ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAMZYOS 2,5 mg kapsułki twarde
CAMZYOS 5 mg kapsułki twarde
CAMZYOS 10 mg kapsułki twarde
CAMZYOS 15 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

CAMZYOS 2,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 2,5 mg mawakamtenu (*Mavacamtenum*).

CAMZYOS 5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg mawakamtenu (*Mavacamtenum*).

CAMZYOS 10 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg mawakamtenu (*Mavacamtenum*).

CAMZYOS 15 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg mawakamtenu (*Mavacamtenum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

CAMZYOS 2,5 mg kapsułki twarde

Jasnofioletowe, nieprzezroczyste wieczko z nadrukiem „2.5 mg” w kolorze czarnym oraz biały, nieprzezroczysty korpus z nadrukiem „Mava” w kolorze czarnym, oba w kierunku promieniowym. Rozmiar kapsułki: długość około 18,0 mm.

CAMZYOS 5 mg kapsułki twarde

Żółte, nieprzezroczyste wieczko z nadrukiem „5 mg” w kolorze czarnym oraz biały, nieprzezroczysty korpus z nadrukiem „Mava” w kolorze czarnym, oba w kierunku promieniowym. Rozmiar kapsułki: długość około 18,0 mm.

CAMZYOS 10 mg kapsułki twarde

Różowe, nieprzezroczyste wieczko z nadrukiem „10 mg” w kolorze czarnym oraz biały, nieprzezroczysty korpus z nadrukiem „Mava” w kolorze czarnym, oba w kierunku promieniowym. Rozmiar kapsułki: długość około 18,0 mm.

CAMZYOS 15 mg kapsułki twarde

Szare, nieprzezroczyste wieczko z nadrukiem „15 mg” w kolorze czarnym oraz biały, nieprzezroczysty korpus z nadrukiem „Mava” w kolorze czarnym, oba w kierunku promieniowym. Rozmiar kapsułki: długość około 18,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CAMZYOS jest wskazany do leczenia objawowej (klasa II–III według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego, NYHA) kardiomiopatii przerostowej zawężającej (ang. *obstructive hypertrophic cardiomyopathy*, oHCM) u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z kardiomiopatią.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić frakcję wyrzutową lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) pacjenta metodą echokardiografii (patrz punkt 4.4). Jeśli LVEF wynosi < 55%, nie należy rozpoczynać leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Należy wykonać genotypowanie pacjentów pod kątem cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) w celu ustalenia odpowiedniej dawki mawakamtenu. U pacjentów z fenotypem wskazującym na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19 (ang. *poor metaboliser*, PM) może wystąpić (maksymalnie trzykrotny) wzrost ekspozycji na mawakamten mogący skutkować zwiększonym ryzykiem wystąpienia dysfunkcji skurczowej w porównaniu z osobami z prawidłową szybkością metabolizmu (patrz punkty 4.4 i 5.2). W razie rozpoczęcia leczenia przed ustaleniem fenotypu CYP2C19 do momentu określenia fenotypu CYP2C19 pacjenci powinni przestrzegać instrukcji dotyczących dawkowania obowiązujących w przypadku osób z wolnym metabolizmem (patrz Rycina 1. i 3. oraz Tabela 1.).

Dawkowanie

Zakres dawek wynosi od 2,5 mg do 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg albo 15 mg).

Fenotyp wskazujący na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19
Zalecana dawka początkowa to 2,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Dawka maksymalna to 5 mg raz na dobę. Po upływie 4 i 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia należy zbadać pacjenta, wykonując ocenę gradientu ciśnień w drodze odpływu lewej komory (ang. *left ventricular outflow tract*, LVOT) metodą próby Valsalvy w celu sprawdzenia, czy występuje u niego wczesna odpowiedź kliniczna (patrz Rycina 1.).

Fenotyp wskazujący na umiarkowany, prawidłowy, szybki i bardzo szybki metabolizm przy udziale CYP2C19
Zalecana dawka początkowa to 5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Dawka maksymalna to 15 mg raz na dobę. Po upływie 4 i 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia należy zbadać pacjenta, wykonując ocenę gradientu LVOT metodą próby Valsalvy w celu sprawdzenia, czy występuje u niego wczesna odpowiedź kliniczna (patrz Rycina 2.).

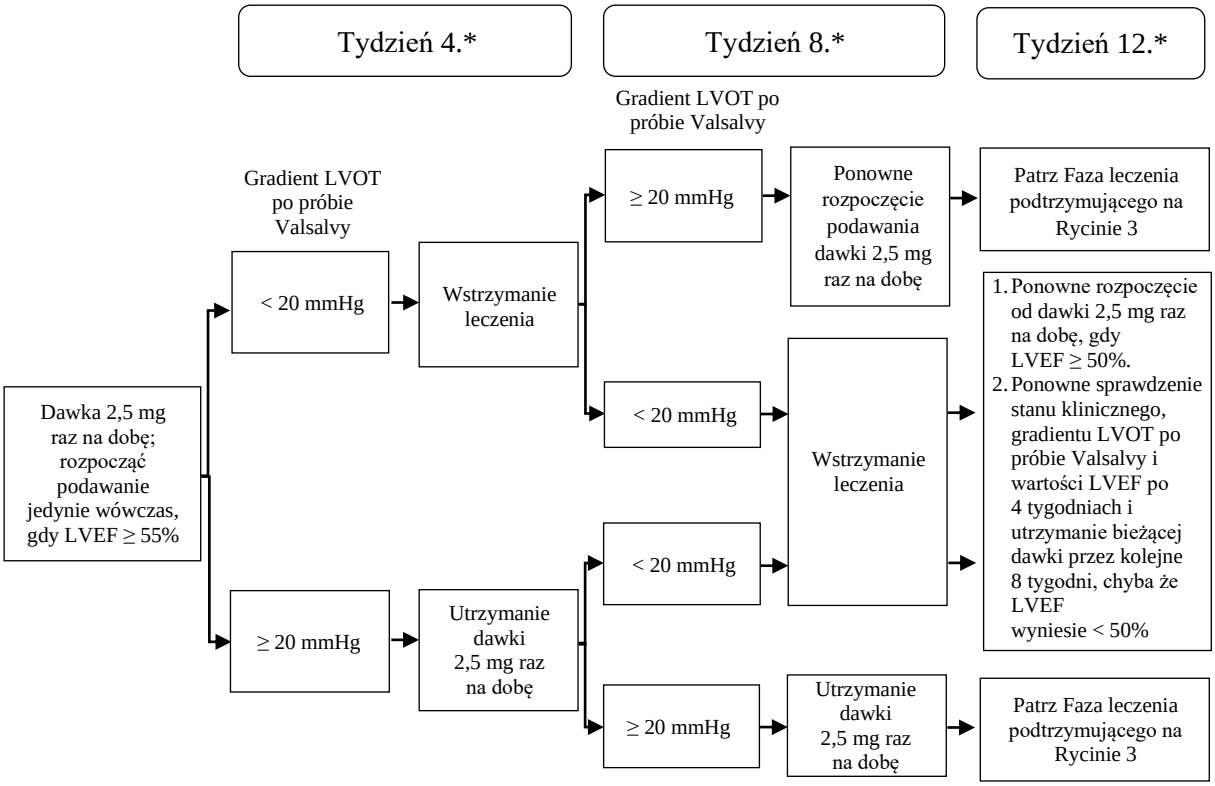
Po osiągnięciu indywidualnej dawki podtrzymującej pacjentów z wartością LVEF≥ 55% należy poddawać ocenie co 6 miesięcy. Pacjentów z wartością LVEF 50 – 55%, niezależnie od gradientu

LVOT w próbie Valsalvy, należy poddawać ocenie co 3 miesiące (patrz Rycina 3.). Jeśli podczas którejkolwiek wizyty wartość LVEF u pacjenta wyniesie < 50%, leczenie należy przerwać na 4 tygodnie oraz dopóki LVEF nie osiągnie wartości ≥ 50% (patrz Rycina 4.).

U pacjentów, u których występują choroby współistniejące, takie jak poważne zakażenie lub arytmia (w tym migotanie przedsionków lub inna niekontrolowana tachyarytmia), które mogą upośledzać czynność skurczową, zaleca się ocenę LVEF, przy czym nie zaleca się zwiększania dawki do czasu ustąpienia choroby współistniejącej (patrz punkt 4.4).

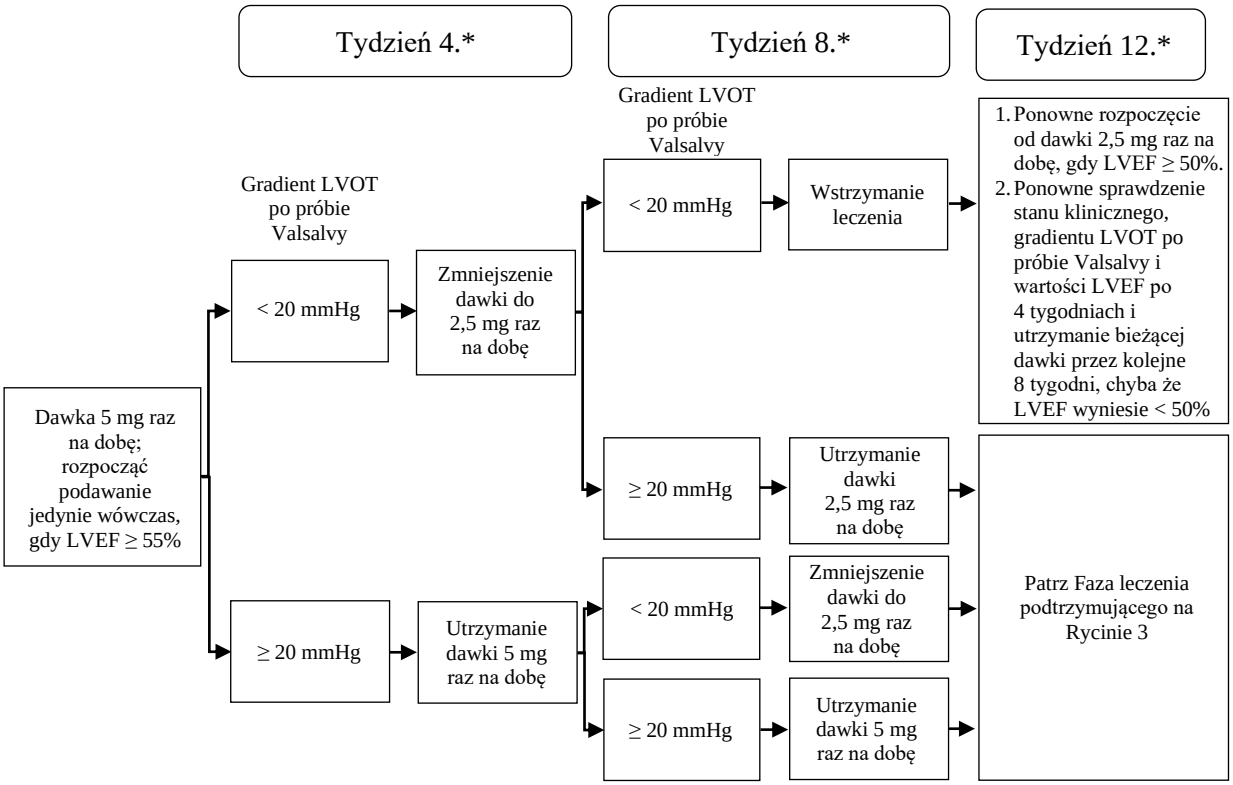
Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi (np. brak poprawy w zakresie objawów, jakości życia, wydolności wysiłkowej, gradientu LVOT) po 4–6 miesiącach przyjmowania maksymalnej tolerowanej dawki.

Rycina 1.: Rozpoczęcie leczenia w przypadku fenotypu wskazującego na wolny metabolizm CYP2C19



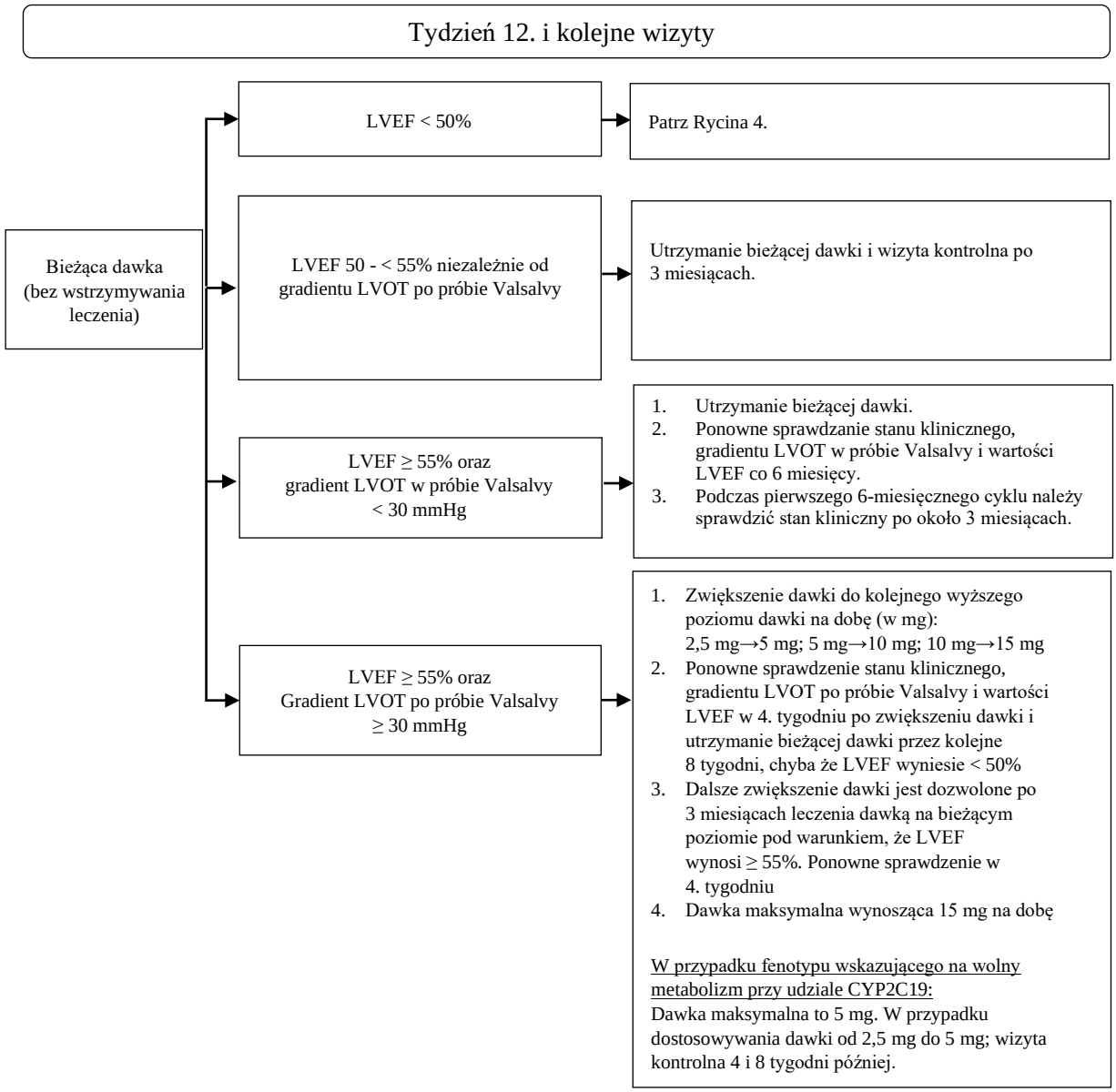
* Przerwać leczenie, gdy LVEF wynosi < 50% podczas dowolnej wizyty lekarskiej; ponownie rozpocząć leczenie po 4 tygodniach, jeśli LVEF wynosi ≥ 50% (patrz Rycina 4.).
LVEF = frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); LVOT = droga odpływu lewej komory (ang. *left ventricular outflow tract*)

Rycina 2.: Rozpoczęcie leczenia w przypadku fenotypu wskazującego na umiarkowany, prawidłowy, szybki i bardzo szybki metabolizm przy udziale CYP2C19



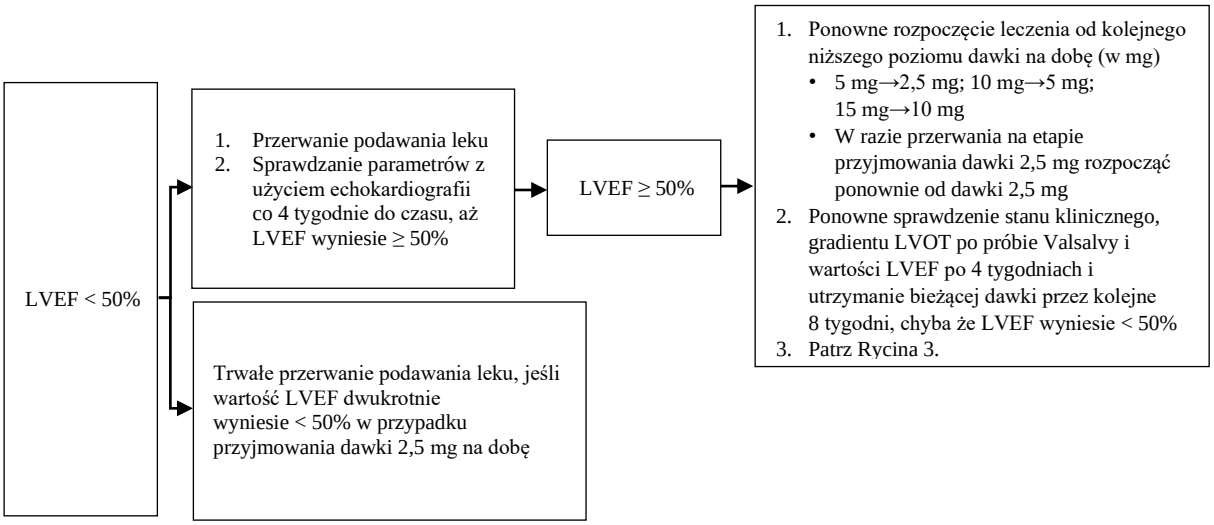
* Przerwać leczenie, gdy LVEF wynosi < 50% podczas dowolnej wizyty lekarskiej; ponownie rozpocząć leczenie po 4 tygodniach, jeśli LVEF wynosi ≥ 50% (patrz Rycina 4.).
LVEF = frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); LVOT = droga odpływu lewej komory (ang. *left ventricular outflow tract*)

Rycina 3.: Faza leczenia podtrzymującego



LVEF = frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); LVOT = droga odpływu lewej komory (ang. *left ventricular outflow tract*)

Rycina 4.: Przerwanie podawania leku podczas którejkolwiek wizyty w ośrodku, jeśli wartość LVEF wyniesie < 50%



LVEF = frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); LVOT = droga odpływu lewej komory (ang. *left ventricular outflow tract*)

Modyfikacja dawki podczas jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych
W przypadku jednoczesnego leczenia inhibitorami i induktorami CYP2C19 lub CYP3A4 należy wykonać czynności przedstawione w Tabeli 1 (patrz też punkt 4.5).

Tabela 1.: Modyfikacja dawki mawakamtenu podczas jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych

Jednocześnie przyjmowany produkt leczniczy	**Fenotyp wskazujący na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19***	**Fenotyp wskazujący na umiarkowany, prawidłowy, szybki i bardzo szybki metabolizm przy udziale CYP2C19**
Inhibitory		
Jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP2C19 i silnego inhibitora CYP3A4	Przeciwwskazany (patrz punkt 4.3)	Przeciwwskazany (patrz punkt 4.3)
Silny inhibitor CYP2C19	Brak dostosowania dawki (patrz punkt 4.5). **Jeśli fenotyp CYP2C19 nie został jeszcze ustalony:** Dostosowanie dawki początkowej 2,5 mg nie jest konieczne. Zmniejszyć dawkę z 5 mg do 2,5 mg lub wstrzymać podawanie leku w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg (patrz punkt 4.5).	Rozpoczęcie podawania mawakamtenu w dawce 2,5 mg. Zmniejszyć dawkę z 15 mg do 5 mg oraz z 10 mg lub 5 mg do 2,5 mg lub wstrzymać podawanie leku w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg (patrz punkt 4.5).
Silny inhibitor CYP3A4	Przeciwwskazany (patrz punkt 4.3)	Brak dostosowania dawki (patrz punkt 4.5).

Jednocześnie przyjmowany produkt leczniczy	**Fenotyp wskazujący na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19***	**Fenotyp wskazujący na umiarkowany, prawidłowy, szybki i bardzo szybki metabolizm przy udziale CYP2C19**
Umiarkowany inhibitor CYP2C19	Brak dostosowania dawki. **Jeśli fenotyp CYP2C19 nie został jeszcze ustalony:** Dostosowanie dawki początkowej 2,5 mg nie jest konieczne. Zmniejszyć dawkę z 5 mg do 2,5 mg lub wstrzymać podawanie leku w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg (patrz punkt 4.5).	Dostosowanie dawki początkowej 5 mg nie jest konieczne. Zmniejszyć dawkę o jeden poziom lub wstrzymać podawanie leku w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg (patrz punkt 4.5).
Umiarkowany lub słaby inhibitor CYP3A4	Dostosowanie dawki początkowej 2,5 mg nie jest konieczne. Jeśli pacjenci przyjmują mawakamten w dawce 5 mg, zmniejszyć dawkę do 2,5 mg (patrz punkt 4.5).	Brak dostosowania dawki (patrz punkt 4.5).
Induktory		
Zaprzestanie podawania lub zmniejszenie dawki silnego induktora CYP2C19 i silnego induktora CYP3A4	Zmniejszyć dawkę z 5 mg do 2,5 mg lub wstrzymać podawanie leku w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg (patrz punkt 4.5).	Zmniejszyć dawkę o jeden poziom w przypadku przyjmowania dawki 5 mg bądź większej przy zaprzestaniu podawania lub zmniejszaniu dawki silnych induktorów przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu (patrz punkt 4.5). Brak dostosowania dawki w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg.
Zaprzestanie podawania lub zmniejszenie dawki umiarkowanego lub słabego induktora CYP3A4	Zmniejszyć dawkę mawakamtenu do 2,5 mg lub wstrzymać jego podawanie w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg (patrz punkt 4.5).	Brak dostosowania dawki (patrz punkt 4.5).

* Dotyczy również pacjentów, u których nie ustalono jeszcze fenotypu CYP2C19.

Dawki pominięte lub przyjęte z opóźnieniem
W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją jak najszybciej, a następną zaplanowaną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy przyjmować dwóch dawek tego samego dnia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest wymagane dostosowanie dawki do dawki standardowej ani stosowanie schematu zwiększania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest wymagane dostosowanie dawki do dawki standardowej ani stosowanie schematu zwiększania dawki u pacjentów z łagodnymi (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] 60–89 ml/min/1,73 m^2) lub umiarkowanymi (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m^2) zaburzeniami czynności nerek. Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawki w przypadku pacjentów z ciężkimi (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie badano mawakamtenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Dawka początkowa mawakamtenu powinna wynosić 2,5 mg u wszystkich pacjentów z łagodnymi (klasa A wg skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B wg skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby ze względu na prawdopodobieństwo wzrostu ekspozycji na mawakamten (patrz punkt 5.2). Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawki w przypadku pacjentów z ciężkimi

zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha), ponieważ nie badano mawakamtenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mawakamtenu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.
Mawakamtenu nie należy stosować u dzieci w wieku do 12 lat ze względu na potencjalne zagrożenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Lek należy przyjmować raz na dobę z posiłkiem lub bez posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Kapsułkę należy połykać w całości, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża i kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 pacjentów ze stwierdzonym fenotypem wskazującym na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19 oraz nieustalonym fenotypem CYP2C19 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne leczenie silnym inhibitorem CYP2C19 i silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dysfunkcja skurczowa zdefiniowana jako objawowa LVEF < 50%

Mawakamten zmniejsza LVEF i może spowodować niewydolność serca wywołaną dysfunkcją skurczową, definiowaną jako objawowa LVEF < 50%. Pacjenci z poważną chorobą współistniejącą, taką jak zakażenie lub arytmia (w tym migotanie przedsionków lub inna niekontrolowana tachyarytmia) bądź poddawani poważnemu zabiegowi kardiochirurgicznemu mogą być narażeni na większe ryzyko dysfunkcji skurczowej i progresji do niewydolności serca (patrz punkt 4.8). Nowa lub nasilająca się duszność, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, kołatanie serca, obrzęk nóg lub podwyższone stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) mogą być objawami przedmiotowymi i podmiotowymi dysfunkcji skurczowej i powinny skłaniać do oceny czynności serca. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić wartość LVEF, a następnie dokładnie ją monitorować. Może być konieczne przerwanie leczenia w celu utrzymania LVEF ≥ 50% (patrz punkt 4.2).

Ryzyko niewydolności serca lub utrata odpowiedzi na mawakamten z powodu interakcji

Mawakamten jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2C19 i w mniejszym stopniu przez cytochrom CYP3A4, a u osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19 w większości przez cytochrom CYP3A4, co może prowadzić do następujących interakcji (patrz punkt 4.5):
- Rozpoczęcie podawania lub zwiększenie dawki silnego bądź umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub jakiegokolwiek inhibitora CYP2C19 może zwiększać ryzyko niewydolności serca z powodu dysfunkcji skurczowej.
- Zaprzestanie podawania lub zmniejszenie dawki jakiegokolwiek inhibitora CYP3A4 lub CYP2C19 może prowadzić do utraty odpowiedzi na leczenie mawakamtenem.

- Rozpoczęcie podawania silnego induktora CYP3A4 lub silnego induktora CYP2C19 może prowadzić do utraty odpowiedzi na leczenie mawakamtenem.
- Zaprzestanie podawania silnego induktora CYP3A4 lub silnego induktora CYP2C19 może zwiększać ryzyko niewydolności serca z powodu dysfunkcji skurczowej.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia mawakamtenem należy wziąć pod uwagę potencjalne interakcje, z uwzględnieniem przyjmowania produktów leczniczych wydawanych bez recepty (takich jak omeprazol czy ezomeprazol).

- Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 pacjentów ze stwierdzonym fenotypem wskazującym na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19 oraz nieustalonym fenotypem CYP2C19 (patrz punkt 4.3).
- Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie silnym inhibitorem CYP2C19 i silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.3).
- Dostosowanie dawki mawakamtenu i (lub) ścisłe monitorowanie może być konieczne u pacjentów rozpoczynających lub przerywających leczenie bądź zmieniających dawkę jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych stanowiących inhibitory albo induktory CYP2C19 lub CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5). Nie zaleca się nieregularnego podawania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z lekami o ujemnym działaniu inotropowym

Nie ustalono bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania mawakamtenu z dyzopiramidem lub stosowania mawakamtenu u pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki w skojarzeniu z werapamilem lub diltiazemem. W związku z tym pacjentów stosujących jednocześnie te produkty lecznicze należy ściśle monitorować (patrz punkt 4.5).

Toksyczność dla zarodka i płodu

Na podstawie badań na zwierzętach przypuszcza się, że mawakamten podawany kobiecie w ciąży może wykazywać działanie toksyczne dla zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Ze względu na ryzyko dla płodu produkt leczniczy CAMZYOS jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o tym ryzyku dla płodu, mieć ujemny wynik testu ciążowego i stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

W przypadku rozpoczęcia leczenia nowym lekiem o ujemnym działaniu inotropowym lub zwiększenia dawki leku o ujemnym działaniu inotropowym u pacjenta otrzymującego mawakamten należy zapewnić ścisły nadzór lekarski z monitorowaniem LVEF do czasu osiągnięcia stałej dawki i odpowiedzi klinicznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na mawakamten
U osób z umiarkowanym, prawidłowym, szybkim i bardzo szybkim metabolizmem przy udziale CYP2C19 mawakamten jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2C19 i w mniejszym stopniu przez cytochrom CYP3A4. U osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19 jest on metabolizowany w większości przez cytochrom CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Inhibitory/induktory

CYP2C19 oraz inhibitory/induktory CYP3A4 mogą w związku z tym wpływać na klirens mawakamtenu i zwiększać/zmniejszać stężenie mawakamtenu w osoczu, co zależy od fenotypu CYP2C19.
Do wszystkich badań klinicznych dotyczących interakcji pomiędzy lekami włączano głównie osoby z prawidłową szybkością metabolizmu przy udziale CYP2C19, a do oceny interakcji pomiędzy lekami nie włączano osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19, w związku z czym nie ma całkowitej pewności co do wpływu jednoczesnego podawania inhibitorów CYP2C19 i CYP3A4 z mawakamtenem u osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19.
Zalecenia dotyczące zmiany dawki i (lub) dodatkowego monitorowania pacjentów rozpoczynających lub przerywających leczenie bądź zmieniających dawkę jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych stanowiących inhibitory CYP2C19 lub CYP3A4 albo induktory CYP2C19 lub CYP3A4 przedstawiono w Tabeli 2.

Silne inhibitory CYP2C19 i silne inhibitory CYP3A4
Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie mawakamtenu w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP2C19 i silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.3).

Inhibitory CYP2C19
Nie badano wpływu umiarkowanego i silnego inhibitora CYP2C19 na farmakokinetykę mawakamtenu w badaniu interakcji pomiędzy lekami. Wpływ silnego inhibitora CYP2C19 (np. tyklopidyny) będzie podobny do wpływu u osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19 (patrz Tabela 1.).
Jednoczesne stosowanie mawakamtenu ze słabym inhibitorem CYP2C19 (omeprazolem) powodowało zwiększenie wartości AUC_{inf} mawakamtenu o 48%, ale nie wpływało na wartość C_{max} u osób z prawidłowym metabolizmem przy udziale CYP2C19.
Nieregularne stosowanie inhibitorów CYP2C19 (takich jak omeprazol lub ezomeprazol) nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4
Nie badano wpływu silnych inhibitorów CYP3A4 na farmakokinetykę mawakamtenu w badaniu interakcji pomiędzy lekami. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie mawakamtenu z silnym inhibitorem CYP3A4 (itrakonazolem) u osób z prawidłowym metabolizmem przy udziale CYP2C19 spowoduje zwiększenie wartości AUC_{0-24} i C_{max} mawakamtenu w osoczu odpowiednio o 59% i 40%.
Jednoczesne stosowanie mawakamtenu z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (werapamilem) u osób z prawidłowym metabolizmem przy udziale CYP2C19 powodowało zwiększenie wartości AUC_{inf} i C_{max} mawakamtenu w osoczu odpowiednio o 16% i 52%. Zmiany tej nie uznano za istotną klinicznie.

Induktory CYP2C19 i CYP3A4
Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących interakcji w celu zbadania wpływu jednoczesnego podawania z silnym induktorem CYP3A4 i silnym induktorem CYP2C19. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie mawakamtenu z silnym induktorem zarówno CYP2C19, jak i CYP3A4 (np. ryfampicyną) istotnie wpływa na farmakokinetykę mawakamtenu i prowadzi do zmniejszenia skuteczności jego działania, w związku z czym nie zaleca się jednoczesnego podawania z silnymi induktorami zarówno CYP2C19, jak i CYP3A4. W przypadku przerwania jednoczesnego leczenia silnym induktorem CYP2C19 lub CYP3A4 należy poszerzyć ocenę kliniczną i zmniejszyć dawkę mawakamtenu (patrz punkt 4.2).

Tabela 2.: Modyfikacja/monitorowanie dawki mawakamtenu podczas jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych

Jednocześnie przyjmowany produkt leczniczy	**Fenotyp wskazujący na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19***	**Fenotyp wskazujący na umiarkowany, prawidłowy, szybki i bardzo szybki metabolizm przy udziale CYP2C19**
Inhibitory		
Jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP2C19 i silnego inhibitora CYP3A4	Przeciwwskazany (patrz punkt 4.3)	Przeciwwskazany (patrz punkt 4.3)
Silny inhibitor CYP2C19 (np. tyklopidyna, flukonazol, fluwoksamina)	Brak dostosowania dawki. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2). **Jeśli fenotyp CYP2C19 nie został jeszcze ustalony:** Dostosowanie dawki początkowej 2,5 mg nie jest konieczne. Zmniejszyć dawkę z 5 mg do 2,5 mg lub wstrzymać podawanie leku w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2).	Rozpoczęcie podawania mawakamtenu w dawce 2,5 mg. Zmniejszyć dawkę z 15 mg do 5 mg oraz z 10 mg lub 5 mg do 2,5 mg lub wstrzymać podawanie leku w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2).
Silny inhibitor CYP3A4 (np. klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, rytonawir, kobicystat, cerytynib, idelalizyb, tukatynib)	Przeciwwskazany (patrz punkt 4.3)	Brak dostosowania dawki. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2).
Umiarkowany inhibitor CYP2C19 (np. flukonazol, fluoksetyna, omeprazol[a])	Brak dostosowania dawki. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki. Dostosować dawkę mawakamtenu na podstawie oceny klinicznej (patrz punkt 4.2). **Jeśli fenotyp CYP2C19 nie został jeszcze ustalony:** Dostosowanie dawki początkowej 2,5 mg nie jest konieczne. Zmniejszyć dawkę z 5 mg do 2,5 mg lub wstrzymać leczenie w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki. Dostosować dawkę mawakamtenu na podstawie oceny klinicznej (patrz punkt 4.2).	Dostosowanie dawki początkowej 5 mg nie jest konieczne. *Rozpoczęcie podawania lub zwiększenie dawki umiarkowanego inhibitora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Zmniejszyć dawkę o jeden poziom lub wstrzymać leczenie w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2).

Jednocześnie przyjmowany produkt leczniczy	**Fenotyp wskazujący na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19***	**Fenotyp wskazujący na umiarkowany, prawidłowy, szybki i bardzo szybki metabolizm przy udziale CYP2C19**
Umiarkowany inhibitor CYP3A4 (np. erytromycyna, sok grejpfrutowy, werapamil, diltiazem)	Jeśli pacjent przyjmuje lek w momencie rozpoczynania leczenia mawakamtenem, dostosowanie dawki początkowej 2,5 mg nie jest konieczne. *Rozpoczęcie podawania lub zwiększenie dawki umiarkowanego inhibitora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Jeśli pacjenci przyjmują mawakamten w dawce 5 mg, zmniejszyć dawkę do 2,5 mg lub wstrzymać leczenie na 4 tygodnie w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2).	Brak dostosowania dawki. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2).
Słaby inhibitor CYP2C19 (np. cymetydyna, cytalopram, omeprazol[a], ezomeprazol)	Brak dostosowania dawki. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki. Dostosować dawkę mawakamtenu na podstawie oceny klinicznej (patrz punkt 4.2).	*Rozpoczęcie podawania lub zwiększenie dawki słabego inhibitora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki. Dostosować dawkę mawakamtenu na podstawie oceny klinicznej (patrz punkt 4.2).
Słaby inhibitor CYP3A4 (np. cymetydyna, ezomeprazol, omeprazol, pantoprazol)	Jeśli pacjent przyjmuje lek w momencie rozpoczynania leczenia mawakamtenem, dostosowanie dawki początkowej 2,5 mg nie jest konieczne. *Rozpoczęcie podawania lub zwiększenie dawki słabego inhibitora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Jeśli pacjenci przyjmują mawakamten w dawce 5 mg, zmniejszyć dawkę do 2,5 mg lub wstrzymać podawanie leku na 4 tygodnie w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2).	*Rozpoczęcie podawania lub zwiększenie dawki słabego inhibitora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Brak dostosowania dawki. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki. Dostosować dawkę mawakamtenu na podstawie oceny klinicznej (patrz punkt 4.2).

Jednocześnie przyjmowany produkt leczniczy	**Fenotyp wskazujący na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19***	**Fenotyp wskazujący na umiarkowany, prawidłowy, szybki i bardzo szybki metabolizm przy udziale CYP2C19**
Induktory		
Silny induktor CYP2C19 i silny induktor CYP3A4 (np. ryfampicyna, apalutamid, enzalutamid, mitotan, fenytoina, karbamazepina, efawirenz, ziele dziurawca)	*Rozpoczęcie podawania lub zwiększenie dawki silnego induktora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Skontrolować gradient LVOT i wartość LVEF 4 tygodnie później. Dostosować dawkę mawakamtenu na podstawie oceny klinicznej, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2). Dawka maksymalna to 5 mg. *Zaprzestanie podawania lub zmniejszenie dawki silnego induktora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Zmniejszyć dawkę mawakamtenu z 5 mg do 2,5 mg lub wstrzymać leczenie w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2).	*Rozpoczęcie podawania lub zwiększenie dawki silnego induktora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Skontrolować gradient LVOT i wartość LVEF 4 tygodnie później. Dostosować dawkę mawakamtenu na podstawie oceny klinicznej, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2). *Zaprzestanie podawania lub zmniejszenie dawki silnego induktora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Zmniejszyć dawkę mawakamtenu o jeden poziom w przypadku przyjmowania dawek 5 mg lub większych. Utrzymać dawkę mawakamtenu w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2).

Jednocześnie przyjmowany produkt leczniczy	**Fenotyp wskazujący na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19***	**Fenotyp wskazujący na umiarkowany, prawidłowy, szybki i bardzo szybki metabolizm przy udziale CYP2C19**
Umiarkowany lub słaby induktor CYP2C19 (np. letermowir, noretyndron, prednizon)	Brak dostosowania dawki. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki. Dostosować dawkę mawakamtenu na podstawie oceny klinicznej (patrz punkt 4.2).	*Rozpoczęcie podawania dawki umiarkowanego lub słabego induktora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Skontrolować gradient LVOT i wartość LVEF 4 tygodnie później. Dostosować dawkę mawakamtenu na podstawie oceny klinicznej, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2). *Zaprzestanie podawania umiarkowanego lub słabego induktora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Zmniejszyć dawkę mawakamtenu o jeden poziom w przypadku przyjmowania dawek 5 mg lub większych. Utrzymać dawkę mawakamtenu w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki. Dostosować dawkę mawakamtenu na podstawie oceny klinicznej (patrz punkt 4.2).
Umiarkowany lub słaby induktor CYP3A4 (np. fenobarbital, prymidon)	*Rozpoczęcie podawania lub zwiększenie dawki umiarkowanego lub słabego induktora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Skontrolować gradient LVOT i wartość LVEF 4 tygodnie później. Dostosować dawkę mawakamtenu na podstawie oceny klinicznej, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2). *Zaprzestanie podawania lub zmniejszenie dawki umiarkowanego lub słabego induktora przy jednoczesnym podawaniu mawakamtenu:* Zmniejszyć dawkę mawakamtenu do 2,5 mg lub wstrzymać podawanie leku w przypadku przyjmowania dawki 2,5 mg. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki (patrz punkt 4.2).	Brak dostosowania dawki. Skontrolować LVEF 4 tygodnie później, a następnie wznowić monitorowanie pacjenta i dostosowywanie dawki. Dostosować dawkę mawakamtenu na podstawie oceny klinicznej (patrz punkt 4.2).

* Dotyczy również pacjentów, u których nie ustalono jeszcze fenotypu CYP2C19.
[a] Omeprazol jest uważany za słaby inhibitor CYP2C19 w dawce 20 mg raz na dobę i umiarkowany inhibitor CYP2C19 w całkowitej dawce dobowej 40 mg.

Wpływ mawakamtenu na inne produkty lecznicze
Dane z badań *in vitro* mawakamtenu wskazują, że może on powodować indukcję CYP3A4. Jednoczesne stosowanie mawakamtenu w 17-dniowym cyklu — w dawkach istotnych klinicznie u osób z prawidłowym, szybkim i bardzo szybkim metabolizmem przy udziale CYP2C19, nie zmniejszyło ekspozycji na etynyloestradiol i noretyndron, które są składnikami typowych doustnych środków antykoncepcyjnych i substratami dla CYP3A4. Ponadto jednoczesne stosowanie mawakamtenu w 16-dniowym cyklu — w dawkach istotnych klinicznie u osób z prawidłowym metabolizmem przy udziale CYP2C19, powodowało zmniejszenie stężenia midazolamu w osoczu o 13%. Zmiany tej nie uznano za istotną klinicznie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet

Produkt leczniczy CAMZYOS jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3). W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym muszą one uzyskać ujemny wynik testu ciążowego i należy poinformować je o poważnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania produktu leczniczego CAMZYOS, ponieważ usuwanie mawakamtenu z organizmu po zakończeniu leczenia trwa około 5 okresów półtrwania (około 45 dni w przypadku osób z prawidłowym metabolizmem przy udziale CYP2C19 i 115 dni u osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W przypadku zaprzestania leczenia mawakamtenem ze względu na planowaną ciążę należy mieć świadomość możliwości nawrotu zwężenia LVOT i jednoczesnego nasilenia objawów (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania mawakamtenu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Przypuszcza się, że mawakamten podawany w okresie ciąży ma szkodliwy wpływ na zarodek i płód. W związku z tym produkt leczniczy CAMZYOS jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Leczenie produktem leczniczym CAMZYOS należy zakończyć 6 miesięcy przed planowanym zajściem w ciążę (patrz punkt 4.4). Gdy pacjentka zajdzie w ciążę, należy przerwać stosowanie mawakamtenu. Należy ją poinformować o związanym z leczeniem ryzyku szkodliwego oddziaływania na płód i przeprowadzać badania ultrasonograficzne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mawakamten lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak danych dotyczących przenikania mawakamtenu lub jego metabolitów do mleka zwierząt (patrz punkt 5.3). Ze względu na nieznane działania niepożądane mawakamtenu u noworodków/dzieci karmionych piersią kobietom nie wolno karmić piersią podczas leczenia mawakamtenem.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu mawakamtenu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach dotyczące płodności samców lub samic są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Mawakamten wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas stosowania mawakamtenu mogą wystąpić zawroty głowy. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli wystąpią u nich zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem mawakamtenu są zawroty głowy (17%), duszność (12%), dysfunkcja skurczowa (5%) i omdlenia (5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych mawakamtenem w dwóch badaniach fazy 3. (EXPLORER-HCM i VALOR-HCM) przedstawiono w tabeli poniżej. Łącznie 179 pacjentów otrzymywało dawkę dobową 2,5 mg, 5 mg, 10 mg lub 15 mg mawakamtenu. Mediana okresu leczenia u pacjentów otrzymujących mawakamten wynosiła 30,1 tygodnia (zakres: od 1,6 tygodnia do 40,3 tygodnia).

Działania niepożądane zawarte w Tabeli 3 wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania oraz zmniejszającym się nasileniem. Ponadto odpowiednią kategorię częstości występowania dla każdego działania niepożądanego zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000).

Tabela 3.: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Częstość występowania**
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
	Omdlenie	Często
Zaburzenia serca	Dysfunkcja skurczowa[a]	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często

[a] Zdefiniowana jako LVEF < 50% z objawami lub bez objawów.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dysfunkcja skurczowa
W badaniach klinicznych fazy 3. u 5% (9/179) pacjentów w grupie przyjmującej mawakamten wystąpiło odwracalne zmniejszenie LVEF < 50% (mediana 45%; zakres: 35–49%) podczas leczenia. U 56% (5/9) spośród pacjentów zmniejszenia te zaobserwowano bez innych objawów klinicznych. U wszystkich pacjentów leczonych mawakamtenem LVEF powróciła do normy po przerwaniu leczenia mawakamtenem i ukończyli oni badanie podczas leczenia (patrz punkt 4.4).

Duszność
W badaniach klinicznych fazy 3. duszność zgłoszono u 12,3% pacjentów leczonych mawakamtenem w porównaniu z 8,7% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu EXPLORER-HCM większość (67%) epizodów duszności zgłoszono po przerwaniu leczenia mawakamtenem, z medianą czasu do ich wystąpienia po podaniu ostatniej dawki wynoszącą 2 tygodnie (zakres: 0,1–4,9).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania mawakamtenu u ludzi są ograniczone. Mawakamten podawano pacjentom z HCM w pojedynczej dawce do 144 mg. W przypadku tej dawki zgłoszono jedno poważne działanie niepożądane w postaci reakcji wazowagalnej, niedociśnienia i asystolii trwających 38 sekund. W przypadku zdrowych uczestników dawki do 25 mg podawano przez maksymalnie 25 dni. Zmniejszenie LVEF o 20% lub więcej wystąpiło u 3 z 8 uczestników otrzymujących dawkę 25 mg. Dysfunkcja skurczowa jest najbardziej prawdopodobnym wynikiem przedawkowania mawakamtenu. Jeśli jest to uzasadnione, leczenie przedawkowania mawakamtenu obejmuje przerwanie leczenia mawakamtenem, jak również stosowanie medycznych środków wspomagających w celu utrzymania stanu hemodynamicznego (np. rozpoczęcie leczenia środkami adrenergicznymi o działaniu inotropowym), w tym ścisłe monitorowanie czynności życiowych i LVEF oraz odpowiednie postępowanie w danym stanie klinicznym pacjenta.

U zdrowych ochotników, głodzonych przez noc, podanie węgla aktywnego 2 godziny po spożyciu mawakamtenu w dawce 15 mg (około t_{max}) zmniejszyło wchłanianie wyrażone jako AUC_{0-72} o 20%. Podanie węgla aktywego 6 godzin po podaniu mawakamtenu nie miało wpływu na jego wchłanianie. W związku z tym, w przypadku przedawkowania lub przypadkowego spożycia mawakamtenu, można rozważyć wczesne podanie (przed osiągnięciem t_{max} lub jak najszybciej po jego osiągnięciu) węgla aktywnego. Po spożyciu posiłku węgiel aktywowany może być skuteczny nawet po upływie 2 godzin od przyjęcia dawki mawakamtenu ze względu na opóźnienie osiągnięcia t_{max} (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasercowe, inne leki nasercowe, kod ATC: C01EB24

Mechanizm działania

Mawakamten jest selektywnym, allosterycznym i odwracalnym inhibitorem miozyny sercowej. Mawakamten moduluje liczbę głów miozyny, które mogą wejść w stany pobudzenia, zmniejszając w ten sposób (lub normalizując w przypadku HCM) prawdopodobieństwo tworzenia się generujących napięcie skurczowych i resztkowych rozkurczowych mostków poprzecznych. Mawakamten zmienia również stan ogólnej populacji miozyny na bardzo zrelaksowany, oszczędzający energię, ale z możliwością rekrutacji. Nadmierne tworzenie mostków poprzecznych i rozregulowanie bardzo zrelaksowanego stanu miozyny to mechaniczne cechy HCM, które mogą powodować nadmierną kurczliwość, zaburzoną relaksację, nadmierne zużycie energii i obciążenie ściany mięśnia sercowego. U pacjentów z HCM hamowanie miozyny sercowej za pomocą mawakamtenu normalizuje kurczliwość, zmniejsza dynamiczną niedrożność LVOT i poprawia ciśnienie napełniania serca.

Działanie farmakodynamiczne

LVEF
W badaniu EXPLORER-HCM średnia (SD) spoczynkowa LVEF wynosiła 74% (6) w punkcie początkowym w obu grupach leczenia, zmniejszenie średniej bezwzględnej zmiany LVEF w stosunku do wartości początkowej wyniosło -4% (95% CI: -5,3; -2,5) w grupie przyjmującej mawakamten i 0% (95% CI: -1,2; 1,0) w grupie przyjmującej placebo w ciągu 30-tygodniowego okresu leczenia. W 38. tygodniu, po 8-tygodniowej przerwie w leczeniu mawakamtenem, średnia LVEF była podobna do wartości początkowej w obu grupach leczenia.

Zwężenie LVOT
W badaniu EXPLORER-HCM u pacjentów osiągnięto zmniejszenie średniego gradientu LVOT spoczynkowego i wywołanego (próba Valsalvy) do 4. tygodnia, które utrzymywały się przez 30 tygodni trwania badania. W 30. tygodniu średnia zmiana gradientów LVOT w spoczynku i po

próbie Valsalvy w stosunku do wartości początkowych wynosiła odpowiednio -39 (95% CI: -44,0; -33,2) mmHg i -49 (95% CI: -55,4; -43,0) mmHg w grupie przyjmującej mawakamten i odpowiednio -6 (95% CI: -10,5; -0,5) mmHg i -12 (95% CI: -17,6; -6,6) mmHg w grupie przyjmującej placebo. W 38. tygodniu, po 8 tygodniach okresu wypłukiwania mawakamtenu, średnie LVEF i gradienty LVOT były podobne do wartości początkowych w obu grupach leczenia.

Parametry elektrofizjologiczne serca
W przypadku HCM odstęp QT może być samoistnie wydłużony z powodu choroby podstawowej, w związku ze stymulacją komór lub w związku z produktami leczniczymi, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, często stosowanymi w populacji z HCM. Analiza reakcji na ekspozycję we wszystkich badaniach klinicznych u pacjentów z HCM wykazała zależne od stężenia skrócenie odstępu QTcF w przypadku mawakamtenu. Średnia zmiana skorygowana względem placebo w stosunku do wartości początkowej u pacjentów z oHCM wynosiła -8,7 ms (górna i dolna granica odpowiednio 90% CI -6,7 ms i -10,8 ms) przy medianie C_{max} w stanie stacjonarnym wynoszącej 452 ng/ml. Pacjenci z dłuższymi wyjściowymi odstępami QTcF wykazywali największe skrócenie odstępu.

Zgodnie z wynikami badań nieklinicznych dotyczących zdrowych serc w jednym badaniu klinicznym z udziałem zdrowych uczestników stała ekspozycja na mawakamten w stężeniach supraterapeutycznych prowadząca do znacznego osłabienia funkcji skurczowej była związana z wydłużeniem odstępu QTc (< 20 ms). Nie zaobserwowano ostrych zmian odstępu QTc przy porównywalnych (lub wyższych) ekspozycjach po podaniu pojedynczych dawek. Wyniki uzyskane u osób ze zdrowym sercem przypisuje się adaptacyjnej odpowiedzi na mechaniczne/funkcjonalne zmiany w sercu (znaczące mechaniczne obniżenie czynności lewej komory), występujące w odpowiedzi na hamowanie miozyny w sercach o prawidłowej fizjologii i kurczliwości lewej komory.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie EXPLORER-HCM
Skuteczność mawakamtenu oceniano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu fazy 3. w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmującym 251 dorosłych pacjentów z oHCM klasy II i III w klasyfikacji NYHA, LVEF ≥ 55% i maksymalnym gradientem LVOT ≥ 50 mmHg w spoczynku lub z prowokacją w momencie rozpoznania oHCM oraz gradientem LVOT po próbie Valsalvy ≥ 30 mmHg na etapie badania przesiewowego. Większość pacjentów otrzymywała podstawowe leczenie HCM, łącznie 96% w grupie przyjmującej mawakamten (beta-adrenolityki 76%, antagoniści kanału wapniowego 20%) i 87% w grupie przyjmującej placebo (beta-adrenolityki 74%, antagoniści kanału wapniowego 13%).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej dawkę początkową 5 mg mawakamtenu (123 pacjentów) lub odpowiadające placebo (128 pacjentów) raz na dobę przez 30 tygodni. Dawka była okresowo dostosowywana w celu zoptymalizowania odpowiedzi pacjentów na leczenie (spadek gradientu LVOT po próbie Valsalvy), utrzymania LVEF ≥ 50% i była dodatkowo korygowana na podstawie stężenia mawakamtenu w osoczu. W zakresie dawek od 2,5 mg do 15 mg łącznie 60 pacjentów otrzymało 5 mg, a 40 pacjentów otrzymało 10 mg. W czasie trwania badania 3 z 7 pacjentów przyjmujących mawakamten miało LVEF < 50% przed wizytą w 30. tygodniu i tymczasowo przerwano u nich podawanie leku; 2 pacjentom wznowiono leczenie tą samą dawką, a 1 pacjentowi zmniejszono dawkę z 10 mg do 5 mg.

Przydział leczenia stratyfikowano według wyjściowej klasyfikacji wg NYHA (II lub III), aktualnego leczenia beta-adrenolitykami (tak lub nie) oraz typu ergometru (bieżnia lub rower treningowy) stosowanego do oceny maksymalnego zużycia tlenu (pVO_2). Wykluczono pacjentów otrzymujących standardowo podwójne leczenie beta-adrenolitykiem i antagonistą kanału wapniowego lub dyzopiramidem lub ranolazyną. Wykluczono również pacjentów z rozpoznanym zaburzeniem naciekowym lub spichrzeniowym powodującym przerost mięśnia sercowego, naśladującym oHCM, takim jak choroba Fabry'ego, amyloidoza lub zespół Noonan z przerostem lewej komory.

Wyjściowa charakterystyka demograficzna i chorobowa była zrównoważona między grupą przyjmującą mawakamten a grupą przyjmującą placebo. Średni wiek wynosił 59 lat, 54% (grupa przyjmująca mawakamten) vs. 65% (grupa przyjmująca placebo) stanowili mężczyźni, średnia wartość wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) wynosiła 30 kg/m^2, średnie tętno 63 ud./min, średnie ciśnienie krwi 128/76 mmHg, a 90% pacjentów było rasy kaukaskiej. Na początku około 73% zrandomizowanych uczestników należało do II klasy wg NYHA, a 27% do III klasy wg NYHA. Średnia LVEF wynosiła 74%, a średnia LVOT po próbie Valsalvy wynosiła 73 mmHg. U 8% pacjentów przeprowadzono wcześniej terapię redukującą przegrodę, 75% otrzymywało beta-adrenolityki, 17% otrzymywało antagonistów kanału wapniowego, u 14% występowało migotanie przedsionków w wywiadzie, a 23% miało wszczepialny kardiowerter-defibrylator (23%). W badaniu EXPLORER-HCM wzięło udział 85 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, 45 pacjentów otrzymywało mawakamten.

Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zmianę wydolności wysiłkowej w 30. tygodniu, mierzoną za pomocą pVO_2, i objawy mierzone za pomocą klasyfikacji funkcjonalnej NYHA, zdefiniowane jako poprawa pVO_2 o ≥ 1,5 ml/kg/min oraz poprawa w skali NYHA o co najmniej 1 albo poprawa pVO_2 o ≥ 3,0 ml/kg/min i brak pogorszenia w skali NYHA.

Większy odsetek pacjentów leczonych mawakamtenem osiągnął pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe w 30. tygodniu w porównaniu z placebo (patrz Tabela 4.).

Tabela 4.: Analiza pierwszorzędowych złożonych i drugorzędowych punktów końcowych w przypadku badania EXPLORER-HCM

	Mawakamten N = 123	**Placebo N = 128**
Pacjenci osiągający pierwszorzędowy punkt końcowy w 30. tygodniu, n (%)	45 (37%)	22 (17%)
Różnica w leczeniu* (95% CI)	19,4 (8,67; 30,13)	
Wartość p	0,0005	
Zmiana względem wartości początkowej maksymalnego gradientu LVOT po wysiłku w 30. tygodniu, mmHg	N = 123	N = 128
Średnia (SD)	-47 (40)	-10 (30)
Różnica w leczeniu* (95% CI)	-35 (-43; -28)	
Wartość p	< 0,0001	
Zmiana względem wartości początkowej do 30. tygodnia w pVO_2, ml/kg/min	N = 123	N = 128
Średnia (SD)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Różnica w leczeniu* (95% CI)	1,4 (0,6; 2)	
Wartość p	< 0,0006	
Pacjenci z poprawą w skali NYHA ≥ 1 w 30. tygodniu	N = 123	N = 128
N (%)	80 (65%)	40 (31%)
Różnica w leczeniu (95% CI)	34 (22; 45)	
Wartość p	< 0,0001	
Zmiana oceny wg kwestionariusza KCCQ-23 CSS względem wartości początkowej do 30. tygodnia†	N = 92	N = 88
Średnia (SD)	14 (14)	4 (14)
Różnica w leczeniu* (95% CI)	9 (5; 13)	
Wartość p	< 0,0001	
Wartość początkowa	N = 99	N = 97
Średnia (SD)	71 (16)	71 (19)

	Mawakamten N = 123	**Placebo N = 128**
Zmiana oceny wg kwestionariusza HCMSQ SoB względem wartości początkowej do 30. tygodnia‡	N = 85	N = 86
Średnia (SD)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Różnica w leczeniu* (95% CI)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
Wartość p	< 0,0001	
Wartość początkowa	N = 108	N = 109
Średnia (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Średnia różnica obliczana metodą najmniejszych kwadratów
† KCCQ-23 CSS = ocena kliniczna według kwestionariusza kardiomiopatii Kansas City (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score*). Ocenę kliniczną KCCQ-23 CSS wyprowadzono ze skali łącznej oceny objawów (ang. *Total Symptoms Score*, TSS) i oceny ograniczeń fizycznych (ang. *Physical Limitations*, PL) kwestionariusza KCCQ-23. Wynik oceny CSS mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszy stan zdrowia. Wskazywany przez kwestionariusz KCCQ-23 CSS znaczny wpływ leczenia korzystny dla mawakamtenu zaobserwowano po raz pierwszy w 6. tygodniu i konsekwentnie utrzymywał się on do końca 30. tygodnia.
‡ HCMSQ SoB = kwestionariusz dotyczący duszności jako objawu w kardiomiopatii przerostowej (ang. *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath*). Wynik domeny według kwestionariusza HCMSQ SoB mierzy częstość i nasilenie duszności. Wynik domeny według kwestionariusza HCMSQ SoB mieści się w zakresie od 0 do 18, przy czym niższe wyniki oznaczają mniejsze duszności. Wskazywany przez kwestionariusz HCMSQ SoB znaczny wpływ leczenia korzystny dla mawakamtenu zaobserwowano po raz pierwszy w 4. tygodniu i konsekwentnie utrzymywał się on do końca 30. tygodnia.

Zbadano wpływ szeregu cech demograficznych, wyjściowej charakterystyki choroby i wyjściowych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na wyniki leczenia. Wyniki analizy pierwotnej były konsekwentnie korzystne dla mawakamtenu we wszystkich analizowanych podgrupach.

Badanie VALOR-HCM
Skuteczność mawakamtenu oceniano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym, 16-tygodniowym badaniu fazy 3. z grupą kontrolną otrzymującą placebo obejmującym 112 pacjentów z objawową oHCM kwalifikujących się do zastosowania terapii redukującej przegrodę (ang. *septal reduction therapy*, SRT). W badaniu uwzględniono pacjentów z wysoce objawową, oporną na farmakoterapię oHCM i pacjentów z klasy III/IV lub II wg NYHA z omdleniami wysiłkowymi albo ze stanami bliskoomdleniowymi. U pacjentów musiał występować maksymalny gradient LVOT wynoszący ≥ 50 mmHg w spoczynku lub z prowokacją oraz LVEF ≥ 60%. Pacjenci musieli zostać w ciągu ostatnich 12 miesięcy skierowani na terapię SRT lub musiała być ona u nich czynnie rozważana i musieli aktywnie rozważać zaplanowanie terminu tego zabiegu.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej mawakamten lub placebo raz na dobę. Dawka była okresowo dostosowywana w zakresie od 2,5 mg do 15 mg w celu zoptymalizowania odpowiedzi pacjentów.

Wyjściowa charakterystyka demograficzna i chorobowa była dobrze zrównoważona między grupą przyjmującą mawakamten a grupą przyjmującą placebo. Średni wiek w latach wynosił 60,3, 51% stanowili mężczyźni, średnia wartość BMI wynosiła 31 kg/m^2, średnie tętno 64 ud./min, średnie ciśnienie krwi 131/74 mmHg, a 89% pacjentów było rasy kaukaskiej. Na początku około 7% zrandomizowanych uczestników należało do II klasy wg NYHA, a 92% do III klasy wg NYHA. U 46% pacjentów prowadzono monoterapię beta-adrenolitykami, u 15% monoterapię antagonistą kanału wapniowego, u 33% prowadzono mieszane leczenie beta-adrenolitykami w skojarzeniu z antagonistami kanału wapniowego, a u 20% stosowano dyzopiramid w monoterapii lub w skojarzeniu z innym leczeniem. W badaniu VALOR-HCM wzięło udział 45 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych; 24 pacjentów otrzymywało mawakamten.

Wykazano wyższą skuteczność mawakamtenu w porównaniu z placebo pod względem osiągania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w 16. tygodniu (patrz Tabela 5.). Pierwszorzędowym punktem końcowym była kombinacja:

- decyzji pacjenta o wdrożeniu terapii SRT przed 16. tygodniem lub
- dalszego spełniania kryteriów kwalifikacji do terapii SRT (gradient LVOT ≥ 50 mmHg i klasa III–IV wg NYHA lub klasa II z omdleniami wysiłkowymi albo ze stanami bliskoomdleniowymi) w tygodniu 16.

Wpływ leczenia mawakamtenem na zwężenie LVOT, wydolność czynnościową, stan zdrowia i stężenie biomarkerów sercowych oceniano na podstawie zmiany względem wartości początkowej do końca 16. tygodnia w odniesieniu do gradientu LVOT po wysiłku, odsetka pacjentów z poprawą w klasyfikacji NYHA, oceny według kwestionariusza KCCQ-23 CSS oraz wartości stężenia NT-proBNP i troponiny sercowej I. W badaniu VALOR-HCM hierarchiczna analiza drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności wykazała występowanie znacznej poprawy u grupy przyjmującej mawakamten w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (patrz Tabela 5.).

Tabela 5.: Analiza pierwszorzędowych złożonych i drugorzędowych punktów końcowych w przypadku badania VALOR-HCM

	Mawakamten N = 56	**Placebo N = 56**
Pacjenci osiągający pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w 16. tygodniu, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Różnica w leczeniu (95% CI)	58,9 (44,0; 73,9)	
Wartość p	< 0,0001	
Decyzja pacjenta o wdrożeniu terapii SRT	2 (3,6)	2 (3,6)
Kwalifikacja do terapii SRT w oparciu o kryteria wytycznych	8 (14,3)	39 (69,6)
Brak możliwości oceny statusu SRT (szacowany jako osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego)	0 (0,0)	2 (3,6)
Zmiana względem wartości początkowej maksymalnego gradientu LVOT po wysiłku w 16. tygodniu (mmHg)	N = 55	N = 53
Średnia (SD)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Różnica w leczeniu* (95% CI)	-37,2 (-48,1; -26,2)	
Wartość p	< 0,0001	
Pacjenci z poprawą w skali NYHA ≥ 1 w 16. tygodniu	N = 55	N = 53
N (%)	35 (62,5%)	12 (21,4%)
Różnica w leczeniu (95% CI)	41,1 (24,5%; 57,7%)	
Wartość p	< 0,0001	
Zmiana oceny wg kwestionariusza KCCQ-23 CSS względem wartości początkowej do 16. tygodnia†	N = 55	N = 53
Średnia (SD)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Różnica w leczeniu* (95% CI)	9,5 (4,9; 14,0)	
Wartość p	< 0,0001	
Wartość początkowa	N = 56	N = 56
Średnia (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Zmiana stężenia NT-proBNP względem wartości początkowej do 16. tygodnia	N = 55	N = 53
Stosunek geometrycznej średniej, ng/l	0,35	1,13
Stosunek średnich geometrycznych mawakamten/placebo (95% CI)	0,33 (0,27; 0,42)	
Wartość p	< 0,0001	

	Mawakamten N = 56	**Placebo N = 56**
Zmiana stężenia troponiny sercowej I względem wartości początkowej do 16. tygodnia	N = 55	N = 53
Stosunek geometrycznej średniej, ng/l	0,50	1,03
Stosunek średnich geometrycznych mawakamten/placebo (95% CI)	0,53 (0,41; 0,70)	
Wartość p	< 0,0001	

* Średnia różnica obliczana metodą najmniejszych kwadratów.
† KCCQ-23 CSS = ocena kliniczna według kwestionariusza kardiomiopatii Kansas City (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score*). Ocenę kliniczną KCCQ-23 CSS wyprowadzono ze skali łącznej oceny objawów (ang. *Total Symptoms Score*, TSS) i oceny ograniczeń fizycznych (ang. *Physical Limitations*, PL) kwestionariusza KCCQ-23. Wynik oceny CSS mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepszy stan zdrowia.

Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu VALOR-HCM obejmujący stężenie NT proBNP w 16. tygodniu (patrz Tabela 5.) wykazała utrzymujący się spadek względem wartości początkowej w przypadku leczenia mawakamtenem w porównaniu z podawaniem placebo, zbliżony do zaobserwowanego w 30. tygodniu w badaniu EXPLORER-HCM.
Eksploracyjna analiza danych dotyczących wskaźnika masy lewej komory (ang. *left ventricular mass index*, LVMI) i wskaźnika objętości lewego przedsionka (ang. *left atrial volume index*, LAVI) wykazała spadek u pacjentów leczonych mawakamtenem w porównaniu z otrzymującymi placebo zarówno w badaniu EXPLORER-HCM, jak i w badaniu VALOR-HCM.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego CAMZYOS w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu HCM (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mawakamten jest łatwo wchłaniany, a mediana t_{max} wynosi 1 godzinę (zakres: od 0,5 godziny do 3 godzin) po podaniu doustnym, natomiast szacunkowa biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 85% w zakresie dawek klinicznych. Wzrost ekspozycji na mawakamten jest na ogół proporcjonalny do dawki po przyjęciu jednej dawki mawakamtenu na dobę (od 2 mg do 48 mg).

Po podaniu pojedynczej dawki 15 mg mawakamtenu wartości C_{max} i AUC_{inf} będą większe odpowiednio o 47% i 241% w przypadku osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19 w porównaniu z osobami z prawidłowym metabolizmem. Średni okres półtrwania jest wydłużony w przypadku osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19 w porównaniu z osobami z prawidłowym metabolizmem (odpowiednio 23 dni w porównaniu do okresu od 6 do 9 dni).

Zmienność farmakokinetyki międzyosobniczej jest umiarkowana, ze współczynnikiem zmienności ekspozycji wynoszącym około 30–50% w przypadku wartości C_{max} i AUC.

Wysokotłuszczowy, wysokokaloryczny posiłek opóźniał wchłanianie, powodując, że mediana t_{max} wynosiła 4 godziny (zakres: od 0,5 godziny do 8 godzin) po posiłku w porównaniu z 1 godziną na czczo. Podawanie z posiłkiem spowodowało zmniejszenie wartości $AUC_{0\text{-}inf}$ o 12%, jednak zmniejszenie to nie jest uważane za istotne klinicznie. Mawakamten można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Ponieważ dawka mawakamtenu jest dostosowywana na podstawie odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 4.2), symulowane ekspozycje w stanie stacjonarnym podsumowuje się, stosując indywidualne dawkowanie w zależności od fenotypu (patrz Tabela 6.).

Tabela 6.: Symulowane średnie stężenie w stanie stacjonarnym w zależności od dawki i fenotypu CYP2C19 u pacjentów przyjmujących dawkę dostosowaną do uzyskania efektu w oparciu o LVOT po próbie Valsalvy i LVEF

Dawka	**Mediana stężenia (ng/ml)**				
	Osoby z wolnym metabolizmem	**Osoby z umiarkowanym metabolizmem**	**Osoby z prawidłowym metabolizmem**	**Osoby z szybkim metabolizmem**	**Osoby z bardzo szybkim metabolizmem**
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

Dystrybucja

W badaniach klinicznych stwierdzono, że mawakamten wiąże się z białkami osocza w 97–98%. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,79. Pozorna objętość dystrybucji (Vd/F) mieściła się w zakresie od 114 l do 206 l. Nie przeprowadzono specjalnych badań oceniających dystrybucję mawakamtenu u ludzi, jednak dane są zgodne z dużą objętością dystrybucji.

Na podstawie danych uzyskanych od 10 mężczyzn, którym podawano produkt do 28 dni, ilość mawakamtenu obecną w nasieniu uznano za niską.

Metabolizm

Mawakamten jest intensywnie metabolizowany, głównie przez cytochromy CYP2C19 (74%), CYP3A4 (18%) i CYP2C9 (7,6%), co stwierdzono w badaniach *in vitro* reakcji zależnych od fenotypów. Oczekuje się, że metabolizm będzie odbywał się wszystkimi trzema szlakami, a przede wszystkim przez CYP2C19 u osób z umiarkowanym, prawidłowym, szybkim i bardzo szybkim metabolizmem przy udziale CYP2C19. W ludzkim osoczu wykryto trzy metabolity. Ekspozycja na najczęściej występujący metabolit MYK-1078 w ludzkim osoczu wynosiła mniej niż 4% ekspozycji na mawakamten, a pozostałe dwa metabolity wykazywały mniej niż 3% ekspozycji na mawakamten, co wskazuje, że miałoby to minimalny wpływ lub brak wpływu na ogólną aktywność mawakamtenu. U osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19 mawakamten jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP3A4. Dane dotyczące profilu metabolitów u osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19 nie są dostępne.

Działanie mawakamtenu na inne enzymy cytochromu CYP
Na podstawie danych przedklinicznych dotyczących dawki do 5 mg u osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19 oraz dawki do 15 mg u osób z metabolizmem przy udziale CYP2C19 umiarkowanym do bardzo szybkiego stwierdzono, że mawakamten nie jest inhibitorem cytochromów CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 lub 3A4 w klinicznie istotnych stężeniach.

Działanie mawakamtenu na transportery
Dane z badań *in vitro* wskazują, że mawakamten w stężeniach terapeutycznych nie jest inhibitorem głównych transporterów wypływu (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 czy MATE2-K) ani głównych transporterów wychwytu (polipeptydów transportujących aniony organiczne [OATP], transporterów kationów organicznych [OCT] lub transporterów anionów organicznych [OAT]) w przypadku dawki do 5 mg u osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19 oraz dawki do 15 mg u osób z metabolizmem przy udziale CYP2C19 umiarkowanym do bardzo szybkiego.

Eliminacja

Mawakamten jest usuwany z osocza głównie na drodze metabolizmu z udziałem enzymów cytochromu P450. Końcowy okres półtrwania wynosi od 6 do 9 dni w przypadku osób z prawidłowym metabolizmem przy udziale cytochromu CYP2C19 i 23 dni u osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19.

Szacowany okres półtrwania wynosi 6 dni u osób z bardzo szybkim metabolizmem przy udziale CYP2C19, 8 dni u osób z szybkim metabolizmem przy udziale CYP2C19 i 10 dni u osób z umiarkowanym metabolizmem przy udziale CYP2C19.

Kumulacja leku następuje ze współczynnikiem kumulacji około 2-krotnym w przypadku wartości C_{max} i około 7-krotnym w przypadku wartości AUC u osób z prawidłowym metabolizmem przy udziale CYP2C19. Kumulacja zależy od rodzaju metabolizmu przy udziale CYP2C19, przy czym największą kumulację obserwuje się u osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19. W stanie stacjonarnym stosunek maksymalnego do minimalnego stężenia w osoczu dla dawkowania raz na dobę wynosi około 1,5.

Po podaniu osobom z prawidłowym metabolizmem przy udziale CYP2C19 pojedynczej dawki 25 mg mawakamtenu znakowanego ^{14}C odpowiednio 7% i 85% całkowitej radioaktywności jest odzyskiwane w kale i moczu osób z prawidłowym metabolizmem przy udziale CYP2C19. Niezmieniona substancja czynna stanowiła odpowiednio około 1% i 3% podanej dawki w kale i moczu.

Fenotyp CYP2C19
Polimorficzny cytochrom CYP2C19 jest głównym enzymem uczestniczącym w metabolizmie mawakamtenu. U osoby posiadającej dwa prawidłowe allele funkcjonalne metabolizm przy udziale CYP2C19 przebiega z prawidłową szybkością (np. *1/*1). U osoby posiadającej dwa allele niefunkcjonalne metabolizm przy udziale CYP2C19 przebiega wolno (np. *2/*2, *2/*3, *3/*3). Częstość występowania fenotypu wskazującego na wolny metabolizm przy udziale CYP2C19 waha się od około 2% w populacji rasy kaukaskiej do 18% w populacjach azjatyckich.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na mawakamten zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki między 2 mg a 48 mg i oczekuje się, że powoduje proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji w całym zakresie terapeutycznym od 2,5 mg do 5 mg u osób z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2C19 i od 2,5 mg do 15 mg u osób z metabolizmem przy udziale CYP2C19 od umiarkowanego do bardzo szybkiego.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce mawakamtenu po zastosowaniu modelowania farmakokinetyki populacyjnej w oparciu o wiek, płeć, rasę lub pochodzenie etniczne.

Zaburzenia czynności wątroby
Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne pojedynczej dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby, a także w grupie kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. Ekspozycja na mawakamten (AUC) zwiększyła się odpowiednio 3,2-krotnie i 1,8-krotnie u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie stwierdzono wpływu czynności wątroby na wartość C_{max}, co jest zgodne z brakiem zmiany szybkości wchłaniania i (lub) objętości dystrybucji. Ilość mawakamtenu wydalana z moczem we wszystkich trzech badanych grupach wynosiła 3%. Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetycznego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek
Około 3% dawki mawakamtenu jest wydalane z moczem jako substancja macierzysta. Analiza farmakokinetyki populacyjnej, która obejmowała eGFR do minimalnie 29,5 ml/min/1,73 m^2, wykazała brak korelacji między czynnością nerek a ekspozycją. Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki badań toksykologicznych ogólnie wskazywały na zaburzenia czynności serca, co jest zgodne z nadmierną farmakologią pierwotną u zdrowych zwierząt. Działania te występowały przy ekspozycji istotnej klinicznie.

Toksyczność reprodukcyjna i płodność

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję nie było dowodów na wpływ mawakamtenu na kojarzenie się i płodność samców lub samic szczurów ani na żywotność i płodność potomstwa matek przy jakiejkolwiek badanej dawce. Jednak ekspozycje w osoczu (AUC) mawakamtenu w największych badanych dawkach były mniejsze niż u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki dla człowieka.

Rozwój zarodkowo-płodowy i postnatalny

Mawakamten niekorzystnie wpływał na rozwój zarodka i płodu u szczurów i królików. Gdy mawakamten podawano doustnie ciężarnym samicom szczurów w okresie organogenezy, obserwowano zmniejszenie średniej masy ciała płodu, zwiększenie poimplantacyjnej utraty zarodków oraz wady rozwojowe płodu (trzewne i szkieletowe) w klinicznie istotnych stężeniach. Malformacje trzewne dotyczyły wad rozwojowych serca u płodów, w tym jednego całkowitego odwrócenia położenia, podczas gdy wady rozwojowe szkieletu objawiały się głównie jako zwiększona częstość występowania zrośniętych odcinków mostka.

Gdy mawakamten podawano doustnie ciężarnym królikom w okresie organogenezy, odnotowano wady rozwojowe trzewne i szkieletowe, na które składały się wady rozwojowe dużych naczyń (poszerzenie pnia płucnego i (lub) łuku aorty), rozszczep podniebienia i częstsze występowanie zrośniętych odcinków mostka. Poziomy ekspozycji w osoczu matki (AUC) w dawkach niepowodujących wpływu na rozwój zarodka i płodu u obu gatunków były mniejsze niż te u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki dla człowieka.

W badaniu rozwoju pre- i postnatalnego podawanie mawakamtenu ciężarnym samicom szczurów od 6. dnia ciąży do 20. dnia laktacji / po porodzie nie powodowało działań niepożądanych u matek lub potomstwa narażonych codziennie od czasu przed urodzeniem (w macicy) przez okres laktacji. Ekspozycja matki była mniejsza niż maksymalna zalecana dawka dla człowieka. Brak dostępnych danych dotyczących przenikania mawakamtenu do mleka zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Krzemionka, koloidalna uwodniona
Mannitol (E421)
Hypromeloza (E464)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Wszystkie moce dawek
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

CAMZYOS 2,5 mg kapsułki twarde
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

CAMZYOS 5 mg kapsułki twarde
Żelaza tlenek żółty (E172)

CAMZYOS 10 mg kapsułki twarde
Żelaza tlenek czerwony (E172)

CAMZYOS 15 mg kapsułki twarde
Żelaza tlenek czarny (E172)

Tusz do nadruku

Żelaza tlenek czarny (E172)
Szelak (E904)
Glikol propylenowy (E1520)
Woda amoniakalna, stężona (E527)
Potasu wodorotlenek (E525)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z polichlorku winylu (PVC) / polichlorotrifluoroetylenu (PCTFE) / folii aluminiowej zawierający 14 kapsułek twardych.

Wielkość opakowania: 14, 28 lub 98 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1716/001-012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 czerwca 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego CAMZYOS do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi krajowymi organami rejestracyjnymi treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.
Program edukacyjny ma na celu edukowanie pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów na temat ważnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego CAMZYOS.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy CAMZYOS został wprowadzony do obrotu, wszyscy pracownicy należący do fachowego personelu medycznego przepisujący produkt leczniczy CAMZYOS mają dostęp do pakietu informacyjnego dla fachowego personelu medycznego i (lub) go otrzymują:

- informacje na temat tego, gdzie można znaleźć najnowszą wersję Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- lista kontrolna pracownika należącego do fachowego personelu medycznego,
- przewodnik pacjenta,
- karta pacjenta.

Lista kontrolna pracownika należącego do fachowego personelu medycznego będzie zawierać następujące informacje:

Przed rozpoczęciem leczenia

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym

- Należy potwierdzić ujemny wynik testu ciążowego.
- Należy przekazać informacje na temat szkodliwego wpływu na zarodek i płód związanego ze stosowaniem produktu leczniczego CAMZYOS.
- Należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę oraz o konieczności stosowania wysoce skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym CAMZYOS i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.
- Należy poinstruować pacjentki, aby niezwłocznie skontaktowały się z Panem/Panią albo innym pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego w przypadku zajścia w ciążę lub podejrzewania ciąży.

W przypadku wszystkich pacjentów

- Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić ocenę echokardiograficzną i potwierdzić, że frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) pacjenta wynosi ≥ 55%.
- Należy wykonać genotypowanie pacjentów pod kątem fenotypu CYP2C19 w celu ustalenia odpowiedniej dawki produktu leczniczego CAMZYOS.
- Należy dokonać oceny możliwych interakcji produktu leczniczego CAMZYOS z dowolnym innym lekiem (w tym lekami dostępnymi na receptę i bez recepty), suplementami ziołowymi i sokiem grejpfrutowym. Szczegółowe, opracowane w oparciu o występujący u pacjenta status fenotypu CYP2C19, wytyczne dotyczące modyfikacji dawki / przeciwwskazań w przypadku jednoczesnego przyjmowania leków zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Tabela 1 i Tabela 2 w punkcie 4).
- Należy powiadomić pacjenta o ryzyku wystąpienia niewydolności serca związanym ze stosowaniem produktu leczniczego CAMZYOS i o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego lub zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku wystąpienia nasilającej się, utrzymującej lub nowej duszności, bólu w klatce piersiowej, zmęczenia, kołatania serca albo obrzęku nóg.
- Należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia możliwych interakcji z produktem leczniczym CAMZYOS i o zakazie rozpoczynania lub zaprzestawania przyjmowania jakichkolwiek leków albo zmieniania dawki jakichkolwiek przyjmowanych leków bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem.
- Należy przekazać pacjentowi przewodnik pacjenta i wskazać znajdującą się w nim kartę pacjenta.

Podczas leczenia na etapie każdej wizyty klinicznej (zgodnie z opisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego)

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym

- Należy przypomnieć pacjentkom o ryzyku szkodliwego wpływu na zarodek i płód związanego ze stosowaniem produktu leczniczego CAMZYOS.
- Należy poinformować je o konieczności unikania zajścia w ciążę oraz o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

- W trakcie leczenia należy okresowo sprawdzać, czy pacjentka nie jest w ciąży.
- Należy poinstruować pacjentki, aby niezwłocznie skontaktowały się z Panem/Panią albo innym pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego w przypadku zajścia w ciążę lub podejrzewania ciąży.

W przypadku wszystkich pacjentów

- Należy potwierdzić za pomocą oceny echokardiograficznej, że LVEF wynosi ≥ 50%. Jeśli podczas którejkolwiek wizyty wartość LVEF wyniesie < 50%, leczenie należy przerwać na co najmniej 4 tygodnie i dopóki LVEF nie osiągnie wartości ≥ 50%.
- Należy ocenić gradient LVOT po próbie Valsalvy i dostosować dawkę zgodnie z wytycznymi zamieszczonymi w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego.
- Należy zbadać pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych, podmiotowych i parametrów klinicznych niewydolności serca zgodnie z wytycznymi zamieszczonymi w punktach 4.2 i 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego.
- Należy dokonać oceny pod kątem chorób współistniejących, takich jak zakażenia lub arytmia (np. migotanie przedsionków lub inna niekontrolowana tachyarytmia).
- Należy ocenić interakcje z produktem leczniczym CAMZYOS lub dowolnym innym lekiem (w tym lekami na receptę i dostępnymi bez recepty), suplementami ziołowymi i sokiem grejpfrutowym, których przyjmowanie pacjent właśnie rozpoczął, których dawkę zmienił lub które planuje przyjmować w przyszłości. Szczegółowe, opracowane w oparciu o występujący u pacjenta status fenotypu CYP2C19, wytyczne dotyczące modyfikacji dawki / przeciwwskazań w przypadku jednoczesnego przyjmowania leków zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Tabela 1 i Tabela 2 w punkcie 4).
- Należy przypomnieć pacjentowi o ryzyku związanym ze stosowaniem produktu leczniczego CAMZYOS i o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego lub zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku wystąpienia nasilającej się, utrzymującej lub nowej duszności, bólu w klatce piersiowej, zmęczenia, kołatania serca albo obrzęku nóg.
- Należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia możliwych interakcji z produktem leczniczym CAMZYOS.
- Należy poinformować pacjenta o sposobie postępowania w razie przedawkowania i pominięcia dawek lub przyjęcia ich z opóźnieniem.
- W razie konieczności należy przekazać pacjentowi przewodnik pacjenta i kartę pacjenta.

Po leczeniu

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym

- Należy poinformować pacjentki o konieczności unikania zajścia w ciążę oraz o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania produktu leczniczego CAMZYOS.

Karta pacjenta będzie zawierać następujące podstawowe informacje:

- Instrukcje dla pacjenta: tę kartę należy mieć zawsze przy sobie. Podczas wizyty u jakiegokolwiek pracownika należącego do fachowego personelu medycznego należy poinformować go o przyjmowaniu leku CAMZYOS.
- Lek CAMZYOS jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowej obturacyjnej kardiomiopatii przerostowej. Aby uzyskać więcej informacji, należy zapoznać się z przewodnikiem pacjenta lub ulotką dla pacjenta albo skorzystać z następujących danych kontaktowych: <należy wpisać kontakt do miejscowego przedstawiciela BMS>.

Informacje na temat bezpieczeństwa dotyczące kobiet w wieku rozrodczym (zamieszczone na początku karty):

- Stosowanie leku CAMZYOS w trakcie ciąży może być szkodliwe dla nienarodzonego dziecka.
- Nie wolno przyjmować leku CAMZYOS, jeśli pacjentka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym, ale nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji.
- Jeśli pacjentka jest zdolna zajść w ciążę, musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

- Jeśli pacjentka rozważa zajście w ciążę, powinna porozmawiać z lekarzem.
- Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży, lub jest w ciąży, powinna niezwłocznie powiadomić o tym osobę przepisującą lek lub lekarza.

Informacje na temat bezpieczeństwa dotyczące wszystkich pacjentów:
- Należy niezwłocznie powiadomić osobę przepisującą lek lub lekarza bądź zwrócić się o pomoc lekarską do innego pracownika należącego do fachowego personelu medycznego w przypadku pojawienia się nowych lub nasilających się objawów niewydolności serca, w tym duszności, bólu w klatce piersiowej, zmęczenia, bardzo szybkiego bicia serca (kołatanie serca) albo obrzęku nóg.
- Należy poinformować osobę przepisującą lek lub lekarza o wszelkich nowych lub istniejących chorobach.
- Przed rozpoczęciem stosowania jakichkolwiek nowych leków (w tym na receptę i dostępnych bez recepty) bądź suplementów ziołowych należy powiedzieć o leczeniu lekiem CAMZYOS osobie przepisującej lek, lekarzowi lub farmaceucie, ponieważ niektóre z tych substancji mogą zwiększać stężenie leku CAMZYOS w organizmie i zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych (w tym poważnych). Nie wolno zaprzestawać przyjmowania jakichkolwiek leków czy suplementów ziołowych ani zmieniać ich dawki bez uprzedniego skonsultowania się z lekarzem lub farmaceutą, ponieważ inne leki mogą wpływać na sposób działania leku CAMZYOS.

Należy samodzielnie uzupełnić informacje w tej części lub poprosić o to osobę przepisującą lek CAMZYOS.
Imię i nazwisko pacjenta:
Imię i nazwisko osoby przepisującej lek:
Numer telefonu do gabinetu:
Numer telefonu w przypadku dyżuru telefonicznego (w czasie poza zwykłymi godzinami pracy):
Nazwa szpitala (jeśli dotyczy):

Przewodnik pacjenta będzie zawierać następujące podstawowe informacje:

Wyszczególnione w pierwszej kolejności informacje dotyczące szkodliwego wpływu na zarodek i płód w postaci strony do oderwania:
Kobiety w wieku rozrodczym powinny przed rozpoczęciem stosowania leku CAMZYOS zapoznać się z poniższymi informacjami i zachować niniejszą stronę w celach informacyjnych.
- Nie wolno przyjmować leku CAMZYOS, jeśli pacjentka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym, ale nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji (środka kontroli urodzin), ponieważ lek CAMZYOS może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem przyjmowania leku CAMZYOS należy uzyskać potwierdzony ujemny wynik testu ciążowego.
- Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie całego leczenia i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku CAMZYOS. Należy porozmawiać z lekarzem o najbardziej odpowiednich dla pacjentki metodach antykoncepcji.
- Jeśli pacjentka rozważa zajście w ciążę, powinna porozmawiać z lekarzem.
- Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży, lub zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania leku CAMZYOS, należy natychmiast poinformować o tym osobę przepisującą lek lub lekarza. Osoba przepisująca lek lub lekarz omówi z pacjentką alternatywne opcje leczenia.

Kolejne strony:
- Kartę pacjenta należy mieć zawsze przy sobie, a podczas wizyty u jakiegokolwiek pracownika opieki zdrowotnej należy poinformować go o przyjmowaniu leku CAMZYOS
- Krótki opis dotyczący badań echokardiograficznych i tego, dlaczego są istotne
- Lek CAMZYOS a niewydolność serca
    - Niewydolność serca z powodu dysfunkcji skurczowej jest poważną chorobą prowadzącą niekiedy do zgonu.
    - Należy niezwłocznie powiadomić osobę przepisującą lek lub lekarza bądź zwrócić się o pomoc lekarską do innego pracownika należącego do fachowego personelu medycznego

w przypadku pojawienia się nowych lub nasilających się objawów niewydolności serca, w tym duszności, bólu w klatce piersiowej, zmęczenia, bardzo szybkiego bicia serca (kołatanie serca) albo obrzęku nóg.
    - Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym CAMZYOS i w jego trakcie należy poinformować osobę przepisującą lek lub lekarza o wszelkich nowych lub istniejących chorobach.
- Lek CAMZYOS a interakcje
    - Niektóre leki, w tym dostępne bez recepty i niektóre suplementy ziołowe, mogą wpływać na ilość leku CAMZYOS w organizmie i zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych (w tym poważnych).
    - Należy powiedzieć osobie przepisującej lek, lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych lekach na receptę, dostępnych bez recepty i suplementach ziołowych, nawet jeśli nie są przyjmowane każdego dnia.
    - Nie wolno rozpoczynać czy zaprzestawać przyjmowania jakichkolwiek leków albo suplementów ziołowych ani zmieniać ich dawki bez skonsultowania się z osobą przepisującą lek, lekarzem lub farmaceutą.
    - Przykładowe produkty, które mogą wpływać na ilość leku CAMZYOS w organizmie, wymieniono w Tabeli 1. Należy pamiętać, że przykłady te zamieszczono tu wyłącznie w celach poglądowych i że nie jest to pełna lista wszystkich leków, które można zaliczyć do tej kategorii. Przerywane stosowanie produktów, które mogą wpływać na stężenie leku CAMZYOS w organizmie, w tym leków na receptę, dostępnych bez recepty, suplementów ziołowych i soku grejpfrutowego, nie jest zalecane.
      Środki wymienione w Tabeli 1 wyszczególniającej przykładowe produkty, które mogą wpływać na działanie leku CAMZYOS:
        - Omeprazol, ezomeprazol
        - Werapamil, diltiazem
        - Klarytromycyna, ryfampicyna
        - Flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol
        - Fluoksetyna, fluwoksamina
        - Rytonawir, kobicystat
        - Sok grejpfrutowy
- Kiedy należy zwrócić się o pomoc lekarską
    - Podczas wizyty u jakiegokolwiek pracownika opieki zdrowotnej należy poinformować go o wszelkich działaniach niepożądanych występujących podczas przyjmowania leku CAMZYOS, nawet jeśli nie zostały one omówione w niniejszym przewodniku pacjenta.
    - Należy niezwłocznie powiadomić osobę przepisującą lek albo lekarza lub zwrócić się o pomoc lekarską do innego pracownika należącego do fachowego personelu medycznego w przypadku pojawienia się nowych lub nasilających się objawów niewydolności serca, w tym duszności, bólu w klatce piersiowej, zmęczenia, bardzo szybkiego bicia serca (kołatanie serca) albo obrzęku nóg.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAMZYOS 2,5 mg kapsułki twarde
mawakamten

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 2,5 mg mawakamtenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde

14 kapsułek twardych
28 kapsułek twardych
98 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1716/001 (wielkość opakowania 14 kapsułek twardych)
EU/1/23/1716/002 (wielkość opakowania 28 kapsułek twardych)
EU/1/23/1716/009 (wielkość opakowania 98 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CAMZYOS 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAMZYOS 2,5 mg kapsułki
mavacamtenum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAMZYOS 5 mg kapsułki twarde
mawakamten

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg mawakamtenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde

14 kapsułek twardych
28 kapsułek twardych
98 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1716/003 (wielkość opakowania 14 kapsułek twardych)
EU/1/23/1716/004 (wielkość opakowania 28 kapsułek twardych)
EU/1/23/1716/010 (wielkość opakowania 98 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CAMZYOS 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAMZYOS 5 mg kapsułki
mavacamtenum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAMZYOS 10 mg kapsułki twarde
mawakamten

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg mawakamtenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde

14 kapsułek twardych
28 kapsułek twardych
98 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1716/005 (wielkość opakowania 14 kapsułek twardych)
EU/1/23/1716/006 (wielkość opakowania 28 kapsułek twardych)
EU/1/23/1716/011 (wielkość opakowania 98 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CAMZYOS 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAMZYOS 10 mg kapsułki
mavacamtenum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAMZYOS 15 mg kapsułki twarde
mawakamten

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 15 mg mawakamtenu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde

14 kapsułek twardych
28 kapsułek twardych
98 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1716/007 (wielkość opakowania 14 kapsułek twardych)
EU/1/23/1716/008 (wielkość opakowania 28 kapsułek twardych)
EU/1/23/1716/012 (wielkość opakowania 98 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CAMZYOS 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAMZYOS 15 mg kapsułki
mavacamtenum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

CAMZYOS 2,5 mg kapsułki twarde
CAMZYOS 5 mg kapsułki twarde
CAMZYOS 10 mg kapsułki twarde
CAMZYOS 15 mg kapsułki twarde
mawakamten (*mavacamtenum*)

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaże pacjentowi kartę pacjenta i przewodnik pacjenta. Należy uważnie się z nimi zapoznać i przestrzegać podanych tam instrukcji.
- Kartę pacjenta należy zawsze okazywać lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce podczas spotkania z nimi lub na wypadek wizyty w szpitalu.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek CAMZYOS i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku CAMZYOS
3. Jak przyjmować lek CAMZYOS
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CAMZYOS
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek CAMZYOS i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek CAMZYOS
Lek CAMZYOS zawiera substancję czynną mawakamten. Mawakamten jest odwracalnym inhibitorem miozyny sercowej zmieniającym działanie miozyny, która jest białkiem występującym w komórkach mięśnia sercowego.

W jakim celu stosuje się lek CAMZYOS
Lek CAMZYOS stosuje się w leczeniu osób dorosłych z chorobą serca nazywaną kardiomiopatią przerostową zawężającą (ang. *obstructive hypertrophic cardiomyopathy*, oHCM).

Informacje o kardiomiopatii przerostowej zawężającej
Kardiomiopatia przerostowa (HCM) to choroba, w której ściany lewej komory serca (komora) kurczą się mocniej i stają się grubsze niż normalnie. W miarę grubienia ścian mogą one blokować (utrudniać) wypływ krwi z serca, a także mogą powodować sztywność serca. Ta przeszkoda utrudnia przepływ krwi do i z serca oraz pompowanie jej do ciała z każdym uderzeniem serca; choroba ta nazywana jest kardiomiopatią przerostową zawężającą (oHCM). Objawy oHCM to: ból w klatce piersiowej i duszność (zwłaszcza przy wysiłku fizycznym); zmęczenie, zaburzenia rytmu serca, zawroty głowy, uczucie zbliżającego się omdlenia, omdlenie oraz obrzęk kostek, stóp, nóg, brzucha i (lub) żył szyi.

Jak działa lek CAMZYOS
Lek CAMZYOS działa poprzez zmniejszenie nadmiernej kurczliwości serca i utrudnienia przepływu krwi do ciała. W rezultacie może złagodzić objawy i umożliwić większą aktywność.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku CAMZYOS

Kiedy nie przyjmować leku CAMZYOS:
- jeśli pacjent ma uczulenie na mawakamten lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub kobieta w wieku rozrodczym nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji.
- jeśli pacjent przyjmuje leki mogące zwiększać stężenie leku CAMZYOS we krwi, takie jak:
  - leki doustne stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, takie jak itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol czy worykonazol;
  - niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, takie jak antybiotyk o nazwie klarytromycyna;
  - niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV, takie jak kobicystat czy rytonawir;
  - niektóre leki stosowane w leczeniu nowotworów, takie jak cerytynib, idelalizyb czy tukatynib.

Należy zapytać lekarza, czy przyjmowany w danym momencie lek uniemożliwia przyjmowanie mawakamtenu. Patrz punkt: „Lek CAMZYOS a inne leki”.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Rutynowe badania
Lekarz oceni poprawność pracy serca pacjenta (czynność serca) przy pomocy badania echokardiograficznego (badanie ultrasonograficzne, w którym wykonuje się obrazy serca) przed przyjęciem pierwszej dawki i będzie regularnie ją badał podczas leczenia lekiem CAMZYOS. Bardzo ważne jest, aby przestrzegać tych terminów badań echokardiograficznych, ponieważ lekarz musi sprawdzać wpływ leku CAMZYOS na serce. Może zaistnieć konieczność dostosowania dawki leczniczej w celu poprawy odpowiedzi na leczenie lub zmniejszenia występowania działań niepożądanych.
W przypadku kobiet, które mogą zajść w ciążę, przed rozpoczęciem leczenia lekiem CAMZYOS lekarz może wykonać test ciążowy.
Lekarz może wykonać badanie sprawdzające sposób rozkładania (metabolizowania) tego leku przez organizm pacjenta, ponieważ może to pomóc w ustaleniu schematu dawkowania leku CAMZYOS (patrz punkt 3).

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie:
- **jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów podczas leczenia lekiem CAMZYOS:**
  - nowa lub nasilająca się duszność,
  - ból w klatce piersiowej,
  - zmęczenie,
  - kołatanie serca (silne bicie serca, które może być szybkie lub nieregularne) lub
  - obrzęk nóg.

  Mogą to być objawy przedmiotowe i podmiotowe dysfunkcji skurczowej, stanu, w którym serce nie może pompować krwi z wystarczającą siłą, co może zagrażać życiu i prowadzić do niewydolności serca.
- **jeśli rozwinie się** poważne zakażenie lub nieregularne bicie serca (arytmia), ponieważ może to zwiększać ryzyko rozwoju niewydolności serca.

Lekarz może potrzebować dodatkowych badań czynności serca, przerwać leczenie lub zmienić dawkę w zależności od samopoczucia pacjenta.

Kobiety w wieku rozrodczym
Lek CAMZYOS stosowany w okresie ciąży może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem CAMZYOS lekarz poinformuje pacjentkę o ryzyku i poprosi o wykonanie testu ciążowego w celu upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży. Lekarz przekaże pacjentce kartę, która wyjaśnia, dlaczego nie powinna ona zajść w ciążę podczas przyjmowania leku CAMZYOS. Wyjaśnia ona także, co należy zrobić, aby uniknąć zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania leku CAMZYOS. Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią").
W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku CAMZYOS należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza. Lekarz przerwie podawanie leku (patrz „Przerwanie przyjmowania leku CAMZYOS" w punkcie 3).

Dzieci i młodzież
Nie należy podawać tego leku dzieciom (w wieku poniżej 18 lat), ponieważ skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania leku CAMZYOS nie badano u dzieci i młodzieży.

Lek CAMZYOS a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to spowodowane tym, że niektóre inne leki mogą wpływać na sposób działania leku CAMZYOS.
Niektóre leki mogą zwiększać ilość leku CAMZYOS w organizmie i zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, które mogą być ciężkie. Inne leki mogą zmniejszać ilość leku CAMZYOS w organizmie, ograniczając w ten sposób jego korzystne działanie.
W szczególności przed przyjęciem leku CAMZYOS należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje, ostatnio przyjmował lub zmieniał dawkę któregokolwiek z następujących leków:
- niektóre leki stosowane w celu zmniejszenia ilości kwasu wytwarzanego przez żołądek (cymetydyna, omeprazol, ezomeprazol, pantoprazol)
- antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (takie jak klarytromycyna, erytromycyna)
- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (takie jak itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, pozakonazol i worykonazol)
- leki stosowane w leczeniu depresji (takie jak fluoksetyna, fluwoksamina, cytalopram)
- leki stosowane w zakażeniach wirusem HIV (takie jak rytonawir, kobicystat, efawirenz)
- ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych, takich jak gruźlica)
- apalutamid, enzalutamid, mitotan, cerytynib, idelalizyb, rybocyklib, tukatynib (leki stosowane w leczeniu niektórych typów nowotworów)
- leki na drgawki (napady padaczkowe) lub padaczkę (takie jak karbamazepina i fenytoina, fenobarbital, prymidon)
- ziele dziurawca (lek ziołowy na depresję)
- leki wpływające na serce (takie jak beta-adrenolityki i antagoniści kanału wapniowego, np. werapamil i diltiazem)
- leki zwiększające odporność serca na nieprawidłową czynność (takie jak antagoniści kanału sodowego, np. dyzopiramid)
- tyklopidyna (lek zapobiegający zawałowi serca i udarowi)
- letermowir (lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem cytomegalii)
- noretyndron (lek stosowany w leczeniu różnych zaburzeń miesiączkowania)
- prednizon (steroid).

Jeśli pacjent przyjmuje lub przyjmował którykolwiek z tych leków albo zmienił dawkę, lekarz musi uważnie obserwować pacjenta, być może konieczna będzie zmiana dawki leku CAMZYOS lub rozważenie innego leczenia.

W przypadku wątpliwości, czy pacjent przyjmuje którykolwiek z wyżej wymienionych leków, przed zastosowaniem leku CAMZYOS należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Przed przerwaniem przyjmowania lub zmianą dawki leku bądź przed rozpoczęciem stosowania nowego leku należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Nie należy przyjmować żadnego z powyższych leków sporadycznie lub raz na jakiś czas (nieregularnie), ponieważ mogłoby to wpłynąć na zmianę ilości leku CAMZYOS w organizmie.

Stosowanie leku CAMZYOS z jedzeniem i piciem
Należy zachować ostrożność w przypadku picia soku grejpfrutowego podczas stosowania leku CAMZYOS, ponieważ może to zmienić ilość leku CAMZYOS w organizmie.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża
Nie należy stosować leku CAMZYOS w okresie ciąży i przez 6 miesięcy przed zajściem w ciążę ani w przypadku bycia kobietą w wieku rozrodczym niestosującą skutecznej metody antykoncepcji. Lek CAMZYOS może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. W przypadku kobiet, które mogą zajść w ciążę, lekarz poinformuje o tym ryzyku i sprawdzi, czy pacjentka jest w ciąży przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w trakcie leczenia. Lekarz przekaże pacjentce kartę, która wyjaśnia, dlaczego nie powinna ona zajść w ciążę podczas przyjmowania leku CAMZYOS. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę podczas przyjmowania leku CAMZYOS, powinna jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy lek CAMZYOS przenika do mleka ludzkiego. Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku CAMZYOS.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Mawakamten może w niewielkim stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy podczas przyjmowania tego leku nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani używać żadnych narzędzi lub maszyn.

Lek CAMZYOS zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek CAMZYOS

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Ile leku przyjmować
Zalecana dawka początkowa to 2,5 mg do 5 mg przyjmowanych doustnie raz na dobę. Lekarz może wykonać badanie sprawdzające sposób rozkładu (metabolizowania) tego leku przez organizm pacjenta. Na podstawie uzyskanego wyniku można będzie ustalić schemat dawkowania leku CAMZYOS. Zmniejszoną dawkę początkową lekarz może przepisać także w przypadku występowania u pacjenta problemów dotyczących wątroby.

Lekarz będzie monitorował pracę serca podczas przyjmowania leku CAMZYOS za pomocą badań echokardiograficznych i może zmienić dawkę (zwiększyć, zmniejszyć lub tymczasowo wstrzymać stosowanie) biorąc pod uwagę wyniki.

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku CAMZYOS należy przyjąć.
Lekarz przepisze pojedynczą dawkę dobową 2,5 mg, 5 mg, 10 mg lub 15 mg. Maksymalna pojedyncza dawka to 15 mg raz na dobę.

Lek CAMZYOS należy zawsze przyjmować według zaleceń lekarza.

Pierwsze badanie echokardiograficzne zostanie wykonane przed rozpoczęciem leczenia, a następnie będzie powtarzane podczas wizyt kontrolnych w 4., 8. i 12. tygodniu w celu oceny odpowiedzi na leczenie lekiem CAMZYOS. Rutynowe badania echokardiograficzne będą następnie wykonywane co 3 miesiące lub 6 miesięcy. Jeśli lekarz zmieni dawkę leku CAMZYOS w dowolnym momencie, po 4 tygodniach zostanie wykonane badanie echokardiograficzne w celu upewnienia się, że podawana dawka jest właściwa.

Przyjmowanie tego leku
- Kapsułkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.
- Lek można przyjmować z jedzeniem lub między posiłkami.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku CAMZYOS
W przypadku przyjęcia większej niż zalecana liczby kapsułek należy skontaktować się z lekarzem lub jak najszybciej udać się do szpitala w przypadku przyjęcia od 3 do 5 razy większej dawki niż zalecana. Jeśli to możliwe, należy zabrać ze sobą opakowanie leku i niniejszą ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku CAMZYOS
W przypadku pominięcia przyjęcia leku CAMZYOS o zwykłej porze należy przyjąć dawkę natychmiast po przypomnieniu sobie o tym tego samego dnia, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie przyjmowania leku CAMZYOS
Nie należy przerywać przyjmowania leku CAMZYOS, chyba że tak zaleci lekarz. Jeśli pacjent chce przerwać przyjmowanie leku CAMZYOS, powinien powiadomić o tym lekarza, aby omówić najlepszy sposób postępowania.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli podczas leczenia lekiem CAMZYOS wystąpi którykolwiek z następujących objawów:
- nowa lub nasilająca się duszność, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, kołatanie serca (szybkie lub nieregularne, silnie odczuwane bicie serca) lub obrzęk nóg. Mogą to być objawy przedmiotowe i podmiotowe dysfunkcji skurczowej (stanu, w którym serce nie może pompować krwi z wystarczającą siłą), co może prowadzić do niewydolności serca i zagrażać życiu. *(Częste działanie niepożądane)*

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)
- zawroty głowy
- trudności w oddychaniu

Częste (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób)
- omdlenie

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki

zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CAMZYOS

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CAMZYOS

- Substancją czynną leku jest mawakamten. Każda kapsułka twarda zawiera 2,5 mg, 5 mg, 10 mg albo 15 mg mawakamtenu.
- Pozostałe składniki to:
  - zawartość kapsułki: krzemionka, koloidalna uwodniona, mannitol (E421), hypromeloza (E464), kroskarmeloza sodowa (E468, patrz punkt 2 „Lek CAMZYOS zawiera sód”), magnezu stearynian
  - otoczka kapsułki:
    CAMZYOS 2,5 mg kapsułki twarde
    żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172)
    CAMZYOS 5 mg kapsułki twarde
    żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172)
    CAMZYOS 10 mg kapsułki twarde
    żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172)
    CAMZYOS 15 mg kapsułki twarde
    żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172)
  - tusz do nadruku: żelaza tlenek czarny (E172), szelak (E904), glikol propylenowy (E1520), woda amoniakalna, stężona (E527), potasu wodorotlenek (E525).

Jak wygląda lek CAMZYOS i co zawiera opakowanie

- Kapsułki twarde (kapsułki) leku CAMZYOS 2,5 mg, długość około 18,0 mm, mają jasnofioletowe nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus z czarnym nadrukiem „2.5 mg” na wieczku i „Mava” na korpusie.
- Kapsułki twarde (kapsułki) leku CAMZYOS 5 mg, długość około 18,0 mm, mają żółte nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus z czarnym nadrukiem „5 mg” na wieczku i „Mava” na korpusie.
- Kapsułki twarde (kapsułki) leku CAMZYOS 10 mg, długość około 18,0 mm, mają różowe nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus z czarnym nadrukiem „10 mg” na wieczku i „Mava” na korpusie.
- Kapsułki twarde (kapsułki) leku CAMZYOS 15 mg, długość około 18,0 mm, mają szare nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus z czarnym nadrukiem „15 mg” na wieczku i „Mava” na korpusie.

Kapsułki twarde są pakowane w blistry z folii aluminiowej zawierające 14 kapsułek twardych.

Każde opakowanie zawiera 14, 28 lub 98 kapsułek twardych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.