

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### CAMZYOS 2,5 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 2,5 mg mavacamten.

### CAMZYOS 5 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 5 mg mavacamten.

### CAMZYOS 10 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 10 mg mavacamten.

### CAMZYOS 15 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 15 mg mavacamten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule (capsule)

### CAMZYOS 2,5 mg harde capsules

Lichtpaarse, ondoorschijnende kap, bedrukt met '2.5 mg' in zwarte inkt en een witte, ondoorschijnende romp, bedrukt met 'Mava' in zwarte inkt, beide in radiale richting. Capsulegrootte van ongeveer 18,0 mm lang.

### CAMZYOS 5 mg harde capsules

Gele, ondoorschijnende kap, bedrukt met '5 mg' in zwarte inkt en een witte, ondoorschijnende romp, bedrukt met 'Mava' in zwarte inkt, beide in radiale richting. Capsulegrootte van ongeveer 18,0 mm lang.

### CAMZYOS 10 mg harde capsules

Roze, ondoorschijnende kap, bedrukt met '10 mg' in zwarte inkt en een witte, ondoorschijnende romp, bedrukt met 'Mava' in zwarte inkt, beide in radiale richting. Capsulegrootte van ongeveer 18,0 mm lang.

## CAMZYOS 15 mg harde capsules

Grijze, ondoorschijnende kap, bedrukt met '15 mg' in zwarte inkt en een witte, ondoorschijnende romp, bedrukt met 'Mava' in zwarte inkt, beide in radiale richting. Capsulegrootte van ongeveer 18,0 mm lang.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

CAMZYOS is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische (*New York Heart Association*, NYHA, klasse II-III) hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) bij volwassen patiënten (zie rubriek 5.1)

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering moet worden gestart onder het toezicht van een arts met ervaring in het behandelen van patiënten met cardiomyopathie.

Voordat de behandeling wordt gestart, moet de linkerventrieklejectiefraction (LVEF) van de patiënt worden beoordeeld met echocardiografie (zie rubriek 4.4). Bij een LVEF van < 55% mag de behandeling niet worden gestart.

Voordat de behandeling wordt gestart, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden een negatieve zwangerschapstest hebben (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Genotypering van patiënten voor cytochroom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) moet worden uitgevoerd om de juiste dosis mavacamten te bepalen. Patiënten met het fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder kunnen een verhoogde blootstelling aan mavacamten hebben (tot 3 maal) die kan leiden tot een verhoogd risico op systolische disfunctie vergeleken met normale metaboliseerders (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Als de behandeling wordt gestart voordat het CYP2C19-fenotype is bepaald, moeten patiënten de doseringsinstructies voor trage metaboliseerders volgen (zie figuur 1 en tabel 1) totdat het CYP2C19-fenotype is bepaald.

#### Dosering

Het dosisbereik is 2,5 mg tot 15 mg (ofwel 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg).

#### Fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder

De aanbevolen startdosering is 2,5 mg oraal, eenmaal daags. De maximale dosis is 5 mg, eenmaal daags. De patiënt moet 4 en 8 weken na de start van de behandeling worden onderzocht op vroege klinische respons door middel van gradiënt van de uitstroombaan van de linker ventrikel (LVOT-gradiënt) met de Valsalva-manoeuvre (zie figuur 1).

#### Fenotype intermediaire, normale, snelle of ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerder

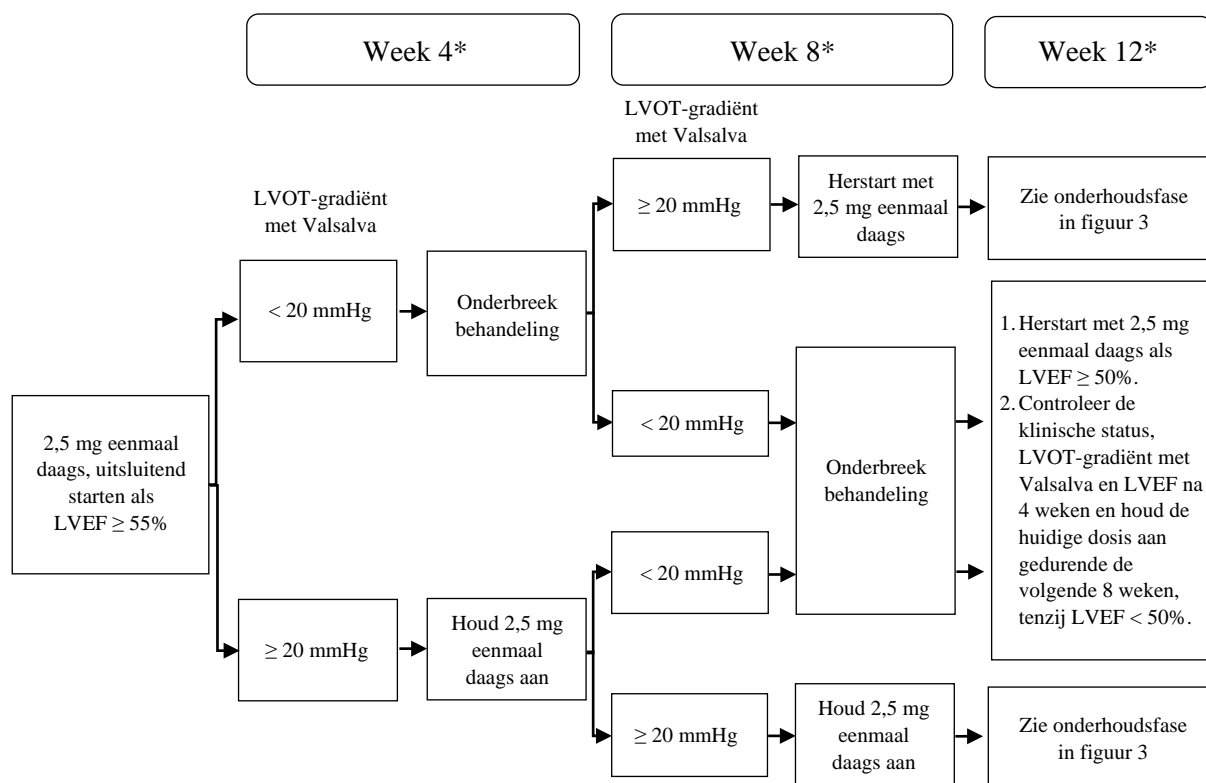
De aanbevolen startdosering is 5 mg oraal, eenmaal daags. De maximale dosis is 15 mg, eenmaal daags. De patiënt moet 4 en 8 weken na de start van de behandeling worden onderzocht op vroege klinische respons door middel van de LVOT-gradiënt met de Valsalva-manoeuvre (zie figuur 2).

Wanneer een gepersonaliseerde onderhoudsdosis met LVEF  $\geq 55\%$  is bereikt, moeten patiënten elke 6 maanden onderzocht worden. Voor patiënten met een LVEF van 50-55%, ongeacht de LVOT-gradiënt met Valsalva, moeten patiënten elke 3 maanden worden beoordeeld (zie figuur 3). Als de LVEF van de patiënt bij enig bezoek < 50% is, moet de behandeling 4 weken lang worden onderbroken en totdat de LVEF terugkeert naar  $\geq 50\%$  (zie figuur 4).

Als patiënten een intercurrente ziekte doormaken, zoals een ernstige infectie of aritmie (waaronder atriumfibrillatie of andere ongecontroleerde tachyritmie) die de systolische functie kan aantasten, wordt beoordeling van de LVEF aangeraden en wordt aangeraden de dosis niet te verhogen tot de intercurrente ziekte onder controle is (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die na 4-6 maanden behandeling met de maximaal verdraagbare dosis geen respons hebben laten zien (bijv. geen verbetering in symptomen, kwaliteit van leven, inspanningsvermogen, LVOT-gradiënt), moet worden overwogen om de behandeling te staken.

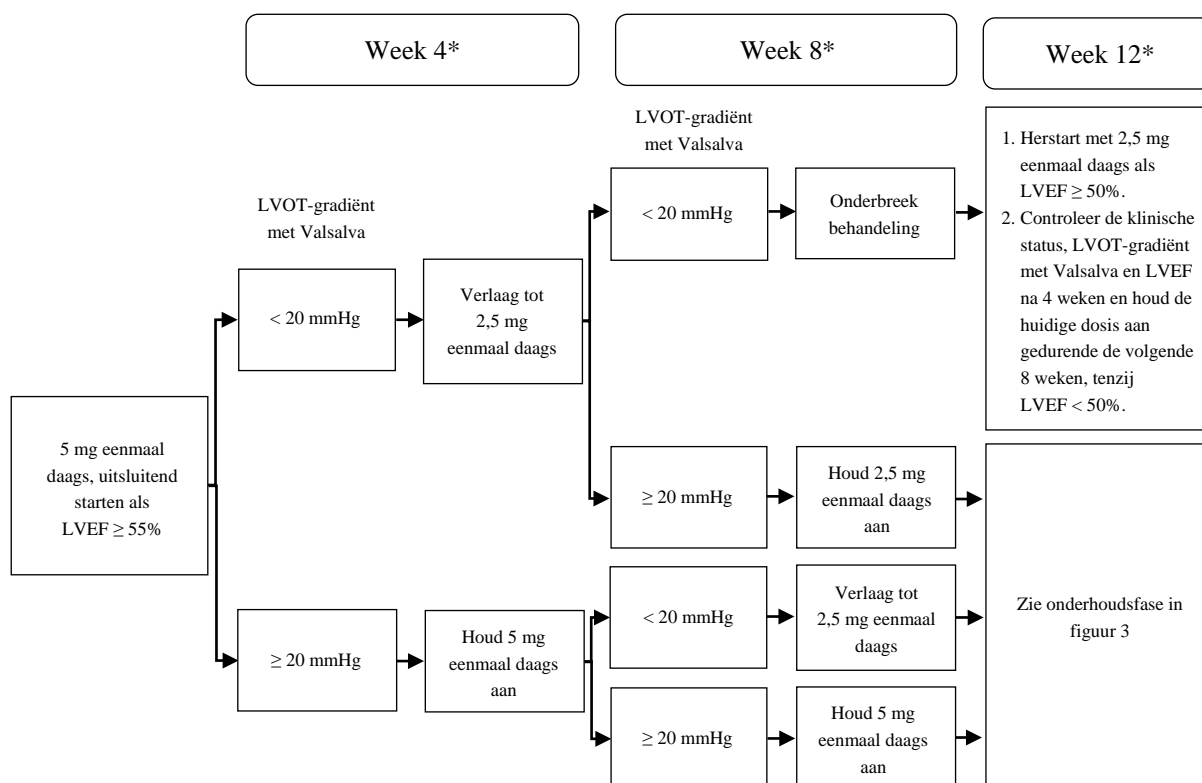
**Figuur 1: Start van de behandeling bij fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder**



\* Onderbreek de behandeling als de LVEF bij enig bezoek < 50% is; herstart de behandeling na 4 weken als de LVEF  $\geq 50\%$  is (zie figuur 4).

LVEF = linkerventrieklejectiefractie; LVOT = uitstroombaan van linker ventrikel

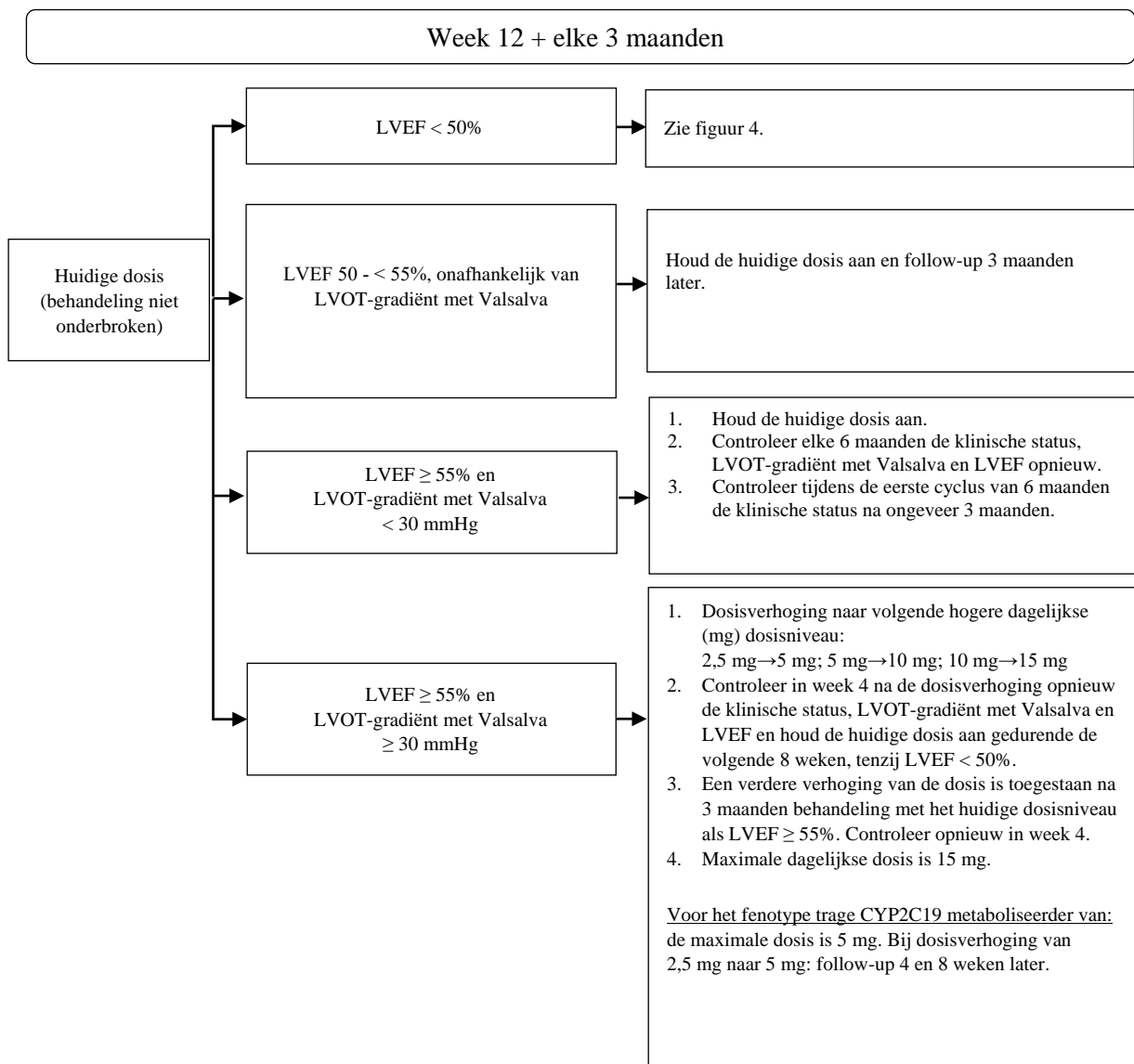
**Figuur 2: Start van de behandeling bij fenotype intermediaire, normale, snelle en ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerder**



\* Onderbreek de behandeling als de LVEF bij enig bezoek < 50% is; herstart de behandeling na 4 weken als de LVEF ≥ 50% is (zie figuur 4).

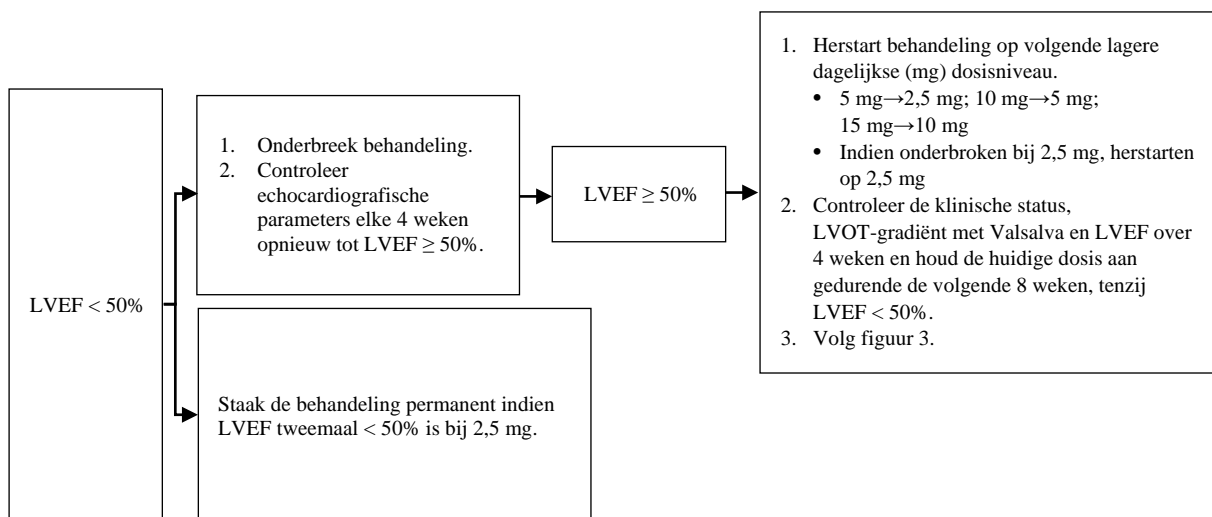
LVEF = linkerventrieklejectiefractie; LVOT = uitstroombaan van linker ventrikel

**Figuur 3: Onderhoudsfase**



LVEF = linkerventrieklejectiefractie; LVOT = uitstroombaan van linker ventrikel

**Figuur 4: Onderbreking van behandeling bij elk bezoek waarbij LVEF < 50%**



LVEF = linkerventrieklejectiefractie; LVOT = uitstroombaan van linker ventrikel

Dosisaanpassing met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen

Volg bij gelijktijdige behandeling met een remmer of inductor van CYP2C19 of CYP3A4 de stappen die worden beschreven in tabel 1 (zie ook rubriek 4.5).

**Tabel 1: Dosisaanpassing van mavacamten met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen**

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder*	Fenotype intermediaire, normale, snelle en ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerder
<b>Remmers</b>		
Gecombineerd gebruik van een sterke CYP2C19-remmer en een sterke CYP3A4-remmer	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Sterke CYP2C19-remmer	Geen dosisaanpassing (zie rubriek 4.5).  <b>Als het CYP2C19-fenotype nog niet is bepaald:</b> Aanpassing van de startdosis van 2,5 mg is niet nodig. Verlaag de dosis van 5 mg naar 2,5 mg of onderbreek de behandeling als een dosis van 2,5 mg wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).	Start mavacamten in een dosis van 2,5 mg.  Verlaag de dosis van 15 mg naar 5 mg en van 10 mg en 5 mg naar 2,5 mg of onderbreek de behandeling als een dosis van 2,5 mg wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).
Sterke CYP3A4-remmer	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)	Geen dosisaanpassing (zie rubriek 4.5).
Matige CYP2C19-remmer	Geen dosisaanpassing.  <b>Als het CYP2C19-fenotype nog niet is bepaald:</b> Aanpassing van de startdosis van 2,5 mg is niet nodig. Verlaag de dosis van 5 mg naar 2,5 mg of onderbreek de behandeling als een dosis van 2,5 mg wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).	Aanpassing van de startdosis van 5 mg is niet nodig. Verlaag de dosis met één dosisniveau of onderbreek de behandeling als een dosis van 2,5 mg wordt gebruikt (zie rubriek 4.5)
Matige of zwakke CYP3A4-remmer	Aanpassing van de startdosis van 2,5 mg is niet nodig. Als patiënten mavacamten krijgen in een dosis van 5 mg, moet de dosis worden verlaagd naar 2,5 mg (zie rubriek 4.5).	Geen dosisaanpassing (zie rubriek 4.5).
<b>Inductoren</b>		
De dosis van sterke CYP2C19-inductor en sterke CYP3A4-inductor onderbreken of verlagen	Verlaag de dosis van 5 mg naar 2,5 mg of onderbreek de behandeling bij een dosis van 2,5 mg (zie rubriek 4.5).	Verlaag de dosis met één dosisniveau bij een dosis van 5 mg of hoger, wanneer tijdens het gebruik van mavacamten het gebruik van sterke inductoren wordt gestaakt of de dosis wordt verlaagd (zie rubriek 4.5). Geen dosisaanpassing als een dosis van 2,5 mg wordt gebruikt.
De dosis van matige of zwakke CYP3A4-inductor onderbreken of verlagen	Verlaag de dosis mavacamten naar 2,5 mg of onderbreek de behandeling bij een dosis van 2,5 mg (zie rubriek 4.5).	Geen dosisaanpassing (zie rubriek 4.5).

\* geldt ook voor patiënten van wie het CYP2C19-fenotype nog niet is bepaald.

#### Overgeslagen of uitgestelde dosis

Als een dosis is overgeslagen, moet deze zo snel mogelijk worden genomen en moet de volgende geplande dosis de volgende dag op de gebruikelijke tijd worden genomen. Er mogen geen twee doses op dezelfde dag worden genomen.

#### Bijzondere populaties

##### Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van de standaarddosis en het titratieschema nodig voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

##### Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van de standaarddosis en het titratieschema nodig voor patiënten met een lichte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tot matige (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nierfunctiestoornis. Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor patiënten met een ernstige (eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) nierfunctiestoornis, omdat mavacamten niet is onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

##### Leverfunctiestoornis

De startdosis van mavacamten dient 2,5 mg te zijn bij alle patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) en matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis, omdat het waarschijnlijk is dat de blootstelling aan mavacamten wordt verhoogd (zie rubriek 5.2). Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C), omdat mavacamten niet is onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

##### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van mavacamten bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Mavacamten mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar wegens potentiële veiligheidsrisico's.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Het geneesmiddel moet eenmaal daags worden ingenomen met of zonder een maaltijd, elke dag op ongeveer dezelfde tijd. De capsule moet heel worden ingeslikt met water.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder en onbepaald CYP2C19-fenotype (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige behandeling met een combinatie van een sterke CYP2C19-remmer en een sterke CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Systolische disfunctie gedefinieerd als symptomatische LVEF < 50%

Mavacamten verlaagt de LVEF en kan hartfalen veroorzaken door systolische disfunctie gedefinieerd als symptomatische LVEF < 50%. Patiënten met een ernstige intercurrente ziekte, zoals een infectie of aritmie (waaronder atriumfibrillatie of andere ongecontroleerde tachyarritmie), of patiënten die een



grote hartoperatie ondergaan, hebben mogelijk een groter risico op systolische disfunctie en progressie tot hartfalen (zie rubriek 4.8). Nieuwe of verergerde dyspneu, pijn op de borst, vermoeidheid, hartkloppingen, beenoedeem of verhogingen in N-terminaal pro-B-type natriuretisch peptide (NT-proBNP) kunnen klachten en verschijnselen zijn van systolische disfunctie en zijn aanleiding voor een beoordeling van de hartfunctie. LVEF moet voorafgaand aan de start van de behandeling worden gemeten en daarna nauwgezet gecontroleerd worden. Onderbreking van de behandeling kan nodig zijn om ervoor te zorgen dat de LVEF  $\geq 50\%$  blijft (zie rubriek 4.2).

#### Hartfalen of verlies van respons op mavacamten wegens interacties

Mavacamten wordt primair gemetaboliseerd door CYP2C19 en in mindere mate door CYP3A4 en bij trage CYP2C19 metaboliseerders grotendeels door CYP3A4, wat kan leiden tot de volgende interacties (zie rubriek 4.5):

- Starten met of het verhogen van de dosis van een sterke of matige CYP3A4-remmer of een CYP2C19-remmer van elke sterkte kan het risico verhogen op hartfalen door systolische disfunctie.
- Stoppen met of het verlagen van de dosis van een remmer van CYP3A4 of CYP2C19 kan leiden tot verlies van therapeutische respons op mavacamten.
- Starten met een sterke CYP3A4- of sterke CYP2C19-inductor kan leiden tot verlies van therapeutische respons op mavacamten.
- Stoppen met een sterke CYP3A4- of sterke CYP2C19-inductor kan het risico verhogen op hartfalen door systolische disfunctie.

Voorafgaand aan en tijdens de behandeling met mavacamten moet rekening worden gehouden met mogelijke interacties, ook met geneesmiddelen zonder recept (zoals omeprazol of esomeprazol).

- Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A4-remmers bij patiënten met een fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder en onbepaald CYP2C19-fenotype is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Gelijktijdige behandeling met een combinatie van een sterke CYP2C19-remmer en een sterke CYP3A4-remmer is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
- Een dosisaanpassing van mavacamten en/of nauwgezette controle kan nodig zijn voor patiënten die behandeling starten of staken van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die remmers of inductoren zijn van CYP2C19 of CYP3A4, of bij wie de dosis hiervan wordt veranderd (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Intermitterende toediening van deze geneesmiddelen wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

#### Gelijktijdig gebruik van negatieve inotropen

De veiligheid van gelijktijdig gebruik van mavacamten met disopyramide, of gebruik van mavacamten bij patiënten die bètablokkers gebruiken in combinatie met verapamil of diltiazem, is niet vastgesteld. Patiënten moeten daarom nauwgezet worden gecontroleerd wanneer ze deze geneesmiddelen gelijktijdig gebruiken (zie rubriek 4.5).

#### Embryofoetale toxiciteit

Afgaande op ervaring met dieronderzoek bestaat de verdenking dat mavacamten embryofoetale toxiciteit veroorzaakt wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 5.3). Vanwege risico's voor de foetus is CAMZYOS gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken. Voordat met de behandeling wordt begonnen, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, geïnformeerd worden over dit risico voor de foetus, een negatieve zwangerschapstest hebben en effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.6).

## Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacodynamische interacties

Wanneer behandeling met een nieuw negatief inotroop wordt gestart of wanneer de dosis van een negatief inotroop wordt verhoogd bij een patiënt die mavacamten krijgt, moet nauwgezet medisch toezicht met controle van de LVEF worden geboden tot een stabiele dosis en klinische respons zijn bereikt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### Farmacokinetische interacties

#### Effecten van andere geneesmiddelen op mavacamten

Bij intermediaire, normale, snelle en ultrasnelle metaboliseerders van CYP2C19 wordt mavacamten primair gemetaboliseerd door CYP2C19 en in mindere mate door CYP3A4. Bij trage metaboliseerders van CYP2C19 vindt metabolisme voornamelijk plaats door CYP3A4 (zie rubriek 5.2). Om die reden kunnen CYP2C19-remmers/-inductoren en CYP3A4-remmers/inductoren de klaring van mavacamten beïnvloeden en de plasmaconcentratie van mavacamten verhogen/verlagen, afhankelijk van het CYP2C19-fenotype.

In alle klinische geneesmiddelinteractiestudies werden voornamelijk normale metaboliseerders van CYP2C19 ingeschreven en in de beoordeling van de geneesmiddelinteracties werden geen trage metaboliseerders van CYP2C19 opgenomen; het effect van gelijktijdige toediening van CYP2C19- en CYP3A4-remmers met mavacamten bij trage metaboliseerders van CYP2C19 is daardoor niet volledig zeker.

In tabel 2 worden aanbevelingen gedaan voor dosisaanpassingen en/of aanvullende controle van patiënten die behandeling starten of staken van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die remmers van CYP2C19 of CYP3A4 of inductoren van CYP2C19 of CYP3A4 zijn, of bij wie de dosis hiervan wordt veranderd.

#### *Sterke CYP2C19-remmer met een sterke CYP3A4-remmer*

Gelijktijdige toediening van mavacamten met een combinatie van een sterke CYP2C19-remmer en een sterke CYP3A4-remmer is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### *CYP2C19-remmers*

Het effect van een matige en sterke CYP2C19-remmer op de farmacokinetiek van mavacamten is niet onderzocht in een klinische geneesmiddelinteractiestudie. Het effect van een sterke CYP2C19-remmer (bijv. ticlopidine) zal vergelijkbaar zijn met het effect van de status van trage metaboliseerder van CYP2C19 (zie tabel 1).

Gelijktijdige toediening van mavacamten met een zwakke CYP2C19-remmer (omeprazol) heeft geleid tot een verhoging van 48% van de  $AUC_{inf}$  van mavacamten zonder effect op de  $C_{max}$  bij normale metaboliseerders van CYP2C19.

Intermitterende toediening van een CYP2C19-remmer (zoals omeprazol of esomeprazol) wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

#### *CYP3A4-remmers*

Het effect van sterke CYP3A4-remmers op de farmacokinetiek van mavacamten is niet onderzocht in een klinische geneesmiddelinteractiestudie. Gelijktijdige toediening van mavacamten met een sterke CYP3A4-remmer (itraconazol) bij normale metaboliseerders van CYP2C19 zal naar verwachting resulteren in een verhoging van de plasmaconcentratie van mavacamten van 59% en 40% in respectievelijk de  $AUC_{0-24}$  en  $C_{max}$ .

Gelijktijdige toediening van mavacamten met een matige CYP3A4-remmer (verapamil) bij normale metaboliseerders van CYP2C19 heeft geleid tot een verhoging van de plasmaconcentratie van

mavacamten van 16% en 52% in respectievelijk de  $AUC_{inf}$  en  $C_{max}$ . Deze verandering werd niet als klinisch significant beschouwd.

#### *CYP2C19- en CYP3A4-inductoren*

Er zijn geen klinische interactiestudies uitgevoerd om het effect te onderzoeken van gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A4- en CYP2C19-inductor. Gelijktijdige toediening van mavacamten met een sterke inductor van zowel CYP2C19 als CYP3A4 (bijv. rifampicine) heeft naar verwachting een significante invloed op de farmacokinetiek van mavacamten en leidt tot verminderde werkzaamheid. Daarom wordt gelijktijdige toediening van sterke inductoren van zowel CYP2C19 als CYP3A4 niet aangeraden. Wanneer gelijktijdige behandeling met een sterke inductor van CYP2C19 of CYP3A4 wordt gestaakt, moeten klinische beoordelingen vaker plaatsvinden en moet de dosis mavacamten worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

**Tabel 2: Dosisaanpassing/controle van mavacamten met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen**

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder*	Fenotype intermediaire, normale, snelle en ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerder
<b>Remmers</b>		
Gecombineerd gebruik van een sterke CYP2C19-remmer en een sterke CYP3A4-remmer	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Sterke CYP2C19-remmer (bijv. ticlopidine, fluconazol, fluvoxamine)	<p>Geen dosisaanpassing. Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p> <p><b>Als het CYP2C19-fenotype nog niet is bepaald:</b>  Aanpassing van de startdosis van 2,5 mg is niet nodig.  Verlaag de dosis van 5 mg naar 2,5 mg of onderbreek de behandeling als een dosis van 2,5 mg wordt gebruikt.  Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p>	<p>Start mavacamten in een dosis van 2,5 mg.  Verlaag de dosis van 15 mg naar 5 mg en van 10 mg en 5 mg naar 2,5 mg of onderbreek de behandeling als een dosis van 2,5 mg wordt gebruikt.  Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p>
Sterke CYP3A4-remmer (bijv. claritromycine, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, ritonavir, cobicistat, ceritinib, idelalisib, tucatinib)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)	Geen dosisaanpassing. Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder*	Fenotype intermediaire, normale, snelle en ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerder
Matige CYP2C19-remmer (bijv. fluconazol, fluoxetine, omeprazol <sup>a</sup> )	<p>Geen dosisaanpassing. Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt. Pas de dosis mavacamten aan op basis van klinische beoordeling (zie rubriek 4.2).</p> <p><b>Als het CYP2C19-fenotype nog niet is bepaald:</b>  Aanpassing van de startdosis van 2,5 mg is niet nodig.  Verlaag de dosis van 5 mg naar 2,5 mg of onderbreek de behandeling bij een dosis van 2,5 mg. Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt. Pas de dosis mavacamten aan op basis van klinische beoordeling (zie rubriek 4.2).</p>	<p>Aanpassing van de startdosis van 5 mg is niet nodig.  <i>Starten of verhogen van de dosis van een matige remmer tijdens behandeling met mavacamten:</i>  Verlaag de dosis met één dosisniveau of onderbreek de behandeling bij een dosis van 2,5 mg. Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p>
Matige CYP3A4-remmer (bijv. erytromycine, grapefruitsap, verapamil, diltiazem)	<p>Bij het gebruik van geneesmiddelen wanneer wordt gestart met mavacamten is aanpassing van de startdosis van 2,5 mg niet nodig.</p> <p><i>Starten of verhogen van de dosis van een matige remmer tijdens behandeling met mavacamten:</i>  Als patiënten mavacamten krijgen in een dosis van 5 mg, moet de dosis worden verlaagd naar 2,5 mg of als een dosis van 2,5 mg wordt gebruikt, moet de behandeling gedurende 4 weken worden onderbroken.  Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p>	<p>Geen dosisaanpassing.  Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p>
Zwakke CYP2C19-remmer (bijv. cimetidine, citalopram, omeprazol <sup>a</sup> , esomeprazol)	<p>Geen dosisaanpassing. Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt. Pas de dosis mavacamten aan op basis van klinische beoordeling (zie rubriek 4.2).</p>	<p><i>Starten of verhogen van de dosis van een zwakke remmer tijdens behandeling met mavacamten:</i>  Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt. Pas de dosis mavacamten aan op basis van klinische beoordeling (zie rubriek 4.2).</p>
Zwakke CYP3A4-remmer (bijv. cimetidine, esomeprazol, omeprazol, pantoprazol)	<p>Bij het gebruik van geneesmiddelen wanneer wordt gestart met mavacamten is aanpassing van de startdosis van 2,5 mg niet nodig.</p> <p><i>Starten of verhogen van de dosis van een zwakke remmer tijdens behandeling met mavacamten:</i>  Als patiënten mavacamten krijgen in een dosis van 5 mg, moet de dosis worden verlaagd naar 2,5 mg of als een dosis van 2,5 mg wordt gebruikt, moet de behandeling gedurende 4 weken worden onderbroken.  Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p>	<p><i>Starten of verhogen van de dosis van een zwakke remmer tijdens behandeling met mavacamten:</i>  Geen dosisaanpassing.  Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt. Pas de dosis mavacamten aan op basis van klinische beoordeling (zie rubriek 4.2).</p>

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder*	Fenotype intermediaire, normale, snelle en ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerder
Inductoren		
Sterke CYP2C19-inductor en sterke CYP3A4-inductor (bijv. rifampicine, apalutamide, enzalutamide, mitotaan, fenytoïne, carbamazepine, efavirenz, sint-janskruid)	<p><i>Starten of verhogen van de dosis van een sterke inductor tijdens behandeling met mavacamten:</i> Controleer LVOT-gradiënt en LVEF 4 weken later. Pas de dosis mavacamten aan op basis van klinische beoordeling en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2). De maximale dosis is 5 mg.</p> <p><i>Staken of verlagen van de dosis van een sterke inductor tijdens behandeling met mavacamten:</i> Verlaag de dosis mavacamten van 5 mg naar 2,5 mg of onderbreek de behandeling bij een dosis van 2,5 mg. Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p>	<p><i>Starten of verhogen van de dosis van een sterke inductor tijdens behandeling met mavacamten:</i> Controleer LVOT-gradiënt en LVEF 4 weken later. Pas de dosis mavacamten aan op basis van klinische beoordeling en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p> <p><i>Staken of verlagen van de dosis van een sterke inductor tijdens behandeling met mavacamten:</i> Verlaag mavacamten met één dosisniveau wanneer een dosis van 5 mg of hoger wordt gebruikt. Houd de dosis mavacamten aan wanneer 2,5 mg wordt gebruikt. Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p>
Matige of zwakke CYP2C19-inductor (bijv. letermovir, norethisteron, prednison)	Geen dosisaanpassing. Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt. Pas de dosis mavacamten aan op basis van klinische beoordeling (zie rubriek 4.2).	<p><i>Starten van de dosis van een matige of zwakke inductor tijdens behandeling met mavacamten:</i> Controleer LVOT-gradiënt en LVEF 4 weken later. Pas de dosis mavacamten aan op basis van klinische beoordeling en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p> <p><i>Staken van een matige of zwakke inductor tijdens behandeling met mavacamten:</i> Verlaag mavacamten met één dosisniveau wanneer een dosis van 5 mg of hoger wordt gebruikt. Houd de dosis mavacamten aan wanneer 2,5 mg wordt gebruikt. Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt. Pas de dosis mavacamten aan op basis van klinische beoordeling (zie rubriek 4.2).</p>

Gelijktijdig gebruikt geneesmiddel	Fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder*	Fenotype intermediaire, normale, snelle en ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerder
Matige of zwakke CYP3A4-inductor (bijv. fenobarbital, primidon)	<p><i>Starten of verhogen van de dosis van een matige of zwakke inductor tijdens behandeling met mavacamten:</i></p> <p>Controleer LVOT-gradiënt en LVEF 4 weken later. Pas de dosis mavacamten aan op basis van klinische beoordeling en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p> <p><i>Staken of verlagen van de dosis van een matige of zwakke inductor tijdens behandeling met mavacamten:</i></p> <p>Verlaag de dosis mavacamten naar 2,5 mg of onderbreek de behandeling bij een dosis van 2,5 mg. Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt (zie rubriek 4.2).</p>	Geen dosisaanpassing. Controleer LVEF 4 weken later en hervat vervolgens het controle- en titratieschema van de patiënt. Pas de dosis mavacamten aan op basis van klinische beoordeling (zie rubriek 4.2).

\* Geldt ook voor patiënten van wie het CYP2C19-fenotype nog niet is bepaald.

<sup>a</sup> Omeprazol wordt beschouwd als een zwakke CYP2C19-remmer bij een eenmaaldaagse dosis van 20 mg en een matige CYP2C19-remmer bij een totale dagelijkse dosis van 40 mg.

#### Effect van mavacamten op andere geneesmiddelen

Uit *in-vitro*-gegevens van mavacamten blijkt een mogelijke inductie van CYP3A4. Gelijktijdige toediening gedurende 17 dagen van mavacamten met klinisch relevante blootstellingen bij normale, snelle en ultrasnelle metaboliseerders van CYP2C19 heeft niet geleid tot een verhoging van blootstelling aan ethinylestradiol en norethisteron, wat bestanddelen zijn van gebruikelijke orale anticonceptiva en substraten voor CYP3A4. Bovendien heeft gelijktijdige toediening gedurende 16 dagen van mavacamten met klinisch relevante blootstellingen bij normale metaboliseerders van CYP2C19 geleid tot een afname van de plasmaconcentratie van midazolam van 13%. Deze verandering werd niet als klinisch significant beschouwd.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

CAMZYOS is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.3). Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, vóór de behandeling een negatieve zwangerschapstest hebben en voorlichting krijgen over de ernstige risico's voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na stopzetting van CAMZYOS, aangezien het ongeveer 5 halfwaardetijden (ongeveer 45 dagen voor normale CYP2C19 metaboliseerders en 115 dagen voor trage CYP2C19 metaboliseerders) duurt voor mavacamten uit het lichaam is nadat de behandeling gestopt is (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Als de behandeling met mavacamten wordt gestopt vanwege een geplande zwangerschap, moet rekening worden gehouden met een mogelijke terugkeer van LVOT-obstructie en symptoomlast (zie rubriek 4.4).

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van mavacamten bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het vermoeden bestaat dat mavacamten embryofetale toxiciteit veroorzaakt wanneer het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Daarom is CAMZYOS gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). CAMZYOS moet 6 maanden voor een geplande zwangerschap worden gestopt (zie rubriek 4.4). Wanneer een patiënt zwanger is, moet

mavacamten worden gestaakt. Er moet medisch advies gegeven worden met betrekking tot het risico op schadelijke effecten van de behandeling voor de foetus, en er moeten echo's worden gemaakt.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of mavacamten/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Er is geen informatie over de uitscheiding van mavacamten/metabolieten in dierlijke melk (zie rubriek 5.3). Vrouwen mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met mavacamten omdat de nadelige effecten van mavacamten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen niet bekend zijn.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid van mensen die mavacamten gebruiken. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Mavacamten heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens het gebruik van mavacamten kan duizeligheid optreden. Patiënten moet worden geadviseerd om geen auto te rijden of machines te bedienen als ze last hebben van duizeligheid.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen met mavacamten zijn duizeligheid (17%), dyspneu (12%), systolische disfunctie (5%) en syncope (5%).

#### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die zijn behandeld met mavacamten in twee fase 3-onderzoeken (EXPLORER-HCM en VALOR-HCM) worden hieronder in tabelvorm weergegeven. In totaal kregen 179 patiënten een dagelijkse dosis van 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg mavacamten. De mediane behandelduur voor patiënten die mavacamten kregen was 30,1 weken (bereik: 1,6 tot 40,3 weken).

De bijwerkingen die zijn opgenomen in tabel 3 worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse in MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende frequentie en ernst. Verder worden de overeenkomende frequentiecategorieën voor elke bijwerking als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 3: Bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid	Zeer vaak
	Syncope	Vaak
<b>Hartaandoeningen</b>	Systolische disfunctie <sup>a</sup>	Vaak
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Dyspneu	Zeer vaak

<sup>a</sup>Gedefinieerd als LVEF  $< 50\%$  met of zonder symptomen.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Systolische disfunctie

In klinische fase 3-onderzoeken had 5% (9/179) van de patiënten in de mavacamtengroep tijdens de behandeling last van omkeerbare verlagingen van LVEF < 50% (mediaan: 45%; bereik: 35-49%). Bij 56% (5/9) van deze patiënten werden verlagingen waargenomen zonder andere klinische manifestaties. Bij alle patiënten die werden behandeld met mavacamten, herstelde de LVEF zich na onderbreking van mavacamten en ronden de patiënten het onderzoek af met behoud van de behandeling (zie rubriek 4.4).

### Dyspneu

In klinische fase 3-onderzoeken werd dyspneu gemeld bij 12,3% van de patiënten die werden behandeld met mavacamten, vergeleken met 8,7% van de patiënten die placebo kregen. In het EXPLORER-HCM-onderzoek werden de meeste (67%) voorvallen van dyspneu gemeld na stopzetting van mavacamten, met een mediane tijd tot het eerste optreden van klachten van 2 weken (bereik: 0,1-4,9) na de laatste dosis.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is beperkte ervaring met overdosering van mavacamten bij mensen. Mavacamten is als een enkelvoudige dosis tot maximaal 144 mg gegeven aan patiënten met hypertrofische cardiomyopathie (HCM). Bij die dosis is één ernstige bijwerking opgetreden die bestond uit vasovagale reactie, hypotensie en asystolie met een duur van 38 seconden. Bij gezonde proefpersonen zijn doses tot maximaal 25 mg toegediend gedurende maximaal 25 dagen. Bij het doseringsniveau van 25 mg hadden 3 van de 8 deelnemers die hiermee werden behandeld een verlaging van de LVEF van 20% of meer. Systolische disfunctie is het meest waarschijnlijke gevolg van een overdosis mavacamten. Als dat nodig mocht zijn, bestaat de behandeling van een overdosis mavacamten uit stopzetting van de behandeling met mavacamten en medische ondersteunende maatregelen om de hemodynamische status te behouden (bijv. starten van inotrope ondersteuning met adrenerge middelen), waaronder nauwgezet controleren van vitale functies en LVEF en beheersing van de klinische toestand van de patiënt.

Bij gezonde proefpersonen die 's nachts vastten, zorgde de toediening van actieve kool 2 uur (ongeveer  $t_{\max}$ ) na inname van een dosis mavacamten van 15 mg voor een vermindering van de absorptie met 20%, uitgedrukt in  $AUC_{0-72}$ . Toediening van actieve kool 6 uur na de dosis mavacamten had geen effect op de absorptie. Vroegtijdige toediening (voorafgaand aan of zo snel mogelijk na  $t_{\max}$ ) van actieve kool kan dus worden overwogen bij de behandeling van een overdosis mavacamten of accidentele inname. Na inname van voedsel kan actieve kool nog steeds effectief zijn na 2 uur na de inname van mavacamten vanwege de vertraagde  $t_{\max}$  (zie rubriek 5.2).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Harttherapie, overige hartmedicatie, ATC-code: C01EB24



## Werkingsmechanisme

Mavacamten is een selectieve, allosterische en reversibele cardiale myosineremmer. Mavacamten moduleert het aantal myosinekoppen dat kan overgaan tot een kracht genererende toestand en vermindert (of normaliseert in het geval van HCM) op die manier de waarschijnlijkheid dat een systolische en residuele diastolische kruisbrug gevormd kan worden die kracht levert. Mavacamten verschuift ook de gehele myosinepopulatie in de richting van een energiebesparende, maar beschikbare, zeer ontspannen staat. Overmatige vorming van kruisbruggen en ontregeling van de zeer ontspannen toestand van myosine zijn mechanistische kenmerken van HCM, wat kan leiden tot hypercontractiliteit, verminderde ontspanning, overmatig energieverbruik en myocardwandbelasting. Bij HCM-patiënten normaliseert de remming van cardiaal myosine met mavacamten die contractiliteit, vermindert het dynamische LVOT-obstructie en verbetert het cardiale vuldruk.

## Farmacodynamische effecten

### LVEF

In het EXPLORER-HCM-onderzoek was de gemiddelde (SD) LVEF in rust 74% (6) bij baseline in beide behandelgroepen, de verlaging van gemiddelde absolute verandering in LVEF ten opzichte van baseline was -4% (95%-BI: -5,3; -2,5) in de mavacamtengroep en 0% (95%-BI: -1,2; 1,0) in de placebogroep tijdens de 30 weken durende behandelingsperiode. In week 38 was de gemiddelde LVEF, na een 8 weken durende onderbreking van mavacamten, in beide groepen vergelijkbaar met de baseline.

### LVOT-obstructie

In het EXPLORER-HCM-onderzoek bereikten patiënten in week 4 een verlaging in de gemiddelde LVOT-gradiënt in rust en na provocatie (Valsalva) die aanhield tijdens het hele 30 weken durende onderzoek. In week 30 was de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in LVOT-gradiënt in rust en met Valsalva respectievelijk -39 (95%-BI: -44,0; -33,2) mmHg en -49 (95%-BI: -55,4; -43,0) mmHg voor de mavacamtengroep en respectievelijk -6 (95%-BI: -10,5; -0,5) mmHg en -12 (95%-BI: -17,6; -6,6) mmHg voor de placebogroep. In week 38, na een uitwasperiode van mavacamten van 8 weken, waren de LVEF en LVOT-gradiënten in beide behandelgroepen vergelijkbaar met baseline.

### Cardiale elektrofysiologie

Bij HCM kan het QT-interval intrinsiek verlengd zijn door de onderliggende ziekte in samenhang met ventriculaire pacing of in samenhang met geneesmiddelen die QT-verlenging kunnen veroorzaken en die veel worden gebruikt bij HCM-patiënten. Een analyse van de blootstellingsrespons van alle klinische onderzoeken met HCM-patiënten heeft een concentratieafhankelijke verkorting van het QTcF-interval aangetoond met mavacamten. De gemiddelde, voor placebo gecorrigeerde, verandering ten opzichte van baseline bij HOCM-patiënten was -8,7 ms (boven- en ondergrens van het 90%-BI respectievelijk -6,7 ms en -10,8 ms) bij de gemiddelde steady-state  $C_{max}$  van 452 ng/ml. Patiënten met langere QTcF-intervallen bij baseline vertoonden meestal de grootste verkorting.

Overeenkomend met niet-klinische bevindingen bij normale harten, ging in één onderzoek de aanhoudende blootstelling van gezonde proefpersonen aan mavacamten op een supratherapeutisch niveau dat leidde tot een duidelijke vermindering van systolische functie, gepaard met een QTc-verlenging (< 20 ms). Er zijn geen acute QTc-veranderingen waargenomen bij vergelijkbare (of hogere) blootstellingen na enkelvoudige doses. De bevindingen in gezonde harten worden toegeschreven aan een adaptieve respons op mechanische en functionele cardiale veranderingen (uitgesproken mechanische depressie van de linker ventrikel) die optreden in reactie op de remming van myosine in harten met een normale fysiologie en contractiliteit van de linker ventrikel.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### EXPLORER-HCM

De werkzaamheid van mavacamten werd beoordeeld in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter, internationaal fase 3-onderzoek met parallelle groepen waarin 251 volwassen patiënten werden ingesloten met HOCM NYHA-klasse II en III, LVEF  $\geq$  55% en

LVOT-piekgradiënt  $\geq 50$  mmHg in rust of met provocatie op het moment van HOCM-diagnose en LVOT-gradiënt met Valsalva  $\geq 30$  mmHg bij screening. De meerderheid van de patiënten kreeg achtergrondbehandeling voor HCM, dit was 96% in de mavacamtengroep (bètablokkers 76%, calciumkanaalblokkers 20%) en 87% in de placebogroep (bètablokkers 74%, calciumkanaalblokkers 13%).

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar eenmaal daags een startdosis van 5 mg mavacamten (123 patiënten) of overeenkomende placebo (128 patiënten) gedurende 30 weken. De dosis werd periodiek bijgesteld om de respons van de patiënten te optimaliseren (verlaging in LVOT-gradiënt met Valsalva-manoeuvre) en LVEF  $\geq 50\%$  te behouden, en plasmaconcentraties van mavacamten gaven hiervoor aanvullende informatie. Binnen het dosisbereik van 2,5 mg tot 15 mg, kregen in totaal 60 patiënten 5 mg en 40 patiënten 10 mg. Tijdens het onderzoek hadden 3 van de 7 patiënten die mavacamten kregen een LVEF  $< 50\%$  voorafgaand aan het bezoek in week 30 en onderbraken tijdelijk hun dosis; 2 patiënten hervatten de behandeling op dezelfde dosis en bij 1 patiënt werd de dosis verlaagd van 10 mg naar 5 mg.

Toewijzing van de behandeling was gestratificeerd op NYHA-klasse (II of III) bij baseline, huidige behandeling met bètablokkers (ja of nee) en type ergometer (loopband of fiets) dat is gebruikt voor het meten van het piekvolume in zuurstofverbruik ( $pVO_2$ ). Patiënten met een duale achtergrondbehandeling met een bètablokker en calciumkanaalblokker of disopyramide of ranolazine werden uitgesloten. Patiënten met een bekende infiltratie of stapelingsziekte die hypertrofie veroorzaakt die sterk lijkt op HOCM, zoals de ziekte van Fabry, amyloïdose of syndroom van Noonan met hypertrofie van de linker ventrikel, werden ook uitgesloten.

De demografische gegevens bij baseline en ziektekenmerken waren evenwichtig verdeeld over de groepen met mavacamten en placebo. De gemiddelde leeftijd was 59 jaar, 54% (mavacamten) *versus* 65% (placebo) was man, gemiddelde *body mass index* (BMI) was  $30 \text{ kg/m}^2$ , gemiddelde hartfrequentie 63 bpm, gemiddelde bloeddruk 128/76 mmHg en 90% was Kaukasisch. Bij baseline had ongeveer 73% van de gerandomiseerde proefpersonen NYHA-klasse II en 27% had NYHA-klasse III. De gemiddelde LVEF was 74% en de gemiddelde LVOT met Valsalva was 73 mmHg. Van de gerandomiseerde proefpersonen was 8% behandeld met eerdere septumreductie, gebruikte 75% bètablokkers, gebruikte 17% calciumkanaalblokkers, had 14% een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren en had 23% een implanteerbare cardioverter-defibrillator (23%). In EXPLORER-HCM waren 85 patiënten 65 jaar of ouder, 45 patiënten kregen mavacamten.

De primaire uitkomstmaat was onder andere een verandering in week 30 in inspanningsvermogen gemeten door  $pVO_2$  en symptomen gemeten met functionele classificatie volgens NYHA, gedefinieerd als een verbetering van  $pVO_2$  met  $\geq 1,5 \text{ ml/kg/min}$  en een verbetering in NYHA-klasse van minimaal 1 OF een verbetering van  $pVO_2$  met  $\geq 3,0 \text{ ml/kg/min}$  en geen verslechtering in NYHA-klasse.

In week 30 voldeed een groter deel van de patiënten die waren behandeld met mavacamten aan de primaire en secundaire eindpunten vergeleken met placebo (zie tabel 4).

**Tabel 4: Analyse van de primaire samengestelde en secundaire eindpunten van het EXPLORER-HCM-onderzoek**

	<b>Mavacamten N = 123</b>	<b>Placebo N = 128</b>
<b>Patiënten die het primaire eindpunt bereikten in week 30, n (%)</b>	45 (37%)	22 (17%)
Behandelverschil* (95%-BI)	19,4 (8,67; 30,13)	
p-waarde	0,0005	

	<b>Mavacamten N = 123</b>	<b>Placebo N = 128</b>
<b>Verandering t.o.v. baseline in LVOT-piekgradiënt na inspanning in week 30, mmHg</b>	N = 123	N = 128
Gemiddelde (SD)	-47 (40)	-10 (30)
Behandelverschil* (95%-BI)	-35 (-43; -28)	
p-waarde	< 0,0001	
<b>Verandering tussen baseline en week 30 in pVO<sub>2</sub>, ml/kg/min</b>	N = 123	N = 128
Gemiddelde (SD)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Behandelverschil* (95%-BI)	1,4 (0,6; 2)	
p-waarde	< 0,0006	
<b>Patiënten met een verbetering in NYHA-klasse <math>\geq</math> 1 in week 30</b>	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65%)	40 (31%)
Behandelverschil (95%-BI)	34 (22; 45)	
p-waarde	< 0,0001	
<b>Verandering tussen baseline en week 30 in KCCQ-23 CSS<sup>†</sup></b>	N = 92	N = 88
Gemiddelde (SD)	14 (14)	4 (14)
Behandelverschil* (95%-BI)	9 (5; 13)	
p-waarde	< 0,0001	
<b>Baseline</b>	N = 99	N = 97
Gemiddelde (SD)	71 (16)	71 (19)
<b>Verandering tussen baseline en week 30 in domeinscore HCMSQ SoB<sup>‡</sup></b>	N = 85	N = 86
Gemiddelde (SD)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Behandelverschil* (95%-BI)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
p-waarde	< 0,0001	
<b>Baseline</b>	N = 108	N = 109
Gemiddelde (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

\* Verschil gemiddelde kleinste kwadraten

<sup>†</sup> KCCQ-23 CSS = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score*. De KCCQ-23 CSS is afgeleid van de totale symptoomscore (TSS) en de *Physical Limitations* (PL)-score van de KCCQ-23. De CSS loopt van 0 tot 100, waarbij hogere scores staan voor een betere gezondheidstoestand. Een significant behandelingseffect op de KCCQ-23 CSS ten gunste van mavacamten werd voor het eerst waargenomen in week 6 en bleef consistent t/m week 30.

<sup>‡</sup> HCMSQ SoB = *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath*. De domeinscore HCMSQ SoB meet frequentie en ernst van kortademigheid. De domeinscore HCMSQ SoB loopt van 0 tot 18, waarbij lagere scores staan voor minder kortademigheid. Een significant behandelingseffect op de HCMSQ SoB ten gunste van mavacamten werd voor het eerst waargenomen in week 4 en bleef consistent t/m week 30.

Van verschillende demografische kenmerken, ziektekenmerken bij baseline en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen werd de invloed op de uitkomsten onderzocht. Resultaten van de primaire analyse was in alle geanalyseerde subgroepen consistent in het voordeel van mavacamten.

### VALOR-HCM

De werkzaamheid van mavacamten werd geëvalueerd in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek van 16 weken bij 112 patiënten met symptomatische HOCM die in aanmerking kwamen voor septumreductie (SRT). Patiënten met ernstige symptomatische geneesmiddel-refractaire HOCM en NYHA-klasse III/IV of klasse II met syncope bij inspanning of bijna-syncope werden ook in het onderzoek opgenomen. Patiënten moesten een LVOT-piekgradiënt  $\geq$  50 mmHg in rust of bij provocatie hebben, en een LVEF  $\geq$  60%. Patiënten moesten in de afgelopen 12 maanden zijn doorverwezen voor SRT of kwamen hiervoor in aanmerking en overwogen actief om de procedure te plannen.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd om eenmaal daags een behandeling met mavacamten of placebo te ontvangen. De dosis werd periodiek aangepast binnen het doseringsbereik van 2,5 mg tot 15 mg om de patiëntrespons te optimaliseren.

De demografische gegevens bij baseline en ziektekenmerken waren evenwichtig verdeeld over de groepen met mavacamten en placebo. De gemiddelde leeftijd was 60,3 jaar, 51% was man, gemiddelde BMI was 31 kg/m<sup>2</sup>, gemiddelde hartfrequentie 64 bpm, gemiddelde bloeddruk 131/74 mmHg en 89% was Kaukasisch. Bij baseline had ongeveer 7% van de gerandomiseerde proefpersonen NYHA-klasse II en 92% had NYHA-klasse III. 46% kreeg monotherapie met bètablokkers, 15% kreeg monotherapie met calciumkanaalblokkers, 33% kreeg een gemengde combinatie van bètablokkers en calciumkanaalblokkers, en 20% kreeg disopyramide als monotherapie of in combinatie met een andere behandeling. In VALOR-HCM waren 45 patiënten 65 jaar of ouder, 24 patiënten kregen mavacamten.

Mavacamten bleek superieur ten opzichte van placebo wat betreft het voldoen aan het primaire samengestelde eindpunt in week 16 (zie tabel 5). Het primaire eindpunt was een samenstelling van

- de beslissing van de patiënt om door te gaan met SRT voorafgaand aan of in week 16 of
- patiënten die in aanmerking blijven komen voor SRT (LVOT-gradient van  $\geq 50$  mmHg en NYHA-klasse III-IV, of klasse II met syncope bij inspanning of bijna-syncope) in week 16.

De behandelingseffecten van mavacamten op LVOT-obstructie, functionele capaciteit, gezondheidsstatus en biomarkers van het hart werden onderzocht op verandering van baseline t/m week 16 in LVOT-gradient na inspanning, aandeel patiënten met verbetering in NYHA-klasse, KCCQ-23 CSS, NT-proBNP en cardiaal troponine I. In het VALOR-HCM-onderzoek liet hiërarchische toetsing van secundaire werkzaamheidseindpunten een significante verbetering zien in de mavacamten-groep ten opzichte van de placebogroep (zie tabel 5).

**Tabel 5: Analyse van de primaire samengestelde en secundaire eindpunten uit het VALOR-HCM-onderzoek**

	<b>Mavacamten N = 56</b>	<b>Placebo N = 56</b>
<b>Patiënten die het primaire samengestelde eindpunt bereikten in week 16, n (%)</b>	10 (17,9)	43 (76,8)
Behandelverschil (95%-BI)	58,9 (44,0; 73,9)	
p-waarde	< 0,0001	
Beslissing van patiënt om door te gaan met SRT	2 (3,6)	2 (3,6)
Komt in aanmerking voor SRT op basis van criteria uit richtlijn	8 (14,3)	39 (69,6)
SRT-status niet evalueerbaar (gerekend als: voldoet aan primaire eindpunt)	0 (0,0)	2 (3,6)
<b>Verandering t.o.v. baseline in LVOT-piekgradient na inspanning in week 16 (mmHg)</b>	N = 55	N = 53
Gemiddelde (SD)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Behandelverschil* (95%-BI)	-37,2 (-48,1; -26,2)	
p-waarde	< 0,0001	
<b>Patiënten met een verbetering in NYHA-klasse <math>\geq 1</math> in week 16</b>	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5%)	12 (21,4%)
Behandelverschil (95%-BI)	41,1 (24,5%; 57,7%)	
p-waarde	< 0,0001	

	<b>Mavacamten N = 56</b>	<b>Placebo N = 56</b>
<b>Verandering tussen baseline en week 16 in KCCQ-23 CSS<sup>†</sup></b>	N = 55	N = 53
Gemiddelde (SD)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Behandelverschil* (95%-BI)	9,5 (4,9; 14,0)	
p-waarde	< 0,0001	
Baseline	N = 56	N = 56
gemiddelde (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
<b>Verandering tussen baseline en week 16 in NT-proBNP</b>	N = 55	N = 53
ng/l ratio meetkundig gemiddelde	0,35	1,13
Ratio meetkundig gemiddelde mavacamten/placebo (95%-BI)	0,33 (0,27; 0,42)	
p-waarde	< 0,0001	
<b>Verandering tussen baseline en week 16 in cardiaal troponine I</b>	N = 55	N = 53
ng/l ratio meetkundig gemiddelde	0,50	1,03
Ratio meetkundig gemiddelde mavacamten/placebo (95%-BI)	0,53 (0,41; 0,70)	
p-waarde	< 0,0001	

\* Verschil gemiddelde kleinste kwadraten.

<sup>†</sup> KCCQ-23 CSS = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score*. De KCCQ-23 CSS is afgeleid van de totale symptoomscore (TSS) en de *Physical Limitations* (PL)-score van de KCCQ-23. De CSS loopt van 0 tot 100, waarbij hogere scores staan voor een betere gezondheidstoestand.

In het VALOR-HCM-onderzoek toonden de secundaire eindpunten van NT-proBNP in week 16 (zie tabel 5) een verlengde afname van baseline na behandeling met mavacamten in vergelijking met placebo, gelijkwaardig aan de afname die zichtbaar was in EXPLORER-HCM in week 30.

Verkennde analyse van de 'left ventricular mass index' (LVMI) en 'left atrium volume index' (LAVI) toonde afnamen in de met mavacamten behandelde patiënten in vergelijking met placebo in EXPLORER-HCM en VALOR-HCM.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met CAMZYOS in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met HCM (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacodynamische eigenschappen**

### Absorptie

Mavacamten wordt vlot geabsorbeerd met een mediane  $t_{\max}$  van 1 uur (bereik: 0,5 tot 3 uur) na orale toediening met een geschatte orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 85% binnen het klinische dosisbereik. De toename in blootstelling aan mavacamten is over het algemeen dosisproportioneel na eenmaaldaagse toedieningen van mavacamten (2 mg tot 48 mg).

Na een enkelvoudige dosis van 15 mg mavacamten zijn de  $C_{\max}$  en  $AUC_{\inf}$  respectievelijk 47% en 241% hoger bij trage CYP2C19 metaboliseerders vergeleken met normale metaboliseerders. De gemiddelde halfwaardetijd is verlengd bij trage CYP2C19 metaboliseerders vergeleken met normale metaboliseerders (respectievelijk 23 dagen vergeleken met 6 tot 9 dagen).

Interindividuele farmacokinetische variabiliteit is matig, met een variatiecoëfficiënt voor blootstelling van ongeveer 30-50% voor  $C_{\max}$  en AUC.

Een vetrijke, calorierijke maaltijd vertraagde de absorptie en gaf een mediane  $t_{\max}$  van 4 uur (bereik: 0,5 tot 8 uur) in de gevoede toestand, vergeleken met 1 uur in nuchtere toestand. Toediening samen met een maaltijd leidde tot een afname van 12% in  $AUC_{0-\inf}$ , deze afname wordt echter niet als klinisch significant beschouwd. Mavacamten mag met of zonder een maaltijd worden toegediend.

Aangezien mavacamten op basis van de klinische respons stapsgewijs wordt verhoogd of verlaagd (zie rubriek 4.2), worden de gesimuleerde steady-state blootstellingen samengevat met gebruikmaking van afzonderlijke doseringen per fenotype (zie tabel 6).

**Tabel 6: Gesimuleerde gemiddelde steady-state concentratie per dosis en CYP2C19-fenotype bij patiënten bij wie de dosis op basis van Valsalva LVOT en LVEF naar effect stapsgewijs is verhoogd of verlaagd**

Dosis	Mediane concentratie (ng/ml)				
	Trage metaboliseerders	Intermediaire metaboliseerders	Normale metaboliseerders	Snelle metaboliseerders	Ultrasnelle metaboliseerders
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

#### Distributie

In klinische onderzoeken is de plasma-eiwitbinding van mavacamten 97-98%. De concentratieverhouding van bloed tot plasma is 0,79. Het schijnbare verdelingsvolume (Vd/F) varieerde van 114 l tot 206 l. Er zijn geen gerichte onderzoeken uitgevoerd voor het beoordelen van de distributie van mavacamten bij mensen, maar gegevens komen overeen met een hoog distributievolume.

Op basis van 10 mannelijke proefpersonen die 28 dagen mavacamten kregen, werd de hoeveelheid mavacamten die werd gedistribueerd naar sperma beschouwd als laag.

#### Biotransformatie

Mavacamten wordt uitgebreid gemetaboliseerd, primair via CYP2C19 (74%), CYP3A4 (18%) en CYP2C9 (7,6%), op basis van fenotypering van de reactie in vitro. Het metabolisme zal naar verwachting via alle drie de routes verlopen, en voornamelijk via CYP2C19 bij intermediaire, normale, snelle en ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerders. In menselijk plasma zijn 3 metabolieten gevonden. De blootstelling aan het meest overvloedig voorkomende metaboliet MYK-1078 in menselijk plasma was minder dan 4% van de blootstelling aan mavacamten en de blootstelling aan de andere twee metabolieten was minder dan 3% van de blootstelling aan mavacamten, wat erop wijst dat deze een minimale tot geen invloed hebben op de algehele werking van mavacamten. Bij trage CYP2C19 metaboliseerders wordt mavacamten primair gemetaboliseerd door CYP3A4. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het metabolietenprofiel bij trage CYP2C19 metaboliseerders.

#### Effect van mavacamten op andere CYP-enzymen

Op basis van preklinische gegevens, voor een dosis van maximaal 5 mg bij trage CYP2C19 metaboliseerders en een dosis van maximaal 15 mg bij intermediaire tot ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerders, is mavacamten in klinisch relevante concentraties geen remmer van CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 of 3A4.

#### Effect van mavacamten op transporteiwitten

*In vitro*-gegevens wijzen erop dat mavacamten geen remmer is van belangrijke effluxtransporteiwitten (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 of MATE2-K) of belangrijke uptaketransporteiwitten (transportpolypeptiden voor organische anionen [OATP's], transporteiwitten voor organische kationen [OCT's] of transporteiwitten voor organische anionen [OAT's]) in therapeutische concentraties, voor een dosis van maximaal 5 mg bij trage CYP2C19 metaboliseerders en een dosis van maximaal 15 mg bij intermediaire tot ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerders.

## Eliminatie

De klaring van mavacamten uit plasma vindt primair plaats door cytochroom P450-enzymen. De terminale halfwaardetijd is 6 tot 9 dagen bij normale CYP2C19 metaboliseerders en 23 dagen voor trage CYP2C19 metaboliseerders.

De halfwaardetijd is naar schatting 6 dagen voor ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerders, 8 dagen voor snelle CYP2C19 metaboliseerders en 10 dagen voor intermediaire CYP2C19 metaboliseerders.

Geneesmiddelaccumulatie vindt plaats met een accumulatieverhouding van ongeveer 2 maal voor  $C_{\max}$  en ongeveer 7 maal voor AUC, bij normale CYP2C19 metaboliseerders. De accumulatie hangt af van de status van het metabolisme ten aanzien van CYP2C19, waarbij de grootste accumulatie wordt waargenomen bij trage CYP2C19 metaboliseerders. In steady-state is de verhouding piek- tot dalconcentratie in plasma bij eenmaaldaagse toediening ongeveer 1,5.

Na een enkelvoudige dosis van 25 mg met  $^{14}\text{C}$  gelabeld mavacamten bij normale CYP2C19 metaboliseerders, werd 7% en 85% van de totale radioactiviteit teruggevonden in respectievelijk de ontlasting en urine van normale CYP2C19 metaboliseerders. Onveranderde actieve stof werd voor ongeveer 1% en 3% van de toegediende dosis teruggevonden in respectievelijk de ontlasting en urine.

## CYP2C19-fenotype

Polymorf CYP2C19 is het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het metabolisme van mavacamten. Iemand met twee normaal werkende allelen is een normale CYP2C19 metaboliseerder (bijv. \*1/\*1). Iemand met twee niet-functionele allelen is een trage CYP2C19 metaboliseerder (bijv. \*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3).

De incidentie van het fenotype trage CYP2C19 metaboliseerder loopt uiteen van ongeveer 2% in Kaukasische en 18% in Aziatische populaties.

## Lineariteit/non-lineariteit

Blootstelling aan mavacamten nam ongeveer dosisproportioneel toe tussen 2 mg en 48 mg en zal naar verwachting een dosisproportionele toename van de blootstelling opleveren in het therapeutische bereik van 2,5 mg tot 5 mg bij trage CYP2C19 metaboliseerders en van 2,5 mg tot 15 mg bij intermediaire tot ultrasnelle CYP2C19 metaboliseerders.

## Bijzondere populaties

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van mavacamten met farmacokinetische populatiemodellering op basis van leeftijd, geslacht, ras of etniciteit.

## Leverfunctiestoornis

Er is een farmacokinetisch onderzoek met een enkelvoudige dosis uitgevoerd bij patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis en in een controlegroep met normale leverfunctie. Blootstelling aan mavacamten (AUC) nam toe met 3,2 maal en 1,8 maal bij patiënten met respectievelijk een lichte en matige functiestoornis vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Er was geen effect van de leverfunctie op  $C_{\max}$ , wat overeenkomt met geen verandering in de absorptie en/of het distributievolume. De hoeveelheid mavacamten die werd uitgescheiden in urine was in alle 3 de onderzoeksgroepen 3%. Er is geen gericht farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd met patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis.

## Nierfunctiestoornis

Ongeveer 3% van de dosis mavacamten wordt uitgescheiden in de urine als oorspronkelijke stof. Een farmacokinetische populatieanalyse, waarbij de laagste eGFR 29,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> was, liet geen correlatie zien tussen nierfunctie en blootstelling. Er is geen gericht farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd met patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Toxicologische bevindingen hielden over het algemeen verband met nadelige verminderingen van de hartfunctie die overeenkomen met overmatige primaire farmacologie bij gezonde dieren. Deze effecten traden op bij klinisch relevante blootstellingen.

#### Reproductietoxiciteit en vruchtbaarheid

In reproductietoxiciteitsonderzoeken werd bij geen van de onderzochte doses bewijs gevonden voor een effect van mavacamten op paring en vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten of op de levensvatbaarheid en vruchtbaarheid van nakomelingen van moederdieren. De plasmablootstellingen (AUC) van mavacamten in de hoogste onderzochte doses waren echter lager dan bij mensen in de maximaal aanbevolen dosis bij mensen (MRHD).

#### Embryofoetale en postnatale ontwikkeling

Mavacamten had een nadelig effect op de embryofoetale ontwikkeling bij ratten en konijnen. Wanneer mavacamten oraal werd toegediend aan zwangere ratten tijdens de periode van organogenese, werd een lager gemiddeld foetaal lichaamsgewicht, toename in post-implantatieverlies en foetale misvorming (visceraal en skeletaal) waargenomen bij klinisch relevante blootstellingen. Viscerale misvormingen betroffen hartmisvorming bij foetussen, waaronder één volledige *situs inversus*, en skeletspierstelselafwijkingen werden voornamelijk zichtbaar als een toegenomen incidentie van gefuseerde sternbrae.

Wanneer mavacamten oraal werd toegediend aan zwangere konijnen tijdens de periode van organogenese werden viscerale en skeletspierstelselafwijkingen waargenomen, die bestonden uit misvormingen van de grote bloedvaten (dilatie van truncus pulmonalis en/of aortaboog), gespleten verhemelte en toegenomen incidentie van gefuseerde sternbrae. Maternale blootstellingsniveaus (AUC) op het doseringsniveau dat geen effect had op de embryofoetale ontwikkeling bij beide diersoorten waren lager dan die bij mensen in de MRHD.

In een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek leidde de toediening van mavacamten aan zwangere ratten vanaf dag 6 van de dracht tot lactatie/postpartum dag 20 niet tot nadelige effecten bij de moederdieren of nageslacht dat vanaf voor de geboorte (in utero) tot en met lactatie dagelijks werd blootgesteld. De maternale blootstelling was lager dan de MRHD. Er is geen informatie beschikbaar over de uitscheiding van mavacamten in dierlijke melk.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Inhoud capsule

Silica, colloïdaal gehydrateerd  
Mannitol (E421)  
Hypromellose (E464)  
Croscarmellosextrium (E468)  
Magnesiumstearaat



## Capsulehuls

### Alle sterktes

Gelatine

Titaandioxide (E171)

### CAMZYOS 2,5 mg harde capsules

Zwart ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

### CAMZYOS 5 mg harde capsules

Geel ijzeroxide (E172)

### CAMZYOS 10 mg harde capsules

Rood ijzeroxide (E172)

### CAMZYOS 15 mg harde capsules

Zwart ijzeroxide (E172)

## Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172)

Schellak (E904)

Propyleenglycol (E1520)

Ammoniumhydroxide-oplossing, geconcentreerd (E527)

Kaliumhydroxide (E525)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

B blister van polyvinylchloride (PVC) / polychloortrifluorethyleen (PCTFE) / aluminiumfolie met 14 harde capsules.

Verpakkingsgrootte van 14, 28 of 98 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1716/001-012

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juni 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat CAMZYOS in een lidstaat in de handel wordt gebracht, dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de inhoud en vorm van het voorlichtingsmateriaal, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma, af te stemmen met de nationale bevoegde autoriteiten.

Het voorlichtingsprogramma is gericht op het informeren van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten over belangrijke risico's die samenhangen met CAMZYOS. De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in elke lidstaat waar CAMZYOS in de handel wordt gebracht, toegang hebben tot/worden voorzien van het informatiepakket voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Informatie over waar de meest recente Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) te vinden is
- Checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Patiëntenfolder
- Patiëntenkaart

**De checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** bevat de volgende belangrijke boodschappen:

Voorafgaand aan de start van de behandeling:

*Voor patiënten die zwanger kunnen worden*

- Bevestig voorafgaand aan de start van de behandeling een negatieve zwangerschapstest;
- Informeer over het risico van CAMZYOS op embryofetale toxiciteit;
- Informeer over de noodzaak van het vermijden van zwangerschap en de noodzaak om een effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken tijdens behandeling met CAMZYOS en gedurende 6 maanden na het staken van de behandeling.
- Instrueer patiënten om direct contact met u of een ander lid van het zorgteam op te nemen als ze zwanger worden of denken dat ze zwanger zijn.

*Voor alle patiënten*

- Voer een echocardiografie uit en bevestig dat de linkerventrieklejectiefraction (LVEF) van de patiënt  $\geq 55\%$  is voordat wordt gestart met de behandeling;
- Genotypering van patiënten voor CYP2C19-fenotype moet worden uitgevoerd om de juiste dosis CAMZYOS te bepalen;
- Controleer op potentiële interacties met CAMZYOS en alle andere geneesmiddelen (waaronder geneesmiddelen op voorschrift en zonder recept), kruidensupplementen en grapefruitsap. Gedetailleerde richtlijnen over dosisaanpassingen/contra-indicaties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, op basis van het CYP2C19-fenotype van de patiënt, is opgenomen in de Samenvatting van de productkenmerken (tabel 1 en tabel 2 van rubriek 4);
- Informeer patiënten over het risico op hartfalen dat samenhangt met CAMZYOS en vertel patiënten dat ze hun zorgverlener moeten raadplegen of direct medische hulp moeten inschakelen als ze last krijgen van verslechterde, aanhoudende of nieuwe kortademigheid, pijn op de borst, vermoeidheid, hartkloppingen of zwellen van de benen;
- Informeer patiënten over het risico op potentiële interacties met CAMZYOS en dat ze geen geneesmiddelen mogen starten of stoppen of de dosis van andere geneesmiddelen niet mogen wijzigen zonder eerst met u te overleggen;
- Geef de patiënt de patiëntenfolder en wijs op de patiëntenkaart in de folder.

Tijdens de behandeling bij elk klinisch bezoek (zoals beschreven in de Samenvatting van de productkenmerken)

*Voor patiënten die zwanger kunnen worden*

- Herinner patiënten aan het mogelijke risico op embryofetale toxiciteit dat samenhangt met CAMZYOS;
- Informeer over de noodzaak om zwangerschap te vermijden en de noodzaak om een effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na het staken hiervan;
- Controleer de zwangerschapsstatus periodiek tijdens de hele behandeling;
- Instrueer patiënten om direct contact met u of een ander lid van het zorgteam op te nemen als ze zwanger worden of denken dat ze zwanger zijn.

*Voor alle patiënten*

- Bevestig met een echocardiogram dat LVEF  $\geq 50\%$ . Als de LVEF bij enig bezoek  $< 50\%$  is, moet de behandeling ten minste 4 weken worden onderbroken en totdat de LVEF terugkeert naar  $\geq 50\%$ ;

- Controleer de LVOT-gradiënt met de Valsalva-manoeuvre en pas de dosis aan volgens de richtlijnen in de Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2;
- Controleer patiënten op tekenen, symptomen en klinische bevindingen van hartfalen volgens de richtlijn die wordt gegeven in de Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2 en 4.4;
- Controleer op intercurrente ziektes zoals infecties of aritmie (bijv. atriumfibrilleren of andere ongecontroleerde tachyritmie);
- Controleer op interacties tussen CAMZYOS en andere geneesmiddelen (waaronder geneesmiddelen op voorschrift en vrij verkrijgbare geneesmiddelen), kruidensupplementen en grapefruitsap waarmee de patiënt net is gestart, waarvan de dosering is veranderd of die de patiënt van plan is te gaan gebruiken; Gedetailleerde richtlijnen over dosisaanpassingen/contra-indicaties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, op basis van het CYP2C19-fenotype van de patiënt, is opgenomen in de Samenvatting van de productkenmerken (tabel 1 en tabel 2 van rubriek 4);
- Herinner patiënten aan de risico's die samenhangen met CAMZYOS en dat ze hun arts moeten raadplegen of direct medische hulp moeten inschakelen als ze last krijgen van verslechterde, aanhoudende of nieuwe kortademigheid, pijn op de borst, vermoeidheid, hartkloppingen of zwelling van de benen;
- Informeer de patiënt over de risico's van potentiële interacties met CAMZYOS;
- Informeer de patiënt over te ondernemen acties in geval van een overdosis en overgeslagen of uitgestelde doses;
- Geef de patiënt de patiëntenfolder en de patiëntenkaart, indien nodig.

#### Na de behandeling

##### *Voor patiënten die zwanger kunnen worden*

- Informeer patiënten over de noodzaak om zwangerschap te vermijden en de noodzaak om een effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken tot 6 maanden na het staken van CAMZYOS.

#### **De patiëntenkaart** bevat de volgende belangrijke boodschappen:

- Instructies voor de patiënt: Draag deze kaart altijd bij u. Vertel elke arts bij wie u op controle komt dat u CAMZYOS gebruikt.
- CAMZYOS is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische obstructieve hypertrofische cardiomyopathie. Raadpleeg de patiëntenfolder en de bijsluiter voor meer informatie of neem contact op met <insert local BMS contact>.

##### *Veiligheidsinformatie voor patiënten die zwanger kunnen worden (moet als eerste op de kaart staan):*

- CAMZYOS kan schade aan een ongeboren baby veroorzaken als het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt.
- CAMZYOS mag niet worden gebruikt als u zwanger bent of zwanger kunt worden en geen effectieve anticonceptiemethode gebruikt.
- Als u zwanger kunt worden, moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en tot 6 maanden na uw laatste dosis.
- Overleg met uw arts als u zwanger wilt worden.
- Als u vermoedt dat u zwanger bent of als u zwanger bent, moet u dit direct laten weten aan uw voorschrijver of arts.

##### *Veiligheidsinformatie voor alle patiënten:*

- Vertel het uw voorschrijver of arts of schakel direct andere medische hulp in als u last krijgt van nieuwe of verergerde klachten van hartfalen, waaronder kortademigheid, pijn op de borst, vermoeidheid, snel kloppend hart (hartkloppingen) of zwelling in de benen.
- Vertel uw voorschrijver of arts over alle nieuwe of bestaande medische aandoeningen.
- Vertel uw voorschrijver, arts of apotheker over uw behandeling met CAMZYOS voordat u nieuwe geneesmiddelen (waaronder geneesmiddelen op voorschrift en vrij verkrijgbare geneesmiddelen) of kruidensupplementen gaat gebruiken, omdat sommige van deze middelen de hoeveelheid CAMZYOS in uw lichaam kunnen verhogen en de kans op bijwerkingen (waarvan sommige ernstig kunnen zijn) hierdoor groter wordt. Stop niet met het gebruik van geneesmiddelen of kruidensupplementen die u al gebruikt en wijzig de dosis niet zonder eerst te

overleggen met uw arts of apotheker. Andere geneesmiddelen kunnen namelijk invloed hebben op de werking van CAMZYOS.

Vul dit gedeelte in of vraag uw voorschrijver van CAMZYOS om dit in te vullen.

Naam patiënt:

Naam voorschrijver:

Telefoonnummer praktijk:

Telefoonnummer na kantooruren:

Naam ziekenhuis (indien van toepassing):

**De patiëntenfolder** bevat de volgende belangrijke boodschappen:

*Berichten over risico op embryofetale toxiciteit worden eerst vermeld als uitscheurbare pagina:*

Als u zwanger kunt worden, lees dan onderstaande informatie door voordat u start met de behandeling met CAMZYOS. Bewaar deze pagina, zodat u hem later nog eens door kunt lezen.

- CAMZYOS mag niet worden gebruikt als u zwanger bent of zwanger kunt worden en geen effectieve anticonceptiemethode gebruikt, omdat CAMZYOS schade kan veroorzaken aan een ongeboren baby.
- Als u zwanger kunt worden, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben voordat u start met CAMZYOS.
- U moet een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en tot 6 maanden na uw laatste dosis CAMZYOS. Bespreek met uw arts welke anticonceptiemethode(n) het meest geschikt voor u is/zijn.
- Overleg met uw arts als u zwanger wilt worden.
- Als u vermoedt dat u zwanger bent of als u zwanger bent geworden terwijl u CAMZYOS gebruikt, moet u dit direct laten weten aan uw voorschrijver of arts. Uw voorschrijver of arts zal uw behandelingsmogelijkheden met u bespreken.

*Op de volgende pagina's:*

- Draag de patiëntenkaart altijd bij u en vertel elke arts bij wie u op controle komt dat u CAMZYOS gebruikt;
- Korte beschrijving van echocardiogrammen en waarom ze belangrijk zijn;
- CAMZYOS en hartfalen
  - Hartfalen wegens systolische disfunctie is een ernstige en soms fatale aandoening.
  - Vertel het uw voorschrijver of arts of schakel direct andere medische hulp in als u last krijgt van nieuwe of verergerde klachten van hartfalen, waaronder kortademigheid, pijn op de borst, vermoeidheid, snel kloppend hart (hartkloppingen) of zwelling in de benen.
  - Vertel het uw voorschrijver of arts als u last krijgt van een nieuwe of bestaande medische aandoening voorafgaand en tijdens de behandeling met CAMZYOS.
- CAMZYOS en interacties
  - Sommige geneesmiddelen, waaronder vrij verkrijgbare geneesmiddelen en sommige kruidensupplementen, kunnen de hoeveelheid CAMZYOS in uw lichaam beïnvloeden en de kans op bijwerkingen (waarvan sommige ernstig kunnen zijn) vergroten.
  - Vertel uw voorschrijver, arts, of apotheker over alle voorgeschreven geneesmiddelen, vrij verkrijgbare geneesmiddelen en kruidensupplementen die u gebruikt, ook als u ze niet elke dag gebruikt.
  - Start of stop niet met geneesmiddelen of kruidensupplementen en wijzig de dosis niet zonder eerst met uw voorschrijver, arts of apotheker te overleggen.
  - Enkele voorbeelden van producten die van invloed kunnen zijn op de hoeveelheid CAMZYOS in uw lichaam staan in tabel 1. Let op: deze voorbeelden zijn een richtlijn en gelden niet als volledige lijst van alle mogelijke geneesmiddelen die in deze categorie vallen. Het af en toe gebruiken van producten die het gehalte CAMZYOS in uw lichaam kunnen beïnvloeden, waaronder geneesmiddelen op voorschrift en vrij verkrijgbare geneesmiddelen, kruidensupplementen en grapefruitsap, wordt niet aanbevolen. Producten vermeld in tabel 1 'Voorbeelden van producten die van invloed kunnen zijn op CAMZYOS':
    - Omeprazol, esomeprazol

- Verapamil, diltiazem
  - Claritromycine, rifampicine
  - Fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
  - Fluoxetine, fluvoxamine
  - Ritonavir, cobicistat
  - Grapefruitsap
- Wanneer moet ik medische hulp inschakelen?
    - Vertel het aan elke arts bij wie u op controle komt als u last krijgt van bijwerkingen terwijl u CAMZYOS gebruikt. Ook als dit bijwerkingen zijn die niet in deze patiëntenfolder staan.
    - Vertel het uw voorschrijver of arts of schakel direct andere medische hulp in als u last krijgt van nieuwe of verergerde klachten van hartfalen, waaronder kortademigheid, pijn op de borst, vermoeidheid, snel kloppend hart (hartkloppingen) of zwelling in de benen.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CAMZYOS 2,5 mg harde capsules  
mavacamten

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 2,5 mg mavacamten.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsules

14 harde capsules

28 harde capsules

98 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1716/001 (verpakkingsgrootte van 14 harde capsules)  
EU/1/23/1716/002 (verpakkingsgrootte van 28 harde capsules)  
EU/1/23/1716/009 (verpakkingsgrootte van 98 harde capsules)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CAMZYOS 2,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CAMZYOS 2,5 mg capsules  
mavacamten

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CAMZYOS 5 mg harde capsules  
mavacamten

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 5 mg mavacamten.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsules

14 harde capsules

28 harde capsules

98 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1716/003 (verpakkingsgrootte van 14 harde capsules)  
EU/1/23/1716/004 (verpakkingsgrootte van 28 harde capsules)  
EU/1/23/1716/010 (verpakkingsgrootte van 98 harde capsules)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CAMZYOS 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CAMZYOS 5 mg capsules  
mavacamten

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CAMZYOS 10 mg harde capsules  
mavacamten

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 10 mg mavacamten.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsules

14 harde capsules

28 harde capsules

98 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1716/005 (verpakkingsgrootte van 14 harde capsules)  
EU/1/23/1716/006 (verpakkingsgrootte van 28 harde capsules)  
EU/1/23/1716/011 (verpakkingsgrootte van 98 harde capsules)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CAMZYOS 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CAMZYOS 10 mg capsules  
mavacamten

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CAMZYOS 15 mg harde capsules  
mavacamten

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 15 mg mavacamten.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsules

14 harde capsules

28 harde capsules

98 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/23/1716/007 (verpakkingsgrootte van 14 harde capsules)  
EU/1/23/1716/008 (verpakkingsgrootte van 28 harde capsules)  
EU/1/23/1716/012 (verpakkingsgrootte van 98 harde capsules)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

CAMZYOS 15 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CAMZYOS 15 mg capsules  
mavacamten

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: Informatie voor de patiënt**

**CAMZYOS 2,5 mg harde capsules**

**CAMZYOS 5 mg harde capsules**

**CAMZYOS 10 mg harde capsules**

**CAMZYOS 15 mg harde capsules**

mavacamten

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u een patiëntenkaart en een patiëntenfolder geven. Lees deze zorgvuldig door en volg de instructies op die erin staan.
- Laat de patiëntenkaart altijd zien als u een arts, apotheker of verpleegkundige bezoekt of als u naar het ziekenhuis gaat.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is CAMZYOS en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is CAMZYOS en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

#### **Wat is CAMZYOS?**

CAMZYOS bevat de werkzame stof mavacamten. Mavacamten is een reversibele remmer van hartmyosine. Dit betekent dat het de werking van het spiereiwit myosine in de cellen van de hartspier aanpast.

#### **Waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

CAMZYOS wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een bepaalde hartziekte die hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) genoemd wordt.

#### **Over hypertrofische obstructieve cardiomyopathie**

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is een aandoening waarbij de wanden van de linker hartkamer (ventrikel) harder samentrekken en dikker worden dan normaal. Doordat de wanden dikker worden, kunnen ze de bloedstroom uit het hart blokkeren (obstructie) en het hart ook stijf maken. Deze obstructie maakt het moeilijk het bloed in en uit het hart te laten stromen en door het lichaam te pompen bij elke hartslag. Deze aandoening wordt hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM) genoemd. Klachten van HOCM zijn: pijn op de borst en kortademigheid (met name bij lichamelijke inspanning), vermoeidheid, abnormale hartritmes, duizeligheid, gevoel dat u gaat flauwvallen, flauwvallen (syncope) en zwelling van de enkels, voeten, benen, buik en/of bloedvaten in de hals.



## Hoe werkt CAMZYOS?

CAMZYOS vermindert de overmatige samentrekking van het hart en vermindert de belemmering van de bloedstroom naar het lichaam. Daardoor verbetert het middel mogelijk uw klachten en uw vermogen om actief te zijn.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of u bent een vrouw die zwanger kan worden, en u gebruikt geen effectieve anticonceptie.
- U gebruikt geneesmiddelen die het gehalte CAMZYOS in uw bloed kunnen verhogen, zoals:
  - via de mond ingenomen geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol,
  - bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties zoals het antibioticum claritromycine,
  - bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van een hiv-infectie, zoals cobicistat, ritonavir,
  - bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van kanker, zoals ceritinib, idelalisib, tucatinib.

Vraag uw arts of u door het geneesmiddel dat u gebruikt mavacamten niet kunt gebruiken. Zie de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'

## Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

### Routineonderzoek

Uw arts controleert hoe goed uw hart werkt (uw hartfunctie) met behulp van een echocardiogram (een echo waarbij beelden van uw hart worden gemaakt) voordat u uw eerste dosis krijgt en regelmatig tijdens de behandeling met CAMZYOS. Het is heel belangrijk om deze afspraken voor een echocardiogram na te komen, omdat uw arts moet controleren wat het effect van CAMZYOS op uw hart is. De dosis waarmee u wordt behandeld moet mogelijk worden aangepast om uw respons te verbeteren of bijwerkingen te verminderen.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, voert uw arts mogelijk een zwangerschapstest uit voordat de behandeling met CAMZYOS wordt gestart.

Uw arts kan een test doen om te controleren hoe dit geneesmiddel in uw lichaam wordt afgebroken (gemetaboliseerd), omdat dit als leidraad kan dienen voor uw behandeling met CAMZYOS (zie rubriek 3).

### Vertel het direct aan uw arts:

- **als u een van deze klachten krijgt tijdens uw behandeling met CAMZYOS:**

- voor het eerst voorkomende of erger wordende kortademigheid,
- pijn op de borst,
- vermoeidheid,
- hartkloppingen (een krachtige hartslag die snel of onregelmatig kan zijn), of
- zwelling in de benen.

Dit kunnen klachten en verschijnselen zijn van systolische disfunctie, een aandoening waarbij het hart niet met voldoende kracht kan kloppen, wat levensbedreigend kan zijn en kan leiden tot hartfalen.

- **als u een ernstige infectie of onregelmatige hartslag (aritmie) krijgt, omdat dit uw risico op het ontwikkelen van hartfalen kan verhogen.**

In deze gevallen moet uw arts mogelijk verdere beoordelingen van uw hartfunctie uitvoeren, de behandeling onderbreken of uw dosis aanpassen, afhankelijk van hoe u zich voelt.

### **Vrouwen die zwanger kunnen worden**

Als CAMZYOS tijdens de zwangerschap gebruikt wordt, kan dit schade aanrichten bij de ongeboren baby. Voordat u met de behandeling met CAMZYOS start, legt uw arts het risico aan u uit en vraagt uw arts u een zwangerschapstest te doen om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent. Uw arts zal u een kaart geven waarop wordt uitgelegd waarom u niet zwanger mag worden terwijl u CAMZYOS inneemt. Hierop staat ook beschreven wat u moet doen om ervoor te zorgen dat u niet zwanger raakt terwijl u CAMZYOS gebruikt. U moet effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tot 6 maanden na het stoppen met de behandeling (zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding'). Wordt u zwanger terwijl u CAMZYOS gebruikt? Vertel dit dan direct aan uw arts. Uw arts zal de behandeling stoppen (zie 'Als u stopt met het gebruik van CAMZYOS' in rubriek 3).

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen (jonger dan 18 jaar), omdat de werkzaamheid en veiligheid van CAMZYOS niet zijn onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast CAMZYOS nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige andere geneesmiddelen kunnen namelijk invloed hebben op de manier waarop CAMZYOS werkt.

Sommige geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid van CAMZYOS in uw lichaam verhogen en de kans vergroten dat u bijwerkingen krijgt die ernstig kunnen zijn. Andere geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid van CAMZYOS in uw lichaam verlagen en de gunstige effecten verminderen.

Gebruikt u een van de volgende geneesmiddelen, heeft u deze gebruikt of heeft u de dosis ervan veranderd? Dan is het extra belangrijk dat u dit aan uw arts of apotheker vertelt voordat u CAMZYOS gebruikt:

- enkele geneesmiddelen die worden gebruikt om de hoeveelheid zuur te verlagen die uw maag produceert (cimetidine, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol)
- antibiotica voor bacteriële infecties (zoals claritromycine, erytromycine)
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (zoals itraconazol, fluconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol)
- geneesmiddelen voor de behandeling van depressie (zoals fluoxetine, fluvoxamine, citalopram)
- geneesmiddelen voor hiv-infecties (zoals ritonavir, cobicistat, efavirenz)
- rifampicine (een antibioticum voor bacteriële infecties zoals tuberculose)
- apalutamide, enzalutamide, mitotaan, ceritinib, idelalisib, ribociclib, tucatinib (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde vormen van kanker)
- geneesmiddelen voor stuipen of epilepsie (zoals carbamazepine en fenytoïne, fenobarbital, primidon)
- sint-janskruid (een kruidenmiddel tegen depressie)
- geneesmiddelen die invloed hebben op uw hart (zoals bètablokkers en calciumkanaalblokkers, bijv. verapamil en diltiazem)
- geneesmiddelen die uw hart beter bestand maken tegen abnormale activiteit (zoals natriumkanaalblokkers, bijv. disopyramide)
- ticlopidine (een geneesmiddel om hartaanvallen en beroertes te voorkomen)
- letermovir (een geneesmiddel voor de behandeling van cytomegalovirusinfecties)
- norethisteron (een geneesmiddel voor de behandeling van verschillende menstruatieproblemen)
- prednison (steroïde).

Heeft u een van deze geneesmiddelen gebruikt of heeft u de dosis ervan veranderd? Dan moet uw arts u goed controleren en mogelijk uw dosis CAMZYOS veranderen of een alternatieve behandeling overwegen.

Als u niet zeker weet of u een van de geneesmiddelen gebruikt die hierboven worden genoemd, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u CAMZYOS gebruikt. Vertel het aan uw arts of apotheker voordat u stopt met een geneesmiddel, de dosis ervan verandert of een nieuw geneesmiddel gaat gebruiken.

Gebruik de geneesmiddelen die hierboven worden genoemd niet af en toe (zonder een vast schema), omdat de hoeveelheid CAMZYOS in uw bloed hierdoor kan veranderen.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Wees voorzichtig met het drinken van grapefruitsap tijdens uw behandeling met CAMZYOS, omdat dit de hoeveelheid CAMZYOS in uw lichaam kan veranderen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

Gebruik CAMZYOS niet tijdens de zwangerschap en tot 6 maanden voordat u zwanger wordt, of als u een vrouw bent die zwanger kan worden en u geen effectieve anticonceptie gebruikt. CAMZYOS kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, zal uw arts u vertellen over dit risico en controleren of u zwanger bent voordat u start met de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling. Uw arts zal u een kaart geven waarop wordt uitgelegd waarom u niet zwanger mag worden terwijl u CAMZYOS inneemt. Wordt u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden terwijl u CAMZYOS gebruikt? Vertel dit dan direct aan uw arts.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of CAMZYOS in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven terwijl u CAMZYOS gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Mavacamten kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Voelt u zich duizelig terwijl u dit geneesmiddel gebruikt? Bestuur dan geen voertuigen, fiets niet en gebruik geen gereedschappen of machines.

### **CAMZYOS bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

### **Hoeveel van dit middel moet u innemen?**

De aanbevolen startdosis is 2,5 mg of 5 mg die één keer per dag via de mond wordt ingenomen. Uw arts kan een test doen om te controleren hoe dit geneesmiddel in uw lichaam wordt afgebroken (gemetaboliseerd). Het resultaat kan als leidraad dienen voor uw behandeling met CAMZYOS. Als u leverproblemen heeft, kan uw arts mogelijk ook een lagere startdosis voorschrijven.

Uw arts controleert met echocardiogrammen hoe goed uw hart werkt terwijl u CAMZYOS gebruikt. Op basis van de resultaten kan de arts uw dosis aanpassen (verhogen, verlagen of tijdelijk stopzetten).

Uw arts vertelt u hoeveel CAMZYOS u moet innemen.

Uw arts schrijft u een dosis voor van 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg, die u eenmaal per dag moet innemen. De maximale dosis die u in een keer krijgt, is eenmaal per dag 15 mg.

Neem CAMZYOS altijd in zoals uw arts u dat heeft voorgeschreven.

Het eerste echocardiogram wordt gemaakt voordat u met de behandeling start en vervolgens opnieuw tijdens de vervolgbezoeken na 4, 8 en 12 weken om te beoordelen hoe u op CAMZYOS reageert. Elke 3 maanden of 6 maanden wordt een routine-echocardiogram gemaakt. Als uw arts uw dosis

CAMZYOS op enig moment aanpast, wordt 4 weken later ook een echocardiogram gemaakt om er zeker van te zijn dat u een dosis krijg waar u baat bij heeft.

#### **Hoe neemt u dit geneesmiddel in?**

- Slik de capsule heel door met een glas water, elke dag op ongeveer dezelfde tijd.
- U mag het geneesmiddel met of zonder voedsel innemen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Heeft u te veel capsules ingenomen? Neem dan contact op met uw arts of ga direct naar een ziekenhuis als u meer dan 3 tot 5 keer de aanbevolen dosis heeft genomen. Neem indien mogelijk de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u bent vergeten CAMZYOS in te nemen op de gebruikelijke tijd, neem uw dosis dan in zodra u eraan denkt op dezelfde dag en neem uw volgende dosis de volgende dag op de gebruikelijke tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van CAMZYOS**

Stop niet met het innemen van CAMZYOS, tenzij uw arts u dat heeft verteld. Wilt u stoppen met het innemen van CAMZYOS? Laat dit dan weten aan uw arts en bespreek wat de beste manier is om dit te doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Ernstige bijwerkingen**

**Vertel het direct aan uw arts of apotheker** als u tijdens de behandeling met CAMZYOS een van deze klachten krijgt:

- voor het eerst voorkomende of erger wordende kortademigheid, pijn op de borst, vermoeidheid, hartkloppingen (een krachtige hartslag die snel of onregelmatig kan zijn) of zwelling in de benen. Dit kunnen klachten en verschijnselen zijn van systolische disfunctie (een aandoening waarbij het hart niet met voldoende kracht kan kloppen), wat kan leiden tot hartfalen en wat levensbedreigend kan zijn. *(Vaak voorkomende bijwerking)*

#### **Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)**

- duizeligheid
- moeite met ademen

#### **Vaak (komt voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)**

- flauwvallen

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doordrukstrip en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is mavacamten. Elke harde capsule bevat 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of 15 mg mavacamten.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - inhoud capsule: silica, colloïdaal gehydrateerd, mannitol (E421), hypromellose (E464), croscarmellosextrium (E468, zie paragraaf 2 'CAMZYOS bevat natrium'), magnesiumstearaat
  - capsulehuls:
    - CAMZYOS 2,5 mg harde capsules*  
gelatine, titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172)
    - CAMZYOS 5 mg harde capsules*  
gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172)
    - CAMZYOS 10 mg harde capsules*  
gelatine, titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172)
    - CAMZYOS 15 mg harde capsules*  
gelatine, titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172)
  - drukinkt: zwart ijzeroxide (E172), schellak (E904), propyleenglycol (E1520), ammoniumhydroxide-oplossing, geconcentreerd (E527), kaliumhydroxide (E525).

### **Hoe ziet CAMZYOS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

- De harde capsules (capsules) CAMZYOS 2,5 mg, ongeveer 18,0 mm lang, hebben een lichtpaarse, ondoorschijnende kap en een witte, ondoorschijnende romp bedrukt in zwarte inkt met '2.5 mg' op de kap en 'Mava' op de romp.
- De harde capsules (capsules) CAMZYOS 5 mg, ongeveer 18,0 mm lang, hebben een gele, ondoorschijnende kap en een witte, ondoorschijnende romp bedrukt in zwarte inkt met '5 mg' op de kap en 'Mava' op de romp.
- De harde capsules (capsules) CAMZYOS 10 mg, ongeveer 18,0 mm lang, hebben een roze, ondoorschijnende kap en een witte, ondoorschijnende romp bedrukt in zwarte inkt met '10 mg' op de kap en 'Mava' op de romp.
- De harde capsules (capsules) CAMZYOS 15 mg, ongeveer 18,0 mm lang, hebben een grijze, ondoorschijnende kap en een witte, ondoorschijnende romp bedrukt in zwarte inkt met '15 mg' op de kap en 'Mava' op de romp.

De harde capsules zijn verpakt in blisters van aluminiumfolie met 14 harde capsules.

Elke verpakking bevat 14, 28 of 98 harde capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: + 370 52 369140  
[medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com)

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: + 359 2 4942 480  
[medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9797  
[Medinfo.hungary@bms.com](mailto:Medinfo.hungary@bms.com)

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark  
Tlf: + 45 45 93 05 06  
[medinfo.denmark@bms.com](mailto:medinfo.denmark@bms.com)

**Malta**

A.M. Mangion Ltd  
Tel: + 356 23976333  
[pv@ammangion.com](mailto:pv@ammangion.com)

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: + 372 640 1030  
[medinfo.estonia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.estonia@swixxbiopharma.com)

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30  
[medinfo.austria@bms.com](mailto:medinfo.austria@bms.com)

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: + 385 1 2078 500  
[medinfo.croatia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.croatia@swixxbiopharma.com)

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000  
[vistor@vistor.is](mailto:vistor@vistor.is)  
[medical.information@bms.com](mailto:medical.information@bms.com)

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: + 371 66164750  
[medinfo.latvia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.latvia@swixxbiopharma.com)

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 2355 100  
[medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com)

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600  
[medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com)

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag  
Tel: + 46 8 704 71 00  
[medinfo.sweden@bms.com](mailto:medinfo.sweden@bms.com)

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.