (E171)

CAMZYOS 2,5 mg trde kapsule

črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

CAMZYOS 5 mg trde kapsule

rumeni železov oksid (E172)

CAMZYOS 10 mg trde kapsule

rdeči železov oksid (E172)

CAMZYOS 15 mg trde kapsule

črni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

črni železov oksid (E172)
šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
amoniak, koncentrirana raztopina (E527)
kalijev hidroksid (E525)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz polivinilklorida (PVC)/poliklorotrifluoretilena (PCTFE)/aluminijaste folije vsebuje 14 trdih kapsul.

Pakiranje po 14, 28 ali 98 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1716/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. junij 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila CAMZYOS na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je seznaniti zdravstvene delavce in bolnike s pomembnimi tveganji, povezanimi z zdravilom CAMZYOS.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo CAMZYOS trži, vsi zdravstveni delavci, ki predpisujejo zdravilo CAMZYOS, dostop do/prejmejo paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce:

- Informacije o tem, kje je na voljo najnovejši povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC)
- Kontrolni seznam za zdravstvene delavce
- Vodnik za bolnike
- Kartica za bolnika

Kontrolni seznam za zdravstvene delavce vključuje naslednja sporočila:

Pred začetkom zdravljenja

Za bolnice v rodni dobi

- Potrditev negativnega rezultata testa nosečnosti.
- Seznanitev s tveganjem toksičnosti za zarodek in plod, povezanim z zdravilom CAMZYOS.
- Svetujte o potrebi po izogibanju nosečnosti ter seznanite s potrebo po uporabi učinkovite oblike kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom CAMZYOS in še 6 mesecev po prekinitvi.
- Bolnicam naročite, naj vas ali drugega člana zdravstvene ekipe takoj obvestijo, če zanosijo ali sumijo, da so morda zanosile.

Za vse bolnike

- Pred začetkom zdravljenja opravite ultrazvočno preiskavo srca in se prepričajte, da je bolnikov iztisni delež levega prekata (LVEF) ≥ 55 %.
- Pri bolnikih je treba izvesti genotipizacijo za določitev fenotipa CYP2C19, da se določi ustrezen odmerek zdravila CAMZYOS.
- Ocenite možnost medsebojnega delovanja zdravila CAMZYOS z drugimi zdravili (vključno z zdravili na recept in brez recepta), prehranskimi dopolnili rastlinskega izvora in grenivkinim sokom. Podrobna navodila glede prilagoditve odmerka/kontraindikacij pri sočasni uporabi zdravil glede na bolnikov fenotip CYP2C19 so v povzetku glavnih značilnosti zdravila (preglednica 1 in preglednica 2 v poglavju 4).
- Bolnika obvestite o tveganju za srčno popuščanje, ki je povezano z zdravilom CAMZYOS, in mu naročite, da se mora nemudoma posvetovati z zdravstvenim delavcem oziroma poiskati zdravniško pomoč, če se pojavi oteženo dihanje, poslabšanje oteženega dihanja ali vztrajno oteženo dihanje, bolečina v prsnem košu, utrujenost, palpitacije ali otekanje nog.
- Bolnika seznanite s tveganjem za možno medsebojno delovanje zdravila CAMZYOS z drugimi zdravili in mu naročite, da brez posvetovanja z vami ne začne ali preneha jemati katerega koli zdravila in ne spreminja odmerka katerega koli zdravila, ki ga jemlje.
- Bolniku izročite Vodnik za bolnike in ga opozorite na Kartico za bolnika v njem.

Med zdravljenjem ob vsakem kontrolnem pregledu (kot je opisano v povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Za bolnice v rodni dobi

- Bolnice opomnite na tveganje toksičnosti za zarodek in plod, povezano z zdravilom CAMZYOS.
- Svetujte o potrebi po izogibanju nosečnosti in opozorite na potrebo po uporabi učinkovite oblike kontracepcije med zdravljenjem in še 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja.
- Med zdravljenjem redno preverjajte stanje nosečnosti.
- Bolnicam naročite, naj vas ali drugega člana zdravstvene ekipe takoj obvestijo, če zanosijo ali sumijo, da so morda zanosile.

Za vse bolnike

- Z ultrazvočno preiskavo srca se prepričajte, da je vrednost LVEF ≥ 50 %. Če je vrednost LVEF na katerem koli pregledu < 50 %, je treba zdravljenje prekiniti za najmanj 4 tedne in dokler ni vrednost LVEF ≥ 50 %.
- Ocenite gradient LVOT, izzvan z manevrom po Valsalvi, in prilagodite odmerek v skladu z navodili v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila.
- Pri bolniku ocenite znake, simptome in klinične ugotovitve glede srčnega popuščanja v skladu z navodili v poglavjih 4.2 in 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila.
- Ocenite pridružene bolezni, kot so okužbe ali motnja srčnega ritma (npr. atrijska fibrilacija ali druga nenadzorovana tahiaritmija).

- Ocenite možnost medsebojnega delovanja zdravila CAMZYOS s katerimi koli drugimi zdravili (vključno z zdravili na recept in zdravili brez recepta), prehranskimi dopolnili rastlinskega izvora in grenivkinim sokom, ki jih bolnik jemlje na novo, jim je spremenil odmerek ali jih namerava jemati v prihodnosti. Podrobna navodila glede prilagoditve odmerka/kontraindikacij pri sočasni uporabi zdravil glede na bolnikov fenotip CYP2C19 so v povzetku glavnih značilnosti zdravila (preglednica 1 in preglednica 2 v poglavju 4).
- Bolnika opomnite na tveganja, povezana z zdravilom CAMZYOS, in na to, da se mora posvetovati z zdravstvenim delavcem oziroma poiskati takojšnjo zdravniško pomoč, če se pojavi oteženo dihanje, poslabšanje oteženega dihanja ali vztrajno oteženo dihanje, bolečina v prsnem košu, utrujenost, palpitacije ali otekanje nog.
- Bolnika seznanite s tveganji možnega medsebojnega delovanja zdravila CAMZYOS in drugih zdravil.
- Bolnika seznanite z ukrepi v primeru prevelikega odmerjanja oziroma izpuščenih ali zakasnenih odmerkov.
- Bolniku po potrebi izročite Vodnik za bolnike in Kartico za bolnika.

Po zdravljenju

Za bolnice v rodni dobi

- Bolnicam svetujte izogibanje nosečnosti in jih opozorite na potrebo po uporabi učinkovite oblike kontracepcije še 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom CAMZYOS.

Kartica za bolnika vsebuje naslednja ključna sporočila:

- Navodila za bolnika: To kartico imejte vedno pri sebi. Vsakega zdravstvenega delavca, ki ga obiščete, obvestite, da jemljete zdravilo CAMZYOS.
- Zdravilo CAMZYOS je indicirano za zdravljenje simptomatske obstruktivne hipertrofične kardiomiopatije. Za več informacij glejte Vodnik za bolnike in navodilo za uporabo ali se obrnite na <vstavite lokalni kontakt podjetja BMS>.

Varnostne informacije za bolnice v rodni dobi (ki morajo biti na kartici navedene prve):

- Zdravilo CAMZYOS lahko škoduje nerojenemu otroku, če se uporablja med nosečnostjo.
- Zdravila CAMZYOS ne smete uporabljati med nosečnostjo ali v rodni dobi, če ne uporabljate učinkovite metode kontracepcije.
- Če lahko zanosite, morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije ves čas zdravljenja in še 6 mesecev po zadnjem odmerku.
- Če nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom.
- Če sumite, da ste morda noseči, ali če zanosite, morate nemudoma obvestiti zdravnika, ki vam je zdravilo predpisal, ali drugega zdravnika.

Varnostne informacije za vse bolnike:

- Če se pri vas pojavijo novi simptomi srčnega popuščanja, vključno z oteženim dihanjem, bolečino v prsnem košu, utrujenostjo, hitrim utripanjem srca (palpitacijami) ali otekanjem nog, ali če se simptomi poslabšajo, nemudoma obvestite zdravnika, ki vam je zdravilo predpisal, ali drugega zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč.
- Zdravnika, ki vam je zdravilo predpisal, ali drugega zdravnika obvestite o vseh novih ali obstoječih zdravstvenih težavah.
- Zdravnika, ki vam je zdravilo predpisal, drugega zdravnika ali farmacevta obvestite, da se zdravite z zdravilom CAMZYOS, preden začnete jemati katera koli nova zdravila (vključno z zdravili na recept in zdravili brez recepta) ali prehranska dopolnila rastlinskega izvora, saj lahko nekatera od njih zvišajo količino zdravila CAMZYOS v telesu, zaradi česar je verjetneje, da se pri vas pojavijo neželeni učinki (nekateri so lahko hudi). Ne prenehajte jemati oziroma ne spremenite odmerka katerega koli zdravila ali prehranskega dopolnila rastlinskega izvora, ki ga že jemljete, brez predhodnega posvetovanja z zdravnikom ali farmacevtom, saj druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila CAMZYOS.

Izpolnite to poglavje ali prosite zdravnika, ki vam je predpisal zdravilo CAMZYOS, da ga izpolni.

Ime in priimek bolnika:

Ime in priimek zdravnika, ki je predpisal zdravilo:

Telefonska številka ordinacije:

Telefonska številka izven delovnega časa:

Ime bolnišnice (če je ustrezno):

Vodnik za bolnike vsebuje naslednja ključna sporočila:

Sporočila o toksičnosti za zarodek in plod, navedena na prvi strani, ki jo je mogoče odtrgati:

Če ste v rodni dobi, pred začetkom zdravljenja z zdravilom CAMZYOS preglejte spodnje informacije in shranite to stran za poznejšo uporabo.

- Zdravila CAMZYOS ne smete jemati med nosečnostjo ali v rodni dobi, če ne uporabljate učinkovite metode kontracepcije (za preprečevanje zanositve), saj zdravilo CAMZYOS lahko škoduje nerojenemu otroku.
- Če lahko zanosite, boste morali pred začetkom jemanja zdravila CAMZYOS opraviti test nosečnosti, katerega rezultat mora biti negativen.
- Med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila CAMZYOS morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Z zdravnikom se posvetujte o tem, katera metoda kontracepcije je najprimernejša za vas.
- Če nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom.
- Če med jemanjem zdravila CAMZYOS sumite, da ste zanosili, ali zanosite, o tem nemudoma obvestite zdravnika, ki vam je zdravilo predpisal, ali drugega zdravnika. Zdravnik, ki vam je zdravilo predpisal, ali drug zdravnik se bo z vami pogovoril o možnostih zdravljenja.

Na naslednjih straneh:

- Kartico za bolnika imejte vedno pri sebi in vsakega zdravstvenega delavca, ki ga obiščete, obvestite, da jemljete zdravilo CAMZYOS.
- Kratek opis ultrazvočnih preiskav srca in zakaj so pomembne.
- Zdravilo CAMZYOS in srčno popuščanje
 - Srčno popuščanje zaradi sistolične disfunkcije je resna bolezen, ki se včasih lahko konča s smrtjo.
 - Če se pri vas pojavijo novi simptomi srčnega popuščanja, vključno z oteženim dihanjem, bolečino v prsnem košu, utrujenostjo, hitrim utripanjem srca (palpitacijami) ali otekanjem nog, ali če se simptomi poslabšajo, nemudoma obvestite zdravnika, ki vam je zdravilo predpisal, ali drugega zdravnika oziroma poiščite zdravniško pomoč.
 - Zdravnika, ki vam je zdravilo predpisal, ali drugega zdravnika obvestite o vseh novih ali obstoječih zdravstvenih težavah, ki se vam pojavijo pred in med zdravljenjem z zdravilom CAMZYOS.
- Zdravilo CAMZYOS in medsebojno delovanje z drugimi zdravili
 - Nekatera zdravila, vključno z zdravili brez recepta in nekaterimi prehranskimi dopolnili rastlinskega izvora, lahko vplivajo na količino zdravila CAMZYOS v telesu, zaradi česar je verjetneje, da se pri vas pojavijo neželeni učinki (nekateri so lahko hudi).
 - Zdravnika, ki vam je predpisal zdravilo, drugega zdravnika ali farmacevta obvestite o vseh zdravilih na recept, zdravilih brez recepta in prehranskih dopolnilih rastlinskega izvora, ki jih jemljete, tudi če jih ne jemljete vsak dan.
 - Ne začnite jemati, ne prenehajte jemati ali ne spremenite odmerka katerega koli zdravila ali prehranskega dopolnila rastlinskega izvora brez posvetovanja z zdravnikom, ki vam je zdravilo predpisal, drugim zdravnikom ali farmacevtom.

- Nekaj primerov zdravil/drugih izdelkov, ki lahko vplivajo na količino zdravila CAMZYOS v telesu, je prikazanih v preglednici 1. Upoštevajte, da so ti primeri samo smernice in ne vključujejo celotnega seznama vseh možnih zdravil, ki lahko sodijo v to kategorijo. Občasna uporaba zdravil/drugih izdelkov, ki lahko vplivajo na ravni zdravila CAMZYOS v telesu, vključno z zdravili na recept, zdravili brez recepta, prehranskimi dopolnili rastlinskega izvora in grenivkinim sokom, ni priporočljiva. Zdravila/drugi izdelki, navedeni v preglednici 1 „Primeri zdravil/drugih izdelkov, ki lahko vplivajo na zdravilo CAMZYOS“:
 - omeprazol, esomeprazol
 - verapamil, diltiazem
 - klaritromicin, rifampicin
 - flukonazol, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
 - fluoksetin, fluvoksamin
 - ritonavir, kobicistat
 - grenivkin sok
- Kdaj moram poiskati zdravniško pomoč
 - Vsakega zdravstvenega delavca, ki ga obiščete, obvestite o vseh neželenih učinkih, ki se pojavijo med jemanjem zdravila CAMZYOS, tudi če niso omenjeni v Vodniku za bolnike.
 - Če se pri vas pojavijo novi simptomi srčnega popuščanja, vključno z oteženim dihanjem, bolečino v prsnem košu, utrujenostjo, hitrim utripanjem srca (palpitacijami) ali otekanjem nog, ali če se simptomi poslabšajo, nemudoma obvestite zdravnika, ki vam je zdravilo predpisal, drugega zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

CAMZYOS 2,5 mg trde kapsule
mavacamten

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 2,5 mg mavakamtena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trde kapsule

14 trdih kapsul
28 trdih kapsul
98 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Uporabite eno kapsulo za predpisani odmerek.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1716/001 (pakiranje po 14 trdih kapsul)
EU/1/23/1716/002 (pakiranje po 28 trdih kapsul)
EU/1/23/1716/009 (pakiranje po 98 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CAMZYOS 2,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

CAMZYOS 2,5 mg kapsule
mavacamten

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

CAMZYOS 5 mg trde kapsule
mavacamten

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg mavakamtena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trde kapsule

14 trdih kapsul
28 trdih kapsul
98 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Uporabite eno kapsulo za predpisani odmerek.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1716/003 (pakiranje po 14 trdih kapsul)
EU/1/23/1716/004 (pakiranje po 28 trdih kapsul)
EU/1/23/1716/010 (pakiranje po 98 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CAMZYOS 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

CAMZYOS 5 mg kapsule
mavacamten

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

CAMZYOS 10 mg trde kapsule
mavacamten

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg mavakamtena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trde kapsule

14 trdih kapsul
28 trdih kapsul
98 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Uporabite eno kapsulo za predpisani odmerek.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1716/005 (pakiranje po 14 trdih kapsul)
EU/1/23/1716/006 (pakiranje po 28 trdih kapsul)
EU/1/23/1716/011 (pakiranje po 98 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CAMZYOS 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

CAMZYOS 10 mg kapsule
mavacamten

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

CAMZYOS 15 mg trde kapsule
mavacamten

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 15 mg mavakamtena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trde kapsule

14 trdih kapsul
28 trdih kapsul
98 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Uporabite eno kapsulo za predpisani odmerek.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1716/007 (pakiranje po 14 trdih kapsul)
EU/1/23/1716/008 (pakiranje po 28 trdih kapsul)
EU/1/23/1716/012 (pakiranje po 98 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CAMZYOS 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

CAMZYOS 15 mg kapsule
mavacamten

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

CAMZYOS 2,5 mg trde kapsule
CAMZYOS 5 mg trde kapsule
CAMZYOS 10 mg trde kapsule
CAMZYOS 15 mg trde kapsule
mavakamten (mavacamten)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil Kartico za bolnika in Vodnik za bolnike. Natančno ga preberite in upoštevajte navodila v njem.
- Kartico za bolnika pokažite zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri ob vsakem obisku oziroma vedno, ko obiščete bolnišnico.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CAMZYOS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CAMZYOS
3. Kako jemati zdravilo CAMZYOS
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CAMZYOS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CAMZYOS in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo CAMZYOS

Zdravilo CAMZYOS vsebuje učinkovino mavakamten. Mavakamten je reverzibilni zaviralec srčnega miozina, kar pomeni, da spremeni delovanje mišične beljakovine miozina v mišičnih celicah srca.

Za kaj se zdravilo CAMZYOS uporablja

Zdravilo CAMZYOS se uporablja za zdravljenje odraslih z vrsto bolezni srca, ki se imenuje obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija (oHCM - obstructive hypertrophic cardiomyopathy).

O obstruktivni hipertrofični kardiomiopatiji

Hipertrofična kardiomiopatija (HCM - hypertrophic cardiomyopathy) je bolezensko stanje, pri katerem se stene leve srčne votline (prekata) krčijo močnejše kot običajno in zato postanejo debelejše. Zadebeljene stene lahko povzročijo zaporo (zamašitev) pretoka krvi iz srca, prav tako pa lahko povzročijo otrplost srca. Ta zapora ob vsakem srčnem utripu oteži pretok krvi v srce ter iz njega in po telesu; to bolezensko stanje se imenuje obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija (oHCM). Simptomi oHCM so naslednji: bolečina v prsnem košu in oteženo dihanje (zlasti med telesnim naporom), utrujenost, nenormalni srčni ritmi, omotica, občutek padanja v nezavest, omedlevica (sinkopa) ter otekanje gležnjev, stopal, nog, trebuha in/ali vratnih ven.

Kako zdravilo CAMZYOS deluje

Zdravilo CAMZYOS deluje tako, da zmanjšuje prekomerno krčenje srca in zaporo krvnega pretoka v telo. Na ta način lahko izboljša simptome in sposobnost telesne aktivnosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CAMZYOS

Ne jemljite zdravila CAMZYOS, če:

- ste alergični na mavakamten ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- ste noseči ali ženska v rodni dobi in ne uporabljate učinkovite kontracepcije;
- če jemljete zdravila, ki lahko zvišajo raven zdravila CAMZYOS v krvi, na primer:
 - peroralna zdravila za zdravljenje glivičnih okužb, na primer itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol,
 - nekatera zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb, na primer antibiotik klaritromicin,
 - nekatera zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV, na primer kobicistat, ritonavir,
 - nekatera zdravila za zdravljenje raka, na primer ceritinib, idelalizib, tukatinib.

Posvetujte se z zdravnikom, ali zaradi zdravila, ki ga jemljete, ne smete jemati mavakamtena. Glejte poglavje „Druga zdravila in zdravilo CAMZYOS“.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Rutinske preiskave

Pred prvim odmerkom in redno med zdravljenjem z zdravilom CAMZYOS bo zdravnik z ultrazvočno preiskavo srca (ultrazvočno slikovno preiskavo srca) ocenil, kako dobro vam deluje srce (srčna funkcija). Zdravnik mora preverjati učinke zdravila CAMZYOS na srce, zato je zelo pomembno, da se udeležite vseh teh ultrazvočnih preiskav srca. Terapevtski odmerek bo morda treba prilagoditi, da se izboljša odziv ali zmanjša neželene učinke.

Če ste ženska, ki lahko zanosi, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom CAMZYOS pri vas morda opravil test nosečnosti.

Zdravnik bo morda opravil preiskavo, s katero bo preveril, kako se to zdravilo razgrajuje (presnavlja) v telesu, saj je to pomembno za zdravljenje z zdravilom CAMZYOS (glejte poglavje 3).

Z zdravnikom ali farmacevtom se takoj posvetujte:

- **če se med zdravljenjem z zdravilom CAMZYOS pri vas pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:**
 - oteženo dihanje ali poslabšanje oteženega dihanja,
 - bolečina v prsnem košu,
 - utrujenost,
 - palpitacije (močan srčni utrip, ki je lahko hiter ali nereden) ali
 - otekanje nog.

To so lahko znaki in simptomi sistolične disfunkcije, stanja, kadar srce ne more črpati dovolj močno, kar lahko ogrozi življenje in privede do srčnega popuščanja;

- **če se pri vas pojavi resna okužba ali nepravilen srčni utrip (aritmija), ker lahko to poveča tveganje za razvoj srčnega popuščanja.**

Zdravnik bo morda moral dodatno testirati srčno funkcijo in glede na vaše počutje prekiniti zdravljenje ali spremeniti odmerek.

Ženske v rodni dobi

Uporaba zdravila CAMZYOS med nosečnostjo lahko škoduje nerojenemu otroku. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom CAMZYOS vam bo zdravnik pojasnil tveganje in vas prosil, da opravite test nosečnosti, s katerim se bo prepričal, da niste noseči. Zdravnik vam bo izročil kartico, na kateri je razloženo, zakaj med jemanjem zdravila CAMZYOS ne smete zanositi. Razloženo je tudi, kako morate preprečevati nosečnost, medtem ko jemljete zdravilo CAMZYOS. Uporabljati morate učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 6 mesecev po končanem zdravljenju (glejte poglavje „Nosečnost in dojenje“).

Če med jemanjem zdravila CAMZYOS zanosite, o tem takoj obvestite zdravnika. Zdravnik bo prekinil zdravljenje (glejte „Če ste prenehali jemati zdravilo CAMZYOS“ v poglavju 3).

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom (starim pod 18 let), ker učinkovitost in varnost zdravila CAMZYOS nista bili raziskani pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo CAMZYOS

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno zato, ker lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila CAMZYOS.

Nekatera zdravila lahko zvišajo količino zdravila CAMZYOS v telesu, zaradi česar je verjetneje, da se pri vas pojavijo neželeni učinki, ki so lahko hudi. Druga zdravila lahko znižajo količino zdravila CAMZYOS v telesu, s čimer se lahko zmanjšajo koristni učinki tega zdravila.

Še posebej je pomembno, da se pred začetkom jemanja zdravila CAMZYOS posvetujete z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali spremenili odmerek katerega koli od naslednjih zdravil:

- nekatera zdravila za zmanjšanje količine kisline, ki jo proizvede želodec (cimetidin, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol);
- antibiotiki za bakterijske okužbe (na primer klaritromicin, eritromicin);
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (na primer itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, posakonazol in vorikonazol);
- zdravila za zdravljenje depresije (na primer fluoksetin, fluvoksamin, citalopram);
- zdravila za okužbe z virusom HIV (na primer ritonavir, kobicistat, efavirenz);
- rifampicin (antibiotik za bakterijske okužbe, kot je tuberkuloza);
- apalutamid, enzalutamid, mitotan, ceritinib, idelalizib, ribociklib, tukatinib (zdravila za zdravljenje nekaterih vrst raka);
- zdravila za krče (napade) ali epilepsijo (na primer karbamazepin in fenitoin, fenobarbital, primidon);
- šentjanževka (zdravilo rastlinskega izvora za depresijo);
- zdravila z učinkom na srce (na primer antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci kalcijevih kanalčkov, npr. verapamil in diltiazem);
- zdravila, ki srce naredijo odpornejše na nenormalno aktivnost (na primer zaviralci natrijevih kanalčkov, npr. dizopiramid);
- tiklopidin (zdravilo za preprečevanje srčnega infarkta in možganske kapi);
- letermovir (zdravilo za zdravljenje okužb s citomegalovirusom);
- noretindron (zdravilo za zdravljenje različnih menstrualnih težav);
- prednizon (steroid).

Če jemljete ali ste jemali katerega koli od teh zdravil ali spremenili njihov odmerek, vas bo zdravnik moral natančno spremljati, morda prilagoditi odmerek zdravila CAMZYOS ali razmisliti o uporabi drugih načinov zdravljenja.

Če niste prepričani, ali jemljete katero od zgoraj navedenih zdravil, se pred začetkom jemanja zdravila CAMZYOS posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Preden prenehate jemati zdravilo ali spremenite njegov odmerek ali preden začnete jemati novo zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nobenega od zgoraj navedenih zdravil ne jemljite priložnostno ali občasno (neredno), ker lahko to spremeni količino zdravila CAMZYOS v telesu.

Zdravilo CAMZYOS s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom CAMZYOS morate biti previdni pri pitju grenivkinega soka, ker lahko vpliva na količino zdravila CAMZYOS v telesu.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravila CAMZYOS ne smete jemati med nosečnostjo, 6 mesecev pred zanositvijo, ali če ste ženska, ki lahko zanosi, in ne uporabljate učinkovite kontracepcije. Zdravilo CAMZYOS lahko škoduje nerojenemu otroku. Če ste ženska v rodni dobi, vas bo zdravnik seznanil s tem tveganjem in bo pred začetkom zdravljenja ter redno med zdravljenjem preverjal, ali ste noseči. Zdravnik vam bo izročil kartico, na kateri je razloženo, zakaj med jemanjem zdravila CAMZYOS ne smete zanositi. Če med jemanjem zdravila CAMZYOS zanosite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, o tem takoj obvestite zdravnika.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo CAMZYOS prehaja v materino mleko. Med jemanjem zdravila CAMZYOS ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Mavakamten ima lahko majhen vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če ste med jemanjem tega zdravila omotični, ne vozite vozil, ne kolesarite in ne upravljajte kakršnih koli orodij ali strojev.

Zdravilo CAMZYOS vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo CAMZYOS

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Koliko zdravila vzeti

Priporočeni začetni odmerek je 2,5 mg ali 5 mg peroralno (pogoltnite) enkrat na dan. Zdravnik bo morda opravil preiskavo, s katero bo preveril, kako se to zdravilo razgrajuje (presnavlja) v telesu. Izvid te preiskave bo morda pomemben za določitev odmerka zdravila CAMZYOS. Če imate težave z jetri, vam zdravnik prav tako lahko predpiše manjši začetni odmerek.

Medtem ko boste jemali zdravilo CAMZYOS, bo zdravnik z ultrazvočnimi preiskavami srca spremljal delovanje srca in na podlagi rezultatov teh preiskav morda spremenil odmerek (ga povečal, zmanjšal ali začasno prekinil).

Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila CAMZYOS morate jemati.

Zdravnik vam bo predpisal enkratni dnevni odmerek 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ali 15 mg. Največji enkratni odmerek je 15 mg enkrat na dan. Vsak dan lahko vzamete samo eno kapsulo v odmerku, ki vam ga je predpisal zdravnik, da zagotovite prejem prave količine zdravila CAMZYOS.

Zdravilo CAMZYOS morate jemati tako, kot vam ga je predpisal zdravnik.

Prvi ultrazvok srca bo opravljen pred začetkom zdravljenja in nato zopet na kontrolnih pregledih v 4., 8. in 12. tednu za oceno vašega odziva na zdravilo CAMZYOS. Rutinska ultrazvočna preiskava srca bo nato opravljena vsakih 12 tednov. Če zdravnik v katerem koli trenutku spremeni odmerek zdravila CAMZYOS, bo za zagotovitev, da prejimate koristen odmerek, 4 tedne po spremembi opravil ultrazvočno preiskavo srca.

Jemanje tega zdravila

- Kapsulo vsak dan ob približno istem času zaužijte celo skupaj s kozarcem vode.
- Zdravilo lahko vzamete skupaj s hrano ali med obroki.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila CAMZYOS, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali pojdite takoj v bolnišnico, če ste vzeli odmerek, ki je 3–5-krat večji od priporočenega odmerka. Če je možno, vzemite s seboj pakiranje zdravila in to navodilo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo CAMZYOS

Če ste odmerek zdravila CAMZYOS pozabili vzeti ob običajnem času, ga vzemite še isti dan, takoj ko se spomnite, naslednji odmerek pa vzemite naslednji dan ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo kapsulo.

Če ste prenehali jemati zdravilo CAMZYOS

Ne prenehajte jemati zdravila CAMZYOS, če vam tega ni naročil zdravnik. Če želite prenehati z jemanjem zdravila CAMZYOS, obvestite zdravnika, da se z njim posvetujete o najprimernejšem načinu za to.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če se med zdravljenjem z zdravilom CAMZYOS pojavi kateri od naslednjih simptomov:

- oteženo dihanje ali poslabšanje oteženega dihanja, bolečina v prsnem košu, utrujenost, palpitacije (močan srčni utrip, ki je lahko hiter ali nereden) ali otekanje nog. To so lahko znaki in simptomi sistolične disfunkcije (stanja, kadar srce ne more črpati dovolj močno), ki lahko privede do srčnega popuščanja, in je življenje ogrožajoča. (*Pogost neželeni učinek*)

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- omotica
- oteženo dihanje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- omedlevica

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CAMZYOS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CAMZYOS

- Učinkovina(-i/-e) je mavakamten. Ena trda kapsula vsebuje 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ali 15 mg mavakamtena.
- Druge sestavine zdravila so:
 - vsebina kapsule: hidratirani koloidni silicijev dioksid, manitol (E421), hipromeloza (E464), premreženi natrijev karmelozat (E468, glejte poglavje 2 „Zdravilo CAMZYOS vsebuje natrij“), magnezijev stearat
 - ovojnica kapsule:
 - CAMZYOS 2,5 mg trde kapsule*
želatina, titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172)
 - CAMZYOS 5 mg trde kapsule*
želatina, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172)
 - CAMZYOS 10 mg trde kapsule*
želatina, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172)
 - CAMZYOS 15 mg trde kapsule*
želatina, titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172)
 - tiskarsko črnilo: črni železov oksid (E172), šelak (E904), propilenglikol (E1520), koncentrirana raztopina amoniaka (E527), kalijev hidroksid (E525).

Izgled zdravila CAMZYOS in vsebina pakiranja

- Trde kapsule (kapsule) zdravila CAMZYOS 2,5 mg, dolge približno 18,0 mm, imajo neprozoren pokrovček svetlo vijolične barve s črno natisnjeno oznako „2.5 mg“ in neprozorno telo kapsule bele barve s črno natisnjeno oznako „Mava“.
- Trde kapsule (kapsule) zdravila CAMZYOS 5 mg, dolge približno 18,0 mm, imajo neprozoren pokrovček rumene barve s črno natisnjeno oznako „5 mg“ in neprozorno telo kapsule bele barve s črno natisnjeno oznako „Mava“.
- Trde kapsule (kapsule) zdravila CAMZYOS 10 mg, dolge približno 18,0 mm, imajo neprozoren pokrovček rožnate barve s črno natisnjeno oznako „10 mg“ in neprozorno telo kapsule bele barve s črno natisnjeno oznako „Mava“.
- Trde kapsule (kapsule) zdravila CAMZYOS 15 mg, dolge približno 18,0 mm, imajo neprozoren pokrovček sive barve s črno natisnjeno oznako „15 mg“ in neprozorno telo kapsule bele barve s črno natisnjeno oznako „Mava“.

Trde kapsule so pakirane v pretisnih oмотih iz aluminijaste folije, ki vsebujejo 14 trdih kapsul.

Eno pakiranje vsebuje 14, 28 ali 98 trdih kapsul. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.