

# CAMZYOS<sup>®</sup>

## (mavacanteno)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Cápsulas duras

2,5 mg

5 mg

10 mg

15 mg



## **CAMZYOS®**

### **mavacanteno**

#### **APRESENTAÇÕES**

CAMZYOS (mavacanteno) é apresentado na forma farmacêutica de cápsula dura, para uso oral nas concentrações de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 15 mg.

Cada embalagem contém 28 cápsulas.

#### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

#### **COMPOSIÇÃO**

CAMZYOS (mavacanteno) 2,5 mg:

Cada cápsula contém 2,5 mg de mavacanteno e os seguintes excipientes: dióxido de silício, manitol, hipromelose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho.

CAMZYOS (mavacanteno) 5 mg:

Cada cápsula contém 5 mg de mavacanteno e os seguintes excipientes: dióxido de silício, manitol, hipromelose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

CAMZYOS (mavacanteno) 10 mg:

Cada cápsula contém 10 mg de mavacanteno e os seguintes excipientes: dióxido de silício, manitol, hipromelose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

CAMZYOS (mavacanteno) 15 mg:

Cada cápsula contém 15 mg de mavacanteno e os seguintes excipientes: dióxido de silício, manitol, hipromelose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

CAMZYOS (mavacanteno) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva<sup>1</sup> (CMHO) sintomática de classificação II e III da New York Heart Association (NYHA), para melhora da capacidade funcional, da classificação NYHA e dos sintomas.

<sup>1</sup>CID - I42.1 Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva

A eficácia de CAMZYOS (mavacanteno) foi avaliada no EXPLORER-HCM (MYK-461-005), um estudo de Fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, multicêntrico, internacional, de grupos paralelos, em 251 pacientes adultos com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO) sintomática de classificação II e III da NYHA, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\geq 55\%$  e gradiente elevado da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE)  $\geq 50$  mmHg em repouso ou sob provocação (Manobra de Valsalva ou exercício físico). A maior parte dos pacientes recebia tratamento de base para cardiomiopatia hipertrófica (CMH), sendo um total de 96% dos pacientes no braço de mavacanteno (76% com betabloqueadores e 20% com bloqueadores dos canais de cálcio) e 87% no braço placebo (74% com betabloqueadores, 13% com bloqueadores dos canais de cálcio). O tratamento de base de CMH com betabloqueadores e com bloqueadores dos canais de cálcio foi mantido durante a condução do estudo clínico.

Os pacientes foram randomizados a uma razão de 1:1 para receber uma dose inicial de 5 mg de CAMZYOS (mavacanteno) ou placebo, uma vez ao dia, por 30 semanas. A atribuição do tratamento foi estratificada considerando a gravidade da doença de base pela classe funcional da NYHA (II ou III), tratamento atual com betabloqueadores (sim ou não), tipo de ergômetro (esteira ou bicicleta ergométrica). Pacientes que recebiam terapia conjunta de betabloqueador com bloqueador do canal de cálcio, disopiramida ou ranolazina foram excluídos. Pacientes com distúrbio do armazenamento ou distúrbio infiltrativo conhecidos, que causassem hipertrofia cardíaca similar à CMHO, tal como doença de Fabry, amiloidose ou síndrome de Noonan com hipertrofia do ventrículo esquerdo também foram excluídos.

Os grupos foram bem pareados em relação à idade (média de 59 anos), IMC (média 30 kg/m<sup>2</sup>), frequência cardíaca (média de 62 bpm), pressão arterial (média 128/76 mmHg) e raça (90% caucasianos). Os homens compunham 54% do grupo CAMZYOS (mavacanteno) e 65% do grupo placebo.

Na linha de base, aproximadamente 73% dos pacientes randomizados eram da classe II da NYHA e 27% eram da classe III da NYHA. A média de FEVE foi de 74%, e o gradiente médio da VSVE com Valsalva foi de 73 mmHg. Cerca de 10% tinham terapia de redução septal anterior, 75% estavam em uso de beta bloqueadores, 17% em bloqueadores de canais de cálcio e 14% tinham histórico de fibrilação atrial.

A população de pacientes do estudo EXPLORER-HCM, inclusive no braço tratado com mavacanteno, pode ser considerada representativa do perfil clínico pretendido para CAMZYOS (mavacanteno), uma vez que características fenotípicas, como espessura ventricular, fração de ejeção, dimensão diastólica ventricular esquerda e alterações eletrocardiográficas são semelhantes entre afrodescendentes e a população caucasiana.

Além disso, as comorbidades mais frequentes presentes nos parâmetros basais do estudo EXPLORER-HCM são semelhantes às de outros grupos com CMH de diferentes etnias.

Embora as taxas de progressão para insuficiência cardíaca possam diferir de acordo com o acesso variável a cuidados de saúde especializados, as taxas de mortalidade (por todas as causas) são semelhantes entre as diferentes raças.

Todos os indivíduos iniciaram o tratamento com 5mg de CAMZYOS (mavacanteno), ou com o placebo correspondente, uma vez ao dia, por 30 semanas. A dose era periodicamente ajustada para otimizar a resposta do paciente (redução no gradiente da VSVE com manobra de Valsalva), manter a FEVE  $\geq$  50%, e era informada pelas concentrações plasmáticas de CAMZYOS (mavacanteno).

O estudo pivotal EXPLORER-HCM (MYK-461-005) foi desenhado para ser direcionado a concentrações plasmáticas de vale (mínimas) inferiores a 700 ng/mL.

No grupo CAMZYOS (mavacanteno), ao final do tratamento, 49% dos pacientes estavam recebendo a dose de 5 mg, 33% estavam recebendo a dose de 10 mg e 11% estavam recebendo a dose de 15 mg. Três pacientes interromperam temporariamente a dose devido ao FEVE  $<$ 50%, dos quais dois retomaram o tratamento na mesma dose e um teve a dose reduzida de 10 mg para 5 mg.

Desfecho primário

O desfecho primário funcional composto consistiu em uma mudança, na 30ª semana, na capacidade de exercício medida por  $pVO_2$  e em sintomas mensurados pela classificação funcional da NYHA, definidos como uma melhora de  $pVO_2 \geq 1,5$  mL/kg/min e uma melhora da classe funcional de ao menos 1 ou uma melhora de  $pVO_2 \geq 3,0$  mL/kg/min e nenhuma piora da classificação da NYHA.

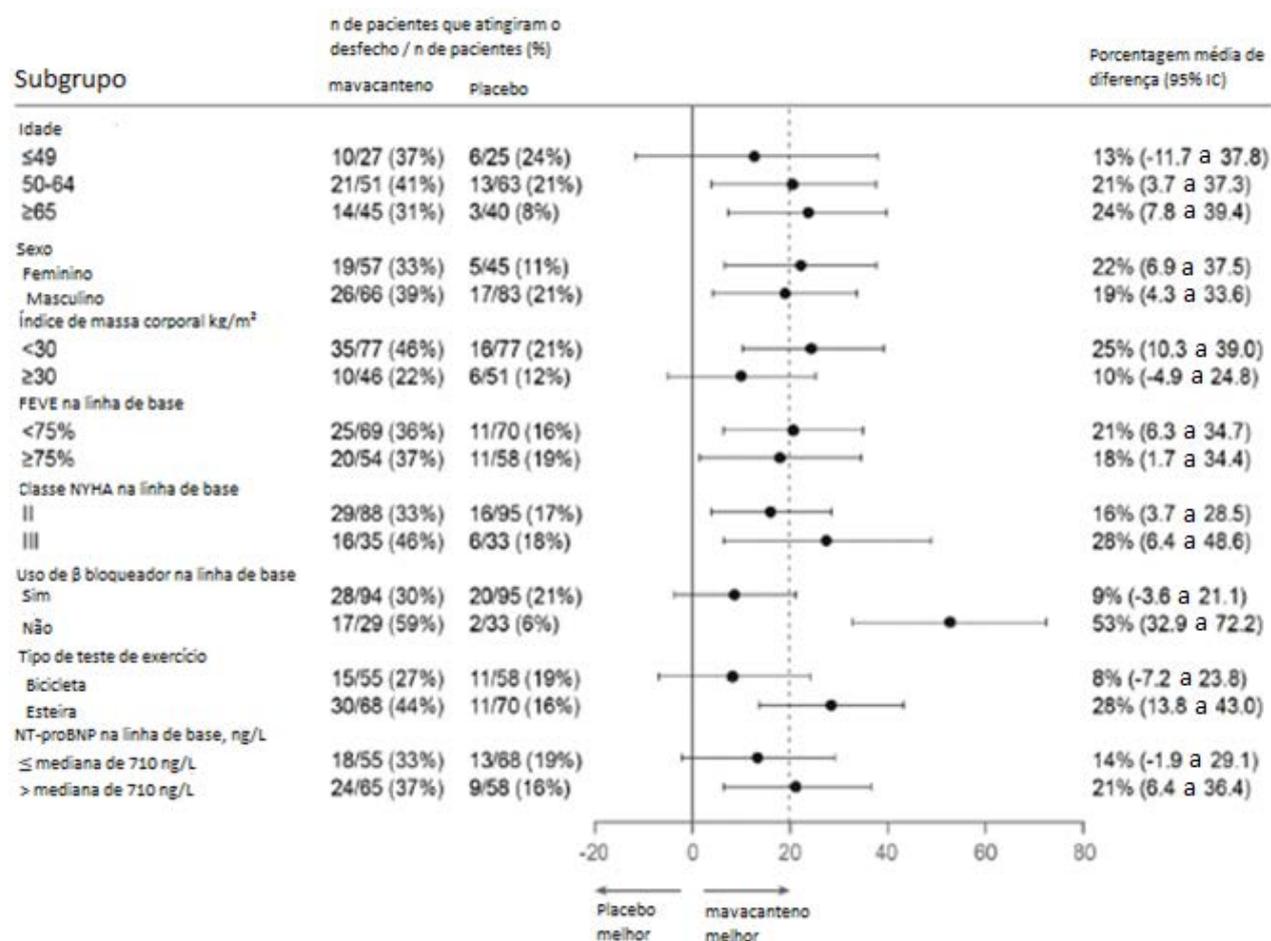
Uma proporção maior de indivíduos atingiu o desfecho primário na Semana 30 no grupo de CAMZYOS (mavacanteno), em comparação com o grupo de placebo (37% vs 17%, respectivamente,  $p=0,0005$ ) (vide Tabela 1).

**Tabela 1: Desfecho Primário na semana 30.**

	<b>CAMZYOS (mavacanteno) N = 123</b>	<b>Placebo N = 128</b>	<b>Diferença do tratamento (IC de 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
Total de respondentes	45 (37%)	22 (17%)	19 (9- 30)	0,0005
Alteração do valor basal de $pVO_2$ $\geq 1,5$ mL/kg/min e redução na Classificação da NYHA	41 (33%)	18 (14%)	19 (9, 30)	
Alteração do valor basal de $pVO_2$ $\geq 3,0$ mL/kg/min e nenhum aumento na Classificação da NYHA	29 (23%)	14 (11%)	13 (3, 22)	

Um conjunto de características demográficas, características basais da doença e medicações concomitantes no período basal foi analisado quanto à influência sobre os resultados. Os resultados da análise primária favoreceram CAMZYOS (mavacanteno) de maneira consistente entre todos os subgrupos analisados.

**Figura 1:** análise de subgrupo do desfecho funcional composto primário



A linha vertical tracejada representa o efeito geral do tratamento e a linha vertical sólida (sem efeito) indica que não há diferença entre os grupos de tratamento. Nota: A figura acima apresenta efeitos em vários subgrupos, todos eles características de linha de base. Os limites de confiança de 95% mostrados não levam em consideração o número de comparações feitas e pode não refletir o efeito de um determinado fator após o ajuste para todos os outros fatores. Aparente homogeneidade ou heterogeneidade entre grupos não deve ser superinterpretada.

Embora o benefício de mavacanteno tenha sido maior em pacientes que não utilizavam betabloqueador de base, análises dos desfechos secundários (sintomas, gradiente de VSVE) mostram que os pacientes também podem se beneficiar do tratamento com mavacanteno em terapia concomitante com betabloqueadores.

Desfechos secundários

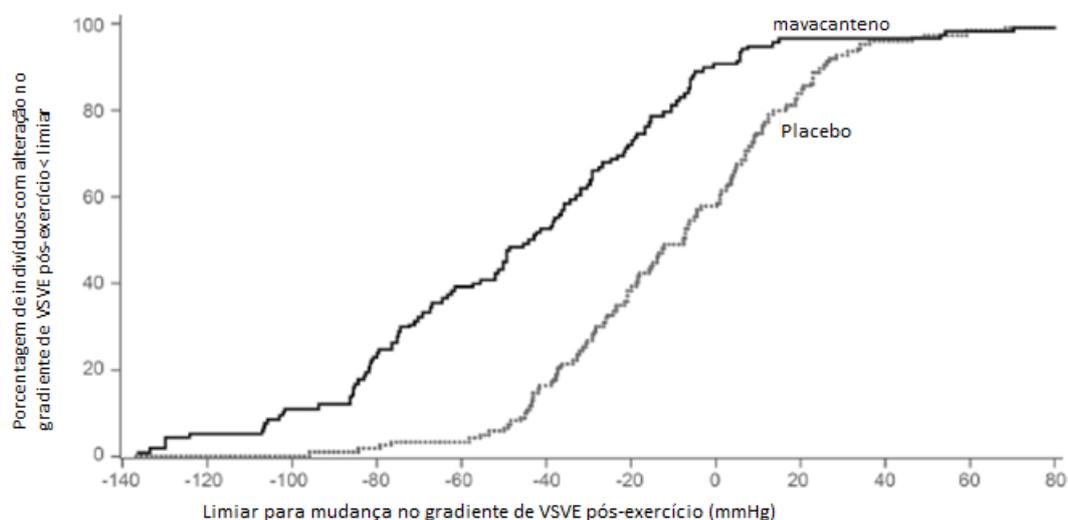
Os efeitos do tratamento com CAMZYOS (mavacanteno) sobre a obstrução da VSVE, capacidade funcional e estado de saúde foram avaliados, considerando a alteração desde o período basal até a

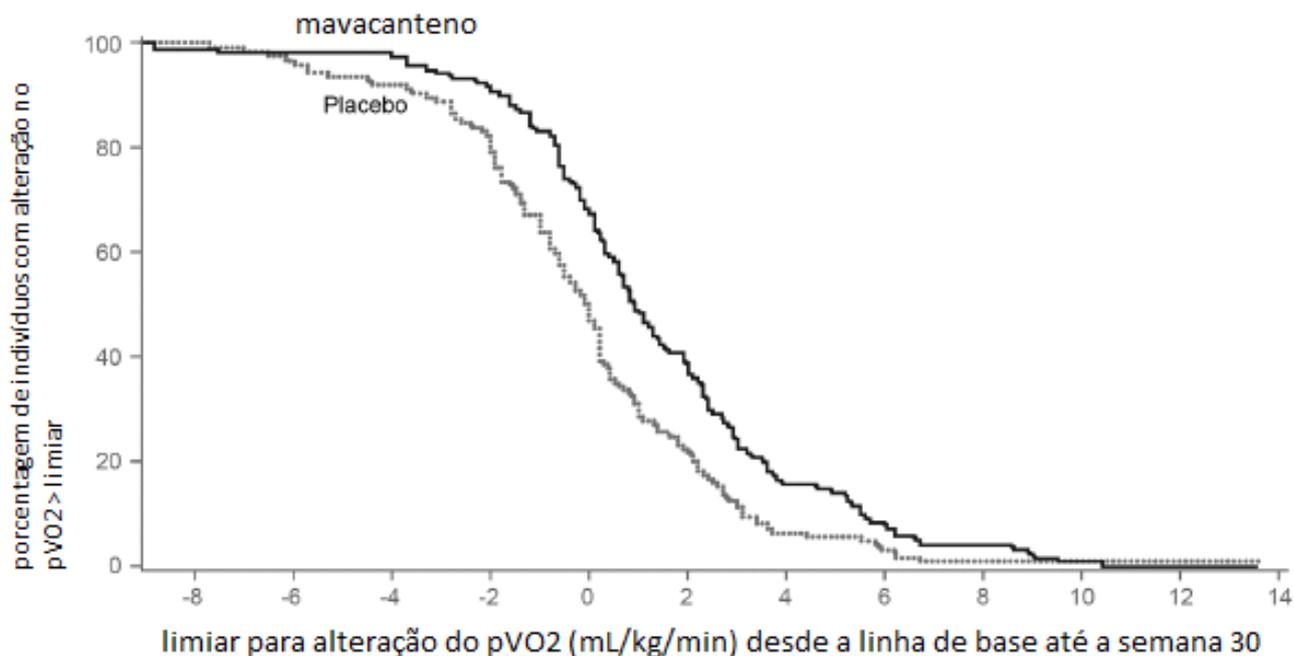
Semana 30 no gradiente de pico da VSVE após exercício, alteração em pVO<sub>2</sub>, proporção de pacientes com melhora na classificação da NYHA, pontuação de Resumo Clínico (CSS) do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City-23 (KCCQ-23) e pontuação do domínio de Falta de Ar (SoB) do Questionário de Sintoma de Cardiomiopatia Hipertrófica (HCMSQ). Na Semana 30, os pacientes que receberam CAMZYOS (mavacanteno) tiveram uma maior melhora em comparação ao grupo de placebo em todos os desfechos secundários (Tabelas 2 e 3 e figuras 2 a 7).

**Tabela 2: Análise de desfechos secundários**

	<b>CAMZYOS N = 123</b>	<b>Placebo N = 128</b>	<b>Diferença (IC de 95% )</b>	<b>p-valor</b>
Gradiente VSVE pós exercício (mmHg), média (DP)	-47 (40)	-10 (30)	-35 (-43, -28)	<0,0001
pVO <sub>2</sub> (mL/kg/min), média (DP)	1,4 (3,1)	-0,1 (3,0)	1,4 (0,6, 2,1)	<0,0006
Número (%) de melhora da classe NYHA $\geq 1$	80 (65%)	40 (31%)	34% (22%, 45%)	<0,0001

**Figura 2:** Distribuição cumulativa de mudança desde a linha de base até a semana 30 no gradiente de pico da VSVE



**Figura 3:** Distribuição cumulativa de mudança desde a linha de base até a semana 30 em pVO<sub>2</sub>**Tabela 3:** Mudança da linha de base à semana 30 no KCCQ-23 CSS e Domínio HCMSQ SoB

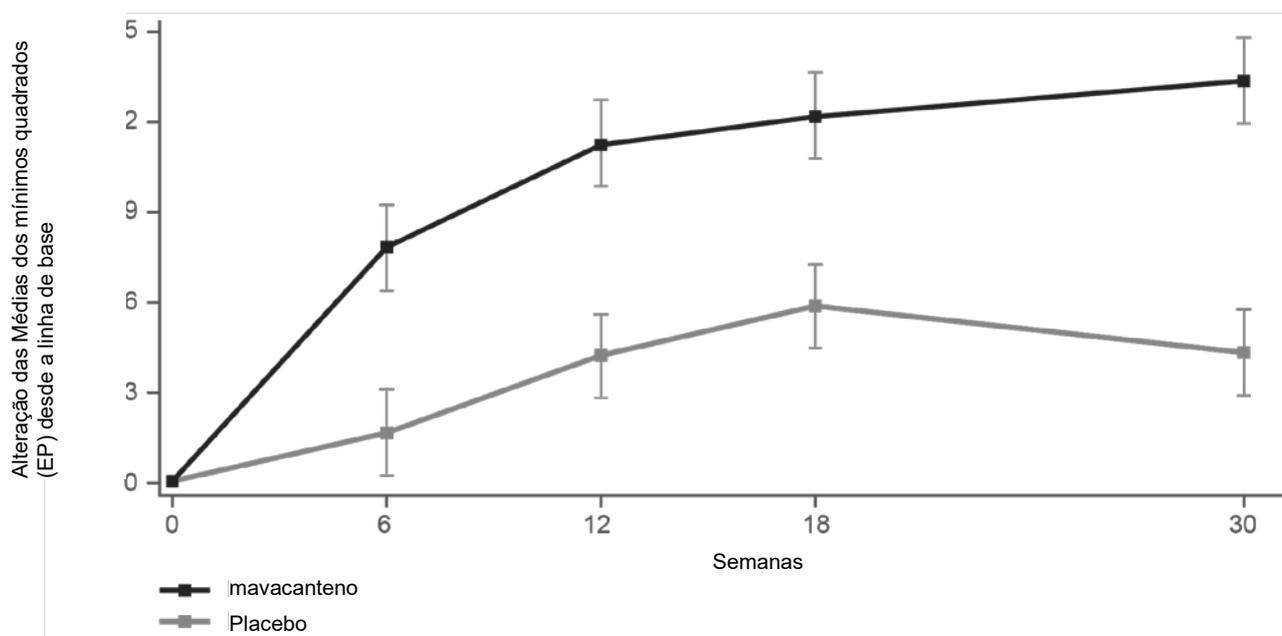
	Linha de base, média (DP)		Alteração da linha de base à semana 30, média (DP)		Diferença, média LS (95% IC) e p-valor
	CAMZYOS	Placebo	CAMZYOS	Placebo	
KCCQ-23 CSS †	N = 99 71 (16)	N = 97 71 (19)	14 (14)	4 (14)	9 (5, 13) p<0,0001
KCCQ-23 TSS	71 (17)	69 (22)	12 (15)	5 (16)	
KCCQ-23 PL	70 (18)	72 (19)	15 (17)	4 (15)	
HCMSQ SoB ‡	N = 108 5 (3)	N = 109 5 (3)	-3 (3)	-1 (2)	-2 (-2, -1) p<0,0001

†O KCCQ-23 CSS é derivado do Total Symptom Score (TSS) e do Physical Limitations (PL) do KCCQ-23. O CSS varia de 0 a 100, com pontuações mais altas representando sintomas menos graves e/ou limitações

físicas. ‡A pontuação do domínio HCMSQ SoB mede a frequência e a gravidade da falta de ar. A pontuação do domínio HCMSQ SoB varia de 0 a 18, com pontuações mais baixas representando menos falta de ar. Os dados em falta não foram imputados para resumir a linha de base e alterar da linha de base para os valores da Semana 30. Diferença na média da mudança da linha de base entre os grupos de tratamento foi estimada usando um modelo misto para medidas repetidas.

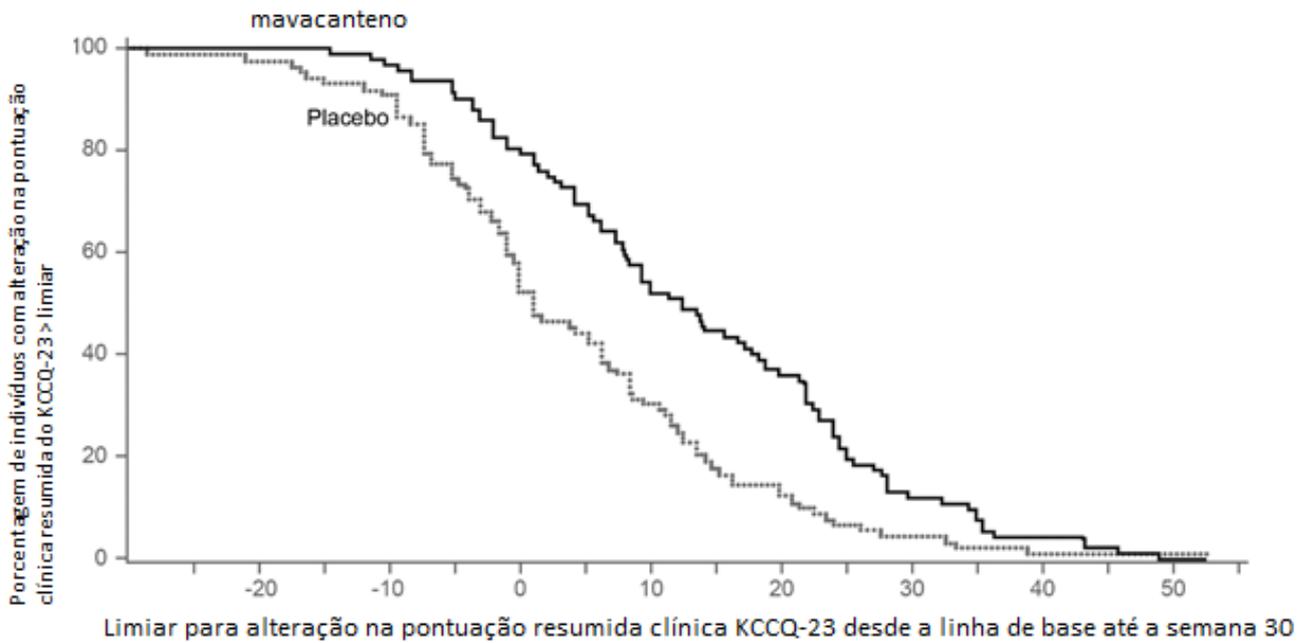
A Figura 4 mostra o curso de tempo para mudanças no CSS KCCQ-23. A Figura 5 mostra a distribuição das alterações desde a linha de base até a Semana 30 para KCCQ-23 CSS.

**Figura 4:** Pontuação de Resumo Clínico do KCCQ-23: Alteração Média do Período Basal ao Longo do Tempo



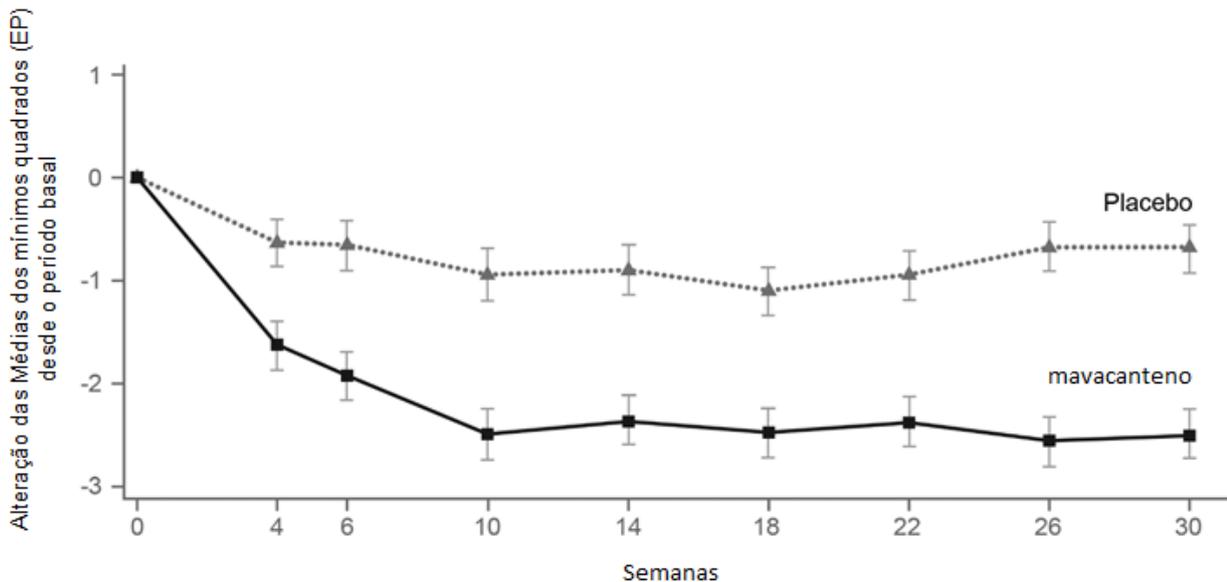
EP: erro padrão

**Figura 5:** Pontuação de Resumo Clínico do KCCQ-23: Distribuição Cumulativa da Alteração da Linha Basal até a Semana 30



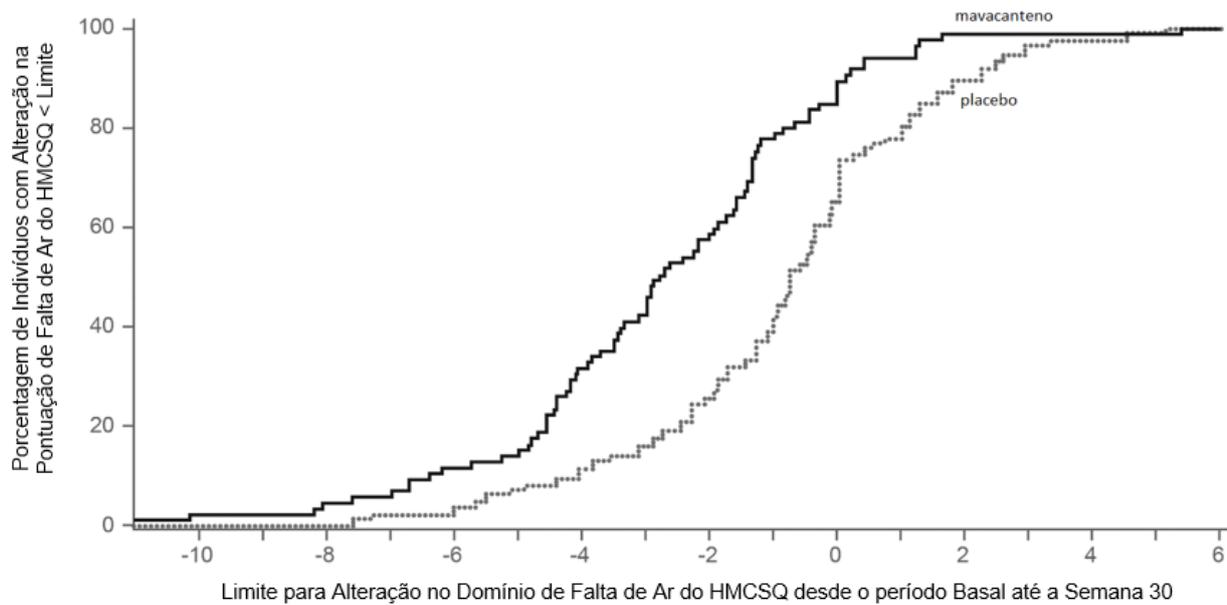
A figura demonstra a porcentagem cumulativa de pacientes que atingiram um certo nível de resposta.

**Figura 6:** Domínio de Falta de Ar do HCMSQ: Alteração Média desde a Linha Basal ao Longo do Tempo



EP: erro padrão

**Figura 7:** Domínio de Falta de Ar do HMCSQ: Distribuição Cumulativa da Alteração desde o período basal até a Semana 30



A figura demonstra a porcentagem cumulativa de pacientes que obtiveram um certo nível de resposta. O efeito terapêutico de CAMZYOS (mavacanteno) foi reversível após o período de tratamento de 30 semanas, com medidas de obstrução e outros parâmetros clínicos retornando aos valores basais após a descontinuação do tratamento.

#### Referências:

Olivotto, I., A. Oreziak, R. Barriales-Villa, T. P., et. Al. 'Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial'. *Lancet* 2020;396:759-69.

Sheikh N et al. Comparison of hypertrophic cardiomyopathy in Afro-Caribbean versus white patients in the UK. *Heart* 2016;102:1797-1804.

Wells S et al. Association between race and clinical profile of patients referred for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2018;137:1973-75.

Ho CY et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2018;138:1387-98.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

O mavacanteno é um inibidor seletivo, alostérico e reversível da miosina cardíaca.

O mavacanteno modula o número de cabeças de miosina que podem entrar em estado de geração de energia, reduzindo a probabilidade de produção de força (sistólica) e formação residual de pontes cruzadas (diastólica). O mavacanteno também altera a população geral de miosina para um estado super-relaxado, mas recrutável, de economia de energia.

O excesso de formação de pontes cruzadas e a desregulação do estado super-relaxado da miosina são características da CMH.

Em pacientes com CMH, a inibição da miosina com mavacanteno normaliza a contratilidade, reduz a obstrução dinâmica da VSVE e melhora as pressões de preenchimento cardíaco.

##### Farmacodinâmica

##### Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) e Obstrução da Via de Saída do Ventrículo Esquerdo (VSVE)

No estudo EXPLORER-HCM, os pacientes obtiveram reduções significativas no gradiente médio da VSVE sob provocação (Valsalva) e em repouso na Semana 4, que foram mantidas durante todo o estudo de 30 semanas. Na Semana 30, a alteração média (DP) desde o período basal nos gradientes de VSVE por Valsalva e em repouso foram -39 (29) mmHg e -49 (34) mmHg, respectivamente, para o grupo de CAMZYOS (mavacanteno) e -6 (28) mmHg e -12 (31) mmHg para o grupo de placebo, respectivamente. As reduções no gradiente na VSVE sob Valsalva foram acompanhadas de reduções na FEVE, geralmente dentro da faixa normal. Oito semanas após a descontinuação do tratamento em estudo (*washout*), os gradientes médios de FEVE e VSVE sob Valsalva foram semelhantes àqueles do período basal.

##### Estrutura Cardíaca

No estudo EXPLORER-HCM (MYK-461-005), medições ecocardiográficas da estrutura cardíaca revelaram uma redução média, do período basal à semana 30, no índice de massa ventricular esquerda (IMVE) no grupo de mavacanteno de -7,4 (17,8) g/m<sup>2</sup> *versus* um aumento no IMVE no grupo de placebo de 8,9 (15,3) g/m<sup>2</sup>. Também houve uma redução média (DP), frente ao período basal, no índice de volume atrial esquerdo (IVAE) no grupo de mavacanteno (-7,5 [7,8] mL/m<sup>2</sup>) *versus*

nenhuma alteração no grupo de placebo (-0,1 [8,7] mL/m<sup>2</sup>). A significância clínica destes resultados é desconhecida.

### Biomarcadores Cardíacos

No estudo EXPLORER-HCM (MYK-461-005), a redução de um biomarcador de estresse da parede cardíaca, o peptídeo natriurético do N-terminal tipo pro B (NT-proBNP), foi observada na Semana 4, sendo mantida até o final do tratamento. Na Semana 30, em comparação com o período basal, a redução no NT-proBNP após o tratamento com mavacanteno foi 80% maior do que com placebo (proporção da razão média geométrica entre os dois grupos de 0,20 [IC de 95%: 0,17, 0,24]). A significância clínica destes resultados é desconhecida.

### Eletrofisiologia Cardíaca

Em voluntários saudáveis que receberam múltiplas doses de CAMZYOS (mavacanteno), foi observado um aumento dependente da concentração no intervalo QTc com doses de até 25 mg uma vez ao dia. Não foram observadas alterações agudas do intervalo QTc em exposições semelhantes durante os estudos de dose única. O mecanismo do efeito do prolongamento do intervalo QT não é conhecido.

Uma meta-análise em estudos clínicos em pacientes com CMH não sugere aumentos clinicamente relevantes no intervalo QTc na faixa de exposição terapêutica. Na CMH, o intervalo QT pode ser intrinsecamente prolongado devido à doença subjacente, em associação com o ritmo ventricular, ou em associação com medicamentos com potencial de prolongamento QT comumente usados na população com CMH. O efeito da coadministração de CAMZYOS (mavacanteno) com medicamentos que prolongam o intervalo QT ou em pacientes com variantes dos canais de potássio resultando em um intervalo QT longo não foi caracterizado.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

A exposição ao mavacanteno aumenta, de modo geral, proporcionalmente à dose após múltiplas doses diárias de 1 mg a 15 mg. No mesmo nível de dose de CAMZYOS (mavacanteno), são observadas exposições 170% mais altas de mavacanteno em pacientes com CMH em comparação com indivíduos saudáveis.

O mavacanteno possui um t<sub>1/2</sub> médio terminal variável, que depende do estado metabólico do CYP2C19 baseado em genótipo (6-9 dias em metabolizadores normais [genótipo \*1/\*1] e 23 dias em metabolizadores fracos [genótipos \*2/\*2, \*2/\*3 ou \*3/\*3]). A exposição ao mavacanteno aumentou aproximadamente, de forma proporcional à dose, entre 2 mg e 48 mg.

**Absorção**

O mavacanteno é prontamente absorvido ( $t_{max}$  de 1 hora) após a administração oral, com uma biodisponibilidade oral estimada de aproximadamente 85% dentro da faixa de dose clínica.

**Efeito da Alimentação**

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de mavacanteno após a sua administração com uma refeição rica em gordura. O  $T_{max}$  foi aumentado em 4 horas.

**Distribuição**

A ligação de mavacanteno a proteínas plasmáticas foi de 97-98% em estudos clínicos. A proporção da concentração do sangue para o plasma é de 0,79.

A média (desvio padrão [DP]) de concentração de mavacanteno na relação sêmen/plasma foi de 0,039 (0,0047) e 0,044 (0,016), respectivamente, com base nas medições de mavacanteno no sêmen de 10 participantes do sexo masculino que receberam 18,5 mg (n = 4) ou 25 mg (n=6) de dose diária por até 28 dias (Estudo MYK-461-003: Segurança, Tolerabilidade, Farmacocinética e Farmacodinâmica de Múltiplas Doses Orais Ascendentes de MYK-461 em Voluntários Saudáveis).

**Metabolismo**

O mavacanteno é extensamente metabolizado, principalmente pelo CYP2C19 (74%), CYP3A4 (18%) e CYP2C9 (8%).

**Eliminação**

Mavacanteno tem um  $t_{1/2}$  terminal variável que depende do estado metabólico do CYP2C19. A meia-vida terminal é de 6-9 dias nos metabolizadores normais (genótipo \*1/\*1), a qual é prolongada em metabolizadores fracos (genótipos \*2/\*2, \*2/\*3 ou \*3/\*3) da CYP2C19 para 23 dias. O acúmulo de droga ocorre com uma razão de acúmulo de cerca de 2 vezes para  $C_{max}$  e cerca de 7 vezes para AUC em metabolizadores normais (MN) da CYP2C19. O acúmulo depende do estado do metabolismo para CYP2C19 com a maior acumulação observada em metabolizadores fracos (MF) da CYP2C19. No estado de equilíbrio, a relação entre a concentração plasmática de pico e vale com a administração de uma vez ao dia é de aproximadamente 1,5.

A análise farmacodinâmica e farmacocinética da população e os dados clínicos dos estudos de Fase 2 (PIONEER-HCM) e Fase 3 (EXPLORER-HCM) suportam o regime de titulação da dose independentemente do genótipo CYP2C19.

Os fenótipos metabólicos na população brasileira mostram uma frequência de metabolizador fraco de CYP2C19 semelhante à observada na população incluída no estudo EXPLORER-HCM.

A incidência de metabolizadores fracos de CYP2C19 na população brasileira é aproximadamente 3%, independente de etnia.

#### Referências:

Santos et al. BMC Medical Genetics 2011, 12:13 <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/12/13>  
Prado, CM. Desenvolvimento de metodologia para a determinação dos genótipos principais dos genes CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9: aplicação na farmacogenética. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Estadual de São Paulo. 2009. [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-30042010-093536/publico/CarolinaMartinsdoPrado\\_Mestrado.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-30042010-093536/publico/CarolinaMartinsdoPrado_Mestrado.pdf)

#### Excreção

Após uma dose única de 25 mg de mavacanteno [<sup>14</sup>C] radiomarcado, 7% e 85% da radioatividade total foi recuperada nas fezes e na urina, respectivamente. O fármaco inalterado foi responsável por aproximadamente 1% e 3% da dose administrada, nas fezes e na urina respectivamente.

#### Populações específicas

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de mavacanteno, a partir de modelagem farmacocinética populacional, com base na idade (intervalo: 18-82 anos), sexo, raça, etnia ou insuficiência renal leve (eGFR: 60 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) a moderada (eGFR: 30 a 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Os efeitos de insuficiência renal grave (eGFR: 15 a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e falência renal (eGFR: <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; incluindo pacientes em diálise) são desconhecidos.

O peso corporal mostra uma relação inversa com a exposição ao mavacanteno. Com base em simulação e modelagem farmacocinética populacional, espera-se que a C<sub>max</sub> e a AUC no estado de equilíbrio aumentem em 60% em um adulto de 45 Kg e diminuam em 32% em um adulto de 140 Kg. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

#### Insuficiência hepática

Um estudo de farmacocinética de dose única foi conduzido em pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh Classe A) ou moderada (Child Pugh Classe B), bem como em um grupo controle com função hepática normal. As exposições ao mavacanteno (AUC) aumentaram até 220% em

pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B). O efeito da insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C) não foi estudado.

### **Interações medicamentosas**

#### Estudos Clínicos e Abordagens Informadas por Modelo

Efeito do inibidor fraco da CYP2C19 no mavacanteno: A administração concomitante de mavacanteno (15 mg) com o inibidor fraco do CYP2C19, omeprazol (20 mg), resultou num aumento de 48% na  $AUC_{inf}$  de mavacanteno, sem efeito sobre a  $C_{max}$  em metabolizadores saudáveis normais (MNs) da CYP2C19 e rápidos (MRs; por exemplo, \*1/\*17) .

Efeito do inibidor moderado de CYP3A4 no mavacanteno: A administração concomitante de mavacanteno (25 mg) com o inibidor moderado do CYP3A4, verapamil de liberação prolongada (240 mg), resultou em um aumento de 15% e 52% na  $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$  de mavacanteno, respectivamente, em metabolizadores intermediários (MIs; por exemplo, \*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*17, \*3/\*17) e MNs de CYP2C19. Prevê-se que o uso concomitante de mavacanteno com diltiazem em MFs da CYP2C19 aumente a  $AUC_{0-24h}$  e a  $C_{max}$  de mavacanteno até 55% e 42%, respectivamente.

#### Efeito do inibidor forte da CYP3A4 no mavacanteno:

A administração concomitante de mavacanteno (15 mg) com o inibidor forte do CYP3A4 cetoconazol (400 mg) uma vez ao dia é prevista para aumento de até 130% e 90% na  $AUC_{0-24}$  e  $C_{max}$ , respectivamente.

#### Indutores fortes de CYP2C19 e CYP3A4:

Prevê-se que o uso concomitante de mavacanteno (uma dose única de 15 mg) com um indutor forte de CYP2C19 e CYP3A4 (dose diária de 600 mg de rifampicina) diminua a  $AUC_{0-inf}$  e  $C_{max}$  de mavacanteno em 87% e 22%, respectivamente, em MNs da CYP2C19, e em 69% e 4%, respectivamente, em MFs da CYP2C19.

#### Efeito de mavacanteno em substratos de CYP 3A4:

A administração concomitante de um esquema de 16 dias de mavacanteno (25 mg nos dias 1 e 2, seguido de 15 mg durante 14 dias) resultou em uma diminuição de 13% e 7% na  $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$  do midazolam, respectivamente, em MNs saudáveis da CYP2C19. Após a coadministração de mavacanteno uma vez ao dia em pacientes com CMH, é previsto que a  $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$  do midazolam

diminuem em 21 a 64% e 13 a 48%, respectivamente, dependendo da dose de mavacanteno e do fenótipo CYP2C19.

#### Substratos de CYP2C8:

Prevê-se que o uso concomitante de mavacanteno uma vez ao dia em pacientes com CMH diminua a AUC e Cmax da repaglinida, um substrato do CYP2C8 e CYP3A, em 12 a 39%, dependendo da dose de mavacanteno e do fenótipo CYP2C19.

#### Substratos de CYP2C9:

Prevê-se que o uso concomitante de mavacanteno uma vez ao dia em pacientes com CMH diminua a AUC e Cmax de tolbutamida, um substrato CYP2C9, em 33 a 65%, dependendo da dose de mavacanteno e do fenótipo CYP2C19.

#### Substratos de CYP2C19:

Prevê-se que o uso concomitante de mavacanteno uma vez ao dia em pacientes com CMH diminua a AUC e a Cmax do omeprazol, um substrato do CYP2C19, em 48 a 67%, dependendo da dose de mavacanteno e do fenótipo CYP2C19.

#### Estudos in vitro

Mavacanteno não é um inibidor do CYP 1A2, 2B6, 2C8. Em concentrações clinicamente relevantes, mavacanteno não é um inibidor de 2D6, 2C9, 2C19 ou 3A4. Mavacanteno é um indutor de CYP2B6.

#### Efeito do mavacanteno nos transportadores:

Mavacanteno não é um inibidor dos principais transportadores de efluxo (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 ou MATE2-K) em concentrações terapêuticas, nem é um inibidor dos principais transportadores de captação (polipeptídeos transportadores de ânion orgânico [OATPs], transportadores de cátions orgânicos [OCTs] ou transportadores de ânions orgânicos [OATs]).

#### Farmacogenômica

A AUC<sub>inf</sub> de mavacanteno aumentou 241% e a Cmax aumentou 47% em metabolizadores fracos (MFs) de CYP2C19 em comparação com metabolizadores normais (MNs) após uma dose única de 15 mg de mavacanteno. A meia-vida média é prolongada em MFs de CYP2C19 em comparação com MNs (23 dias vs. 6 a 9 dias, respectivamente).

A CYP2C19 polimórfica é a principal enzima envolvida no metabolismo de CAMZYOS (mavacanteno). Um indivíduo que carrega dois alelos de função normal é um MN (por exemplo, \*1/\*1). Um indivíduo portador de dois alelos sem função é um MF (por exemplo, \*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3).

A prevalência de MFs de CYP2C19 difere dependendo da ancestralidade. Aproximadamente 2% dos indivíduos de ancestralidade europeia e 4% dos indivíduos de ancestralidade africana são MFs; a prevalência de MFs é maior em populações asiáticas (por exemplo, aproximadamente 13% dos asiáticos orientais).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

CAMZYOS (mavacanteno) é contraindicado em:

- Pacientes com FEVE <55% no início do tratamento com CAMZYOS (mavacanteno) (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)
- Mulheres grávidas ou mulheres com potencial de engravidar que não usem métodos contraceptivos altamente eficazes e que, portanto, possam ficar grávidas durante o tratamento. Em estudos não clínicos, CAMZYOS (mavacanteno) demonstrou ser teratogênico em duas espécies animais (ratos e coelhos). Mulheres em idade fértil devem ser orientadas a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes.
- Uso concomitante de inibidores moderados a fortes de CYP2C19 ou inibidores fortes de CYP3A4.
- Uso concomitante de indutores moderados a fortes de CYP2C19 ou indutores moderados a fortes de CYP3A4.
- Pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### **Insuficiência Cardíaca**

CAMZYOS (mavacanteno) reduz a contração sistólica e pode causar insuficiência cardíaca ou bloquear totalmente a função ventricular. Pacientes com doença intercorrente grave (como infecções sérias), arritmia (incluindo fibrilação atrial ou outra taquiarritmia não controlada) ou submetidos a cirurgia cardíaca de grande porte, podem ter maior risco de disfunção sistólica e progredir para insuficiência cardíaca (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

A FEVE deve ser avaliada antes do início do tratamento, e em seguida monitorada de perto regularmente durante o tratamento, de modo que se faça o ajuste adequado da dose de CAMZYOS

(mavacanteno) (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). O agravamento ou uma nova arritmia, dispneia, dor torácica, fadiga, palpitações, edema nas pernas ou elevações na porção do N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) podem ser sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e devem incitar uma avaliação da função cardíaca.

A redução assintomática da FEVE, doenças intercorrentes e arritmias requerem considerações adicionais de dosagem.

O início de CAMZYOS (mavacanteno) em pacientes com FEVE <55% é contraindicado. Evite o uso concomitante de CAMZYOS (mavacanteno) em pacientes em uso de disopiramida, ranolazina, verapamil com betabloqueador ou diltiazem com betabloqueador, pois esses medicamentos e combinações foram excluídos do estudo clínico de CAMZYOS (mavacanteno) em CMH obstrutiva (EXPLORER-HCM). O uso concomitante de CAMZYOS (mavacanteno) com disopiramida em combinação com verapamil ou diltiazem tem sido associado a disfunção sistólica ventricular esquerda e sintomas de insuficiência cardíaca em pacientes com CMH obstrutiva (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

#### **Interações medicamentosas CYP450 que levam à insuficiência cardíaca ou perda de eficácia**

CAMZYOS (mavacanteno) é metabolizado principalmente pelas enzimas CYP2C19 e CYP3A4. O uso concomitante de CAMZYOS (mavacanteno) e medicamentos que interagem com essas enzimas pode levar a interações medicamentosas com risco de vida, como insuficiência cardíaca ou perda de eficácia.

Informe os pacientes sobre o potencial de interações medicamentosas, inclusive com medicamentos como omeprazol, esomeprazol ou cimetidina. Aconselhe os pacientes a informarem ao seu profissional de saúde sobre todos os medicamentos concomitantes antes e durante o tratamento com CAMZYOS (mavacanteno).

#### **Gravidez**

CAMZYOS (mavacanteno) é contraindicado na gravidez. Estudos em animais identificaram teratogenicidade. Com base em dados de animais, CAMZYOS (mavacanteno) pode causar danos fetais quando administrado em mulheres grávidas. O efeito de CAMZYOS (mavacanteno) na gravidez humana é desconhecido. A condição materna subjacente durante a gravidez representa um risco para a mãe e o feto. As mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas sobre o risco potencial para o feto com a exposição materna ao CAMZYOS (mavacanteno) durante a gravidez.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em animais, foram observadas diminuições relacionadas com o mavacanteno no peso corporal fetal médio, reduções na ossificação fetal e aumentos na perda pós-implantação (reabsorções precoces e/ou tardias) em ratos e aumentos nos níveis viscerais e esqueléticos. Malformações foram observadas em coelhos e ratos em exposições de dose semelhantes àquela alcançada na dose humana máxima recomendada (MRHD).

Todas as gestações têm um risco histórico de defeitos congênitos, perda ou outros resultados adversos. Existe um estudo de segurança na gravidez para CAMZYOS (mavacanteno). Se CAMZYOS (mavacanteno) for administrado durante a gravidez, ou se uma paciente engravidar enquanto estiver recebendo CAMZYOS (mavacanteno) ou dentro de 4 meses após a última dose de CAMZYOS (mavacanteno), os profissionais de saúde devem relatar à Bristol Myers Squibb a exposição a CAMZYOS (mavacanteno).

Informe as mulheres com potencial reprodutivo que recebem a terapia com CAMZYOS (mavacanteno) do risco potencial para o feto. Aconselhe a assegurar o uso de contraceptivos altamente eficazes e prevenir gravidez durante o tratamento e por pelo menos 4 meses após a sua descontinuação.

O resultado negativo para teste de gravidez deve ser confirmado em mulheres com potencial reprodutivo, antes de iniciar o tratamento com CAMZYOS (mavacanteno). CAMZYOS (mavacanteno) pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais combinados (CHCs). Aconselhe as pacientes em uso de CHCs a usar um método contraceptivo alternativo que não seja afetado pela indução da enzima CYP450 ou a adicionar contracepção não hormonal.

Se a paciente engravidar durante o tratamento com CAMZYOS (mavacanteno), CAMZYOS (mavacanteno) deve ser descontinuado imediatamente.

## **Considerações Clínicas**

### **Risco Materno e Embrio-Fetal Associado à Doença**

A CMH obstrutiva na gravidez tem sido associada ao aumento do risco de parto prematuro.

Embora CAMZYOS (mavacanteno) se distribua no sêmen após a administração de múltiplas doses orais, as exposições sistêmicas máximas previstas de C<sub>max</sub> e AUC de mavacanteno para uma mulher via transferência seminal são aproximadamente  $1,9 \times 10^4$  e  $3,3 \times 10^5$  vezes menores, respectivamente, do que aquelas observadas em um estudo de toxicidade embriofetal em ratas grávidas na dose de NOAEL (nível de efeito adverso não observado).

### **Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade**

O mavacanteno não foi considerado genotóxico em teste bacteriano de mutação reversa (teste de Ames), em um ensaio de clastogenicidade de linfócitos humanos *in vitro* ou em um ensaio de micronúcleo *in vivo* em ratos.

Não houve evidência de carcinogenicidade de mavacanteno nas maiores doses testadas em um estudo de 6 meses em camundongos transgênicos rasH2 em doses de mavacanteno de até 2,0 mg/kg/dia em machos e 3,0 mg/kg/dia em fêmeas, o que resultou em exposições (AUC) de 1,8 e 3 vezes em homens e mulheres, respectivamente, em comparação com as exposições de AUC em humanos no MRHD.

Com base em estudos em animais, CAMZYOS (mavacanteno) pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. A administração de CAMZYOS (mavacanteno) em ratas e coelhas grávidas durante a organogênese resultou em aumento de malformações viscerais e esqueléticas em ratos e coelhos e aumento na perda pós-implantação (reabsorções precoces e/ou tardias) em ratos em exposições plasmáticas inferiores à máxima dose diária humana recomendada (MRHD) (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez**).

### **Toxicologia Animal e/ou Farmacologia**

A segurança de mavacanteno foi avaliada em ratos e cães em doses múltiplas (0,06 a 10 mg/kg/dia) por via oral. Toxicidades observadas, incluindo achados ecocardiográficos de performance sistólica reduzida e dilatação cardíaca, morte devido a insuficiência cardíaca e, em ratos, aumento do peso do coração, foram consistentes com o mecanismo de ação de mavacanteno e atividade farmacológica primária. Outros achados incluíram metaplasia óssea cardíaca em ratos e prolongamento do QTc em cães. As exposições plasmáticas (AUC) no Nível Sem Efeitos Adversos Observáveis (NOAEL) em ratos e cães foram 0,1 e 0,3 vezes, respectivamente, em exposição humana (AUC) na MRHD.

### **Dados**

#### Dados Animais

Quando mavacanteno foi administrado por via oral em ratas prenhas (0,3 a 1,5 mg/kg/dia) durante o período de organogênese, o peso corporal fetal médio diminuiu e foram observados aumentos na perda pós-implantação, redução da ossificação fetal e malformações fetais (viscerais e esqueléticas) no grupo de alta dose (1,5 mg/kg/dia). Foram observadas malformações viscerais (malformação cardíaca em fetos, incluindo *situs inversus total*) e aumento da incidência de malformações esqueléticas (principalmente esternébras fundidas) em uma exposição semelhante à de humanos no MRHD. A exposição plasmática (AUC) na dose sem efeito para o desenvolvimento embriofetal em ratos é 0,3 vezes a exposição em humanos no MRHD.

Quando mavacanteno foi administrado por via oral em coelhas prenhas (0,6 a 2mg/kg/dia) durante o período de organogênese, as malformações fetais (viscerais e esqueléticas) aumentaram com doses de 1,2 mg/kg/dia e superiores. Os achados viscerais consistiram em malformações dos grandes vasos (dilatação do tronco pulmonar e/ou arco aórtico). As malformações esqueléticas consistiram em maior incidência de esternébras fundidas em  $\geq 1,2$  mg/kg/dia. A exposição plasmática (AUC) na dose sem efeito para o desenvolvimento embriofetal em coelhos é 0,4 vezes menor do que em humanos na MRHD.

### **Lactação**

Não se sabe se CAMZYOS (mavacanteno) ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Os efeitos da droga no lactente e os efeitos na produção de leite são desconhecidos. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de CAMZYOS (mavacanteno) da mãe, quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente exposto a CAMZYOS (mavacanteno) ou da condição materna subjacente.

### **Fertilidade**

Em um estudo de toxicologia reprodutiva, CAMZYOS (mavacanteno) não teve efeito sobre a fertilidade em ratos machos ou fêmeas (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES -- Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade**).

### **Categoria de Risco na Gravidez: C**

**CAMZYOS (mavacanteno) é contraindicado durante a gravidez, pois pode causar má-formação fetal.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Proibido para mulheres grávidas ou em idade fértil sem a utilização de métodos contraceptivos.**

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de mavacanteno na capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, tonturas foram relatadas como uma reação comum (ocorrendo em mais de 10% dos pacientes) com o uso de mavacanteno. Portanto, os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas se sentirem tontura durante o tratamento.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Potencial de outros medicamentos afetarem as concentrações plasmáticas de CAMZYOS (mavacanteno)

CAMZYOS (mavacanteno) é metabolizado principalmente pelo CYP2C19 e, em menor extensão, pelo CYP3A4 e CYP2C9. Os inibidores ou indutores moderados a potentes do CYP3A4 ou quaisquer indutores e inibidores do CYP2C19 podem afetar a exposição ao CAMZYOS (mavacanteno) (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

**Tabela 4: Interações farmacocinéticas estabelecidas e potencialmente significativas com CAMZYOS (mavacanteno)**

<b>Inibidores moderados a fortes de CYP 2C19 ou inibidores fortes de CYP3A4</b>	
Impacto Clínico	O uso concomitante com um inibidor moderado a forte do CYP2C19 ou um inibidor forte do CYP3A4 aumenta a exposição ao mavacanteno, que pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca devido à disfunção sistólica
Prevenção ou tratamento	O uso concomitante com um inibidor moderado a forte do CYP2C19 ou um inibidor forte do CYP3A4 é contraindicado.
<b>Indutores moderados a fortes de CYP2C19 ou indutores moderados a fortes de CYP3A4</b>	
Impacto Clínico	O uso concomitante com um indutor moderado a forte de CYP2C19 ou um indutor moderado a forte de CYP3A4 diminui a exposição ao mavacanteno, o que pode reduzir a eficácia de CAMZYOS (mavacanteno). O risco de insuficiência cardíaca por disfunção sistólica pode aumentar com a descontinuação desses indutores à medida que os níveis da enzima induzida normalizam.
Prevenção ou tratamento	O uso concomitante de um indutor moderado a forte de CYP2C19 ou de um indutor moderado a forte de CYP3A4 é contraindicado.
<b>Inibidores fracos de CYP2C19 ou inibidores moderadores de CYP3A4</b>	
Impacto Clínico	O uso concomitante com um inibidor fraco do CYP2C19 ou um inibidor moderado do CYP3A4 aumenta a exposição ao mavacanteno, o que pode aumentar o risco de reações adversas ao medicamento.

Prevenção ou tratamento	<p>Iniciar CAMZYOS (mavacanteno) na dose inicial recomendada de 5 mg por via oral uma vez ao dia em pacientes que estão em terapia estável com um inibidor fraco CYP2C19 ou um inibidor moderado de CYP3A4.</p> <p>Reduzir a dose de CAMZYOS (mavacanteno) em um nível (ou seja, 15 a 10 mg, 10 a 5 mg ou 5 a 2,5 mg) em pacientes que estão em tratamento com CAMZYOS (mavacanteno) e pretendem iniciar um inibidor fraco de CYP2C19 ou um inibidor moderado de CYP3A4.</p> <p>Evitar o início concomitante de inibidores fracos do CYP2C19 e inibidores moderados do CYP3A4 em pacientes que estão em tratamento estável com 2,5 mg de CAMZYOS (mavacanteno) porque uma dose mais baixa não está disponível.</p>
-------------------------	--

### **Potencial para CAMZYOS (mavacanteno) afetar as concentrações plasmáticas de outros medicamentos**

Mavacanteno é um indutor de CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19. O uso concomitante com substratos CYP3A4, CYP2C19 ou CYP2C9 pode reduzir a concentração plasmática desses medicamentos. Monitore de perto quando CAMZYOS (mavacanteno) for usado em combinação com substratos da CYP3A4, CYP2C19 ou CYP2C9, onde a diminuição da concentração plasmática desses medicamentos pode reduzir sua atividade.

Contraceptivos Hormonais: A progesterina e o etinilestradiol são substratos do CYP3A4. O uso concomitante de CAMZYOS (mavacanteno) pode diminuir as exposições de etinilestradiol e progesterina, o que pode levar à falha do contraceptivo ou a um aumento no sangramento de escape. Aconselhe as pacientes a usar um método contraceptivo que não seja afetado pela indução das enzimas da CYP450 (por exemplo, sistema intrauterino) ou adicione contracepção não hormonal (como preservativos) durante o uso concomitante e por 4 meses após a última dose de CAMZYOS (mavacanteno).

### **Medicamentos que reduzem a contratilidade cardíaca**

Espere efeitos inotrópicos negativos aditivos de CAMZYOS (mavacanteno) e outras drogas que reduzem contratilidade. No estudo EXPLORER-HCM (MYK-461-005), 119 dos 123 pacientes tratados com CAMZYOS (mavacanteno) receberam concomitantemente tratamento com betabloqueadores (n=94), verapamil (n=19) ou diltiazem (n=6). A informação disponível sobre o potencial de interação farmacodinâmica entre CAMZYOS (mavacanteno) e outros fármacos que também reduzem a contratilidade cardíaca é limitada.

Evite o uso concomitante de CAMZYOS (mavacanteno) com disopiramida em combinação com verapamil ou diltiazem porque tal uso tem sido associado a disfunção sistólica ventricular esquerda e sintomas de insuficiência cardíaca. Se for iniciada terapia com um novo inotrópico negativo, ou se sua dose for aumentada em um paciente que recebe CAMZYOS (mavacanteno), deve ser fornecida supervisão médica cuidadosa com monitoramento ecocardiográfico da FEVE, até que doses estáveis e resposta clínica tenham sido alcançadas (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

CAMZYOS (mavacanteno) deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

Validade: 24 meses após a data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Propriedades organolépticas e físicas**

CAMZYOS (mavacanteno) 2,5 mg: cápsula dura de tamanho 2, tampa opaca roxo claro, com gravação “2,5 mg” em preto e corpo opaco branco com gravação “Mava” em preto, ambos em direção radial. A cápsula contém pó branco a esbranquiçado.

CAMZYOS (mavacanteno) 5 mg: cápsula dura de tamanho 2, tampa opaca amarela, com gravação “5 mg” em preto e corpo opaco branco com gravação “Mava” em preto, ambos em direção radial. A cápsula contém pó branco a esbranquiçado.

CAMZYOS (mavacanteno) 10 mg: cápsula dura de tamanho 2, tampa opaca rosa, com gravação “10 mg” em preto e corpo opaco branco com gravação “Mava” em preto, ambos em direção radial. A cápsula contém pó branco a esbranquiçado.

CAMZYOS (mavacanteno) 15 mg: cápsula dura de tamanho 2, tampa opaca cinza, com gravação “15 mg” em preto e corpo opaco branco com gravação “Mava” em preto, ambos em direção radial. A cápsula contém pó branco a esbranquiçado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Confirme a ausência de gravidez e uso de contraceptivo eficaz em mulheres com potencial reprodutivo.

O início do tratamento com CAMZYOS (mavacanteno) em pacientes com FEVE < 55% é contraindicado.

A dose inicial recomendada de CAMZYOS (mavacanteno) é de 5 mg, por via oral, uma vez ao dia, com ou sem alimentos. As doses subsequentes permitidas com titulação são 2,5, 5, 10 ou 15 mg uma vez ao dia.

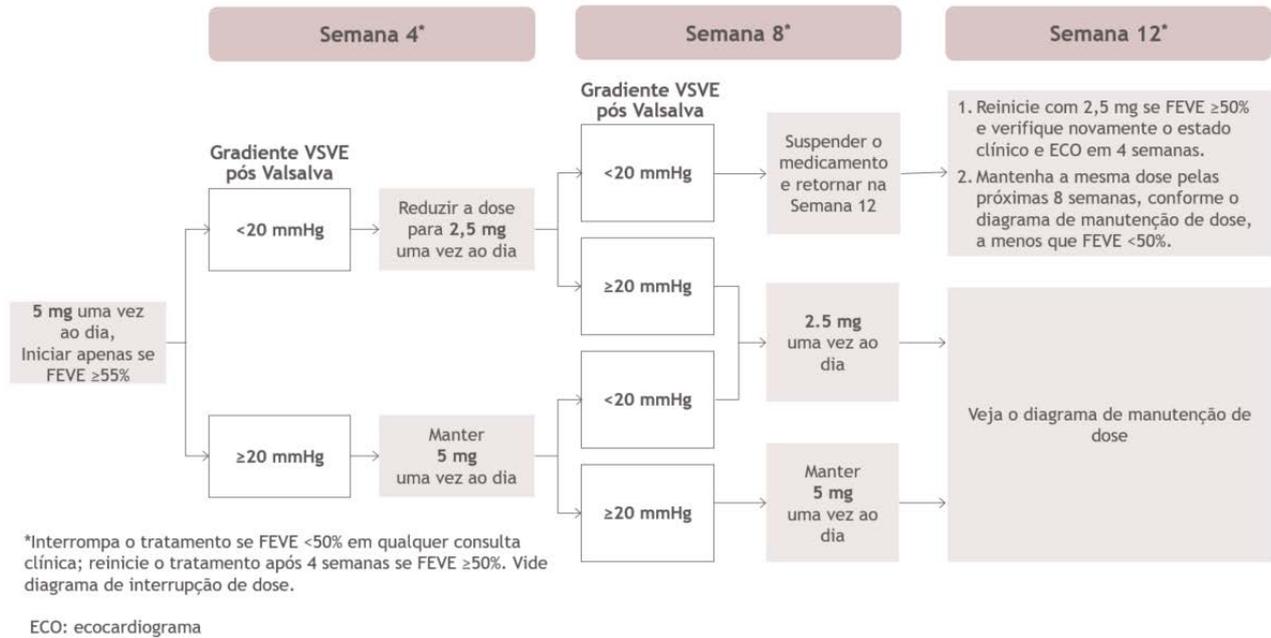
Os pacientes podem desenvolver insuficiência cardíaca durante o tratamento enquanto estiverem tomando CAMZYOS (mavacanteno). A avaliação regular da FEVE e do gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) com Valsalva é necessária para uma titulação cuidadosa, de modo a atingir um gradiente apropriado da VSVE com Valsalva, mantendo a FEVE  $\geq 50\%$  e evitando sintomas de insuficiência cardíaca (ver Figura 8 e Figura 9).

A dosagem diária leva semanas para atingir os níveis do medicamento em estado de equilíbrio e os efeitos terapêuticos, e a variação genética no metabolismo e nas interações medicamentosas pode causar grandes diferenças na exposição (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

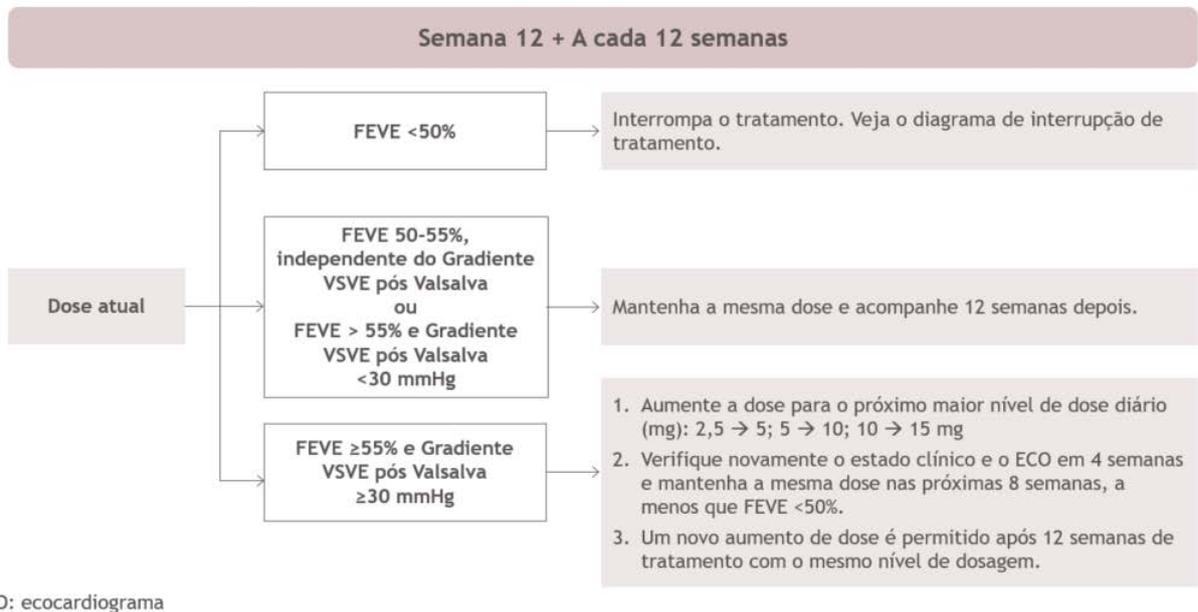
Ao iniciar ou titular CAMZYOS (mavacanteno), considere primeiro a FEVE e, em seguida, considere o gradiente da VSVE com Valsalva e o estado clínico do paciente para orientar a dosagem apropriada de CAMZYOS (mavacanteno). Siga os algoritmos de Iniciação (Figura 8) e Manutenção (Figura 9) para os cronogramas de dosagem e monitoramento apropriados do CAMZYOS (mavacanteno).

Se durante o tratamento de CAMZYOS (mavacanteno) o paciente apresentar FEVE <50%, interrompa o tratamento. Siga o algoritmo de interrupção (Figura 10) para obter orientação sobre como interromper, reiniciar ou descontinuar o CAMZYOS (mavacanteno). Se interrompido com 2,5 mg, reinicie com 2,5 mg ou descontinue permanentemente.

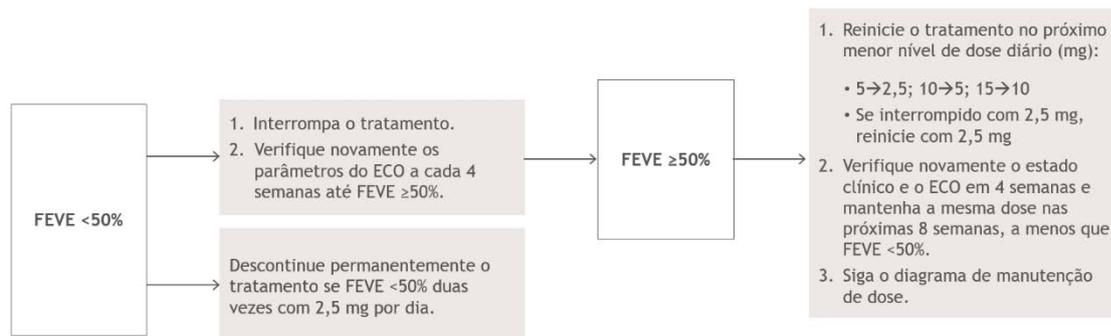
**Figura 8:** Fase de iniciação



**Figura 9:** Fase de manutenção



**Figura 10:** Interrupção do tratamento em qualquer visita clínica se FEVE <50%



ECO: ecocardiograma

Atrase o aumento da dose quando houver doença intercorrente grave, como infecção ou arritmia (incluindo fibrilação atrial ou outra taquiarritmia não controlada), que possa prejudicar a função sistólica. Considere a interrupção de CAMZYOS (mavacanteno) em pacientes com doenças intercorrentes (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

#### **Administração concomitante de inibidores fracos de CYP2C19 ou moderados de CYP3A4**

Inicie CAMZYOS (mavacanteno) na dose inicial recomendada de 5 mg por via oral uma vez ao dia em pacientes que estão em terapia estável com um inibidor fraco do CYP2C19 ou um inibidor moderado do CYP3A4.

Reduza a dosagem de CAMZYOS (mavacanteno) em um nível (ou seja, 15 => 10 mg; 10 => 5 mg; ou 5 => 2,5 mg) em pacientes que iniciam um inibidor fraco de CYP2C19 ou um inibidor moderado de CYP3A4. Agende a avaliação clínica e ecocardiográfica 4 semanas após o início do inibidor e não aumente a titulação de CAMZYOS (mavacanteno) até 12 semanas após o início do inibidor.

Evite o início concomitante de inibidores fracos do CYP2C19 e inibidores moderados do CYP3A4 em pacientes que estão em tratamento estável com 2,5 mg de CAMZYOS (mavacanteno) porque uma dose mais baixa de CAMZYOS (mavacanteno) uma vez ao dia não está disponível.

#### ***Populações especiais***

##### **Uso Pediátrico**

A segurança e eficácia de CAMZYOS (mavacanteno) não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos. Não há dados disponíveis.

##### **Idosos**

Os ensaios clínicos incluíram 263 pacientes tratados com CAMZYOS (mavacanteno), 95 dos quais tinham 65 anos ou mais (36,1%) e 17 dos quais (6,5%) tinham 75 anos ou mais. A segurança, eficácia e farmacocinética foram semelhantes entre pacientes  $\geq 65$  anos e pacientes mais jovens.

### **Comprometimento hepático**

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh classe A) a moderada (Child Pugh classe B). A exposição ao mavacanteno (AUC) aumentou em até 220% em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B) em comparação com pacientes com função hepática normal. No entanto, nenhum ajuste de dose adicional é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada com o algoritmo de titulação de dose recomendado e plano de monitoramento. Deve-se ter cautela no caso de pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C), uma vez que CAMZYOS (mavacanteno) não foi estudado nesta população (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

### **Modo de usar**

CAMZYOS (mavacanteno) pode ser administrado com ou sem alimentos. As cápsulas de CAMZYOS (mavacanteno) não devem ser abertas. A dose de CAMZYOS (mavacanteno) deve ser administrada aproximadamente no mesmo horário a cada dia. Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de CAMZYOS (mavacanteno), ela deve ser administrada o mais breve possível, e a próxima dose deve ser administrada no horário habitual no dia seguinte. O horário exato da administração do medicamento durante o dia não é essencial, porém não se deve tomar 2 doses no mesmo dia.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Experiência em estudos clínicos**

Uma vez que estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A segurança de CAMZYOS (mavacanteno) foi avaliada no estudo EXPLORER-HCM (MYK-461-005), um estudo de Fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. Dos 251 pacientes adultos com CMHO deste estudo, 123 pacientes foram tratados com uma dose diária de 2,5 mg-15

mg de CAMZYOS (mavacanteno) e 128 foram tratados com placebo. Os pacientes tratados com CAMZYOS (mavacanteno) receberam uma duração média de exposição de 30 semanas (intervalo: 2 a 40 semanas).

A síncope (0,8%) foi a única reação adversa ao medicamento que levou à descontinuação em pacientes que receberam CAMZYOS (mavacanteno).

As categorias de frequência são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada categoria, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 5: Reações Adversas em Pacientes com CMHO tratados com CAMZYOS (mavacanteno)**

Reações adversas		Frequência	CAMZYOS (mavacanteno) N=123 (%)	Placebo N=128 (%)
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum	21,1	13,3
	Insuficiência cardíaca	Comum	2,4	2,3
Distúrbios cardíacos	Disfunção sistólica <sup>a</sup>	Comum	6,5	1,6

<sup>a</sup> Definida como FEVE  $< 50\%$  com ou sem sintomas.

### Efeitos na função sistólica

No estudo EXPLORER-HCM, a média (DP) da FEVE em repouso foi de 74% (6) na linha de base em ambos os grupos de tratamento. Consistente com o mecanismo de ação do CAMZYOS (mavacanteno), a alteração absoluta média (DP) da linha de base na FEVE foi de -4% (8) no grupo CAMZYOS (mavacanteno) e 0% (7) no grupo placebo durante o período de tratamento de 30 semanas. Na Semana 38, após uma interrupção de 8 semanas do medicamento em estudo, a FEVE média foi semelhante à linha de base para ambos os grupos de tratamento. No estudo EXPLORER-HCM (MYK-461-005), 7 (6%) pacientes no grupo CAMZYOS (mavacanteno) e 2 (2%) pacientes no grupo placebo apresentaram reduções reversíveis na FEVE  $< 50\%$  (mediana 48%: entre 35-49%)

durante o tratamento. Em três dos 7 pacientes do grupo CAMZYOS (mavacanteno), e em um dos 2 pacientes tratados com placebo, essas reduções foram observadas sem outras manifestações clínicas (por exemplo, sintomas). Em todos os 7 pacientes tratados com CAMZYOS (mavacanteno), a FEVE foi recuperada após a interrupção de CAMZYOS (mavacanteno)(vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSAGEM**

A experiência de superdosagem em humanos com CAMZYOS (mavacanteno) é limitada. CAMZYOS (mavacanteno) foi administrado em dose única de até 144 mg em pacientes com CMH. Houve um relato de reação adversa grave de reação vasovagal, hipotensão e assistolia, porém o paciente teve o quadro revertido. Em indivíduos saudáveis, doses de até 25 mg foram administradas por até 25 dias; três de 8 participantes tratados com a dose de 25 mg apresentaram redução de 20% ou mais na FEVE. Uma morte infantil foi relatada após a ingestão acidental de três cápsulas de 15 mg.

A disfunção sistólica é o resultado mais provável da superdosagem de CAMZYOS (mavacanteno). O tratamento da superdosagem consiste na descontinuação da terapia com CAMZYOS (mavacanteno), bem como em medidas de suporte médico para manutenção do estado hemodinâmico, incluindo monitoramento rigoroso dos sinais vitais e da FEVE, e controle do estado clínico do paciente. A superdosagem em humanos pode ser fatal e resultar em assistolia refratária a qualquer intervenção médica. Em indivíduos saudáveis, a administração de carvão ativado 2 e 6 horas após a ingestão de uma dose de 15 mg de mavacanteno resultou em uma razão geométrica média da AUC de mavacanteno de 0,658 e 1,14, respectivamente. A meia-vida média aparente da razão geométrica média de mavacanteno foi de 0,648 e 1,02, respectivamente. A administração oportuna de carvão ativado resultou em uma diminuição mais rápida nos níveis sanguíneos de mavacanteno e pode ser considerada no tratamento de superdosagem ou ingestão acidental.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

Reg. MS – 1.0180.0413

Responsável Técnica:

Tais Helena Daronco Conti - CRF-SP 35.315

Fabricado por:

Patheon Inc.

Mississauga, Ontário - Canadá

Embalado por:

AndersonBrecon Inc.

Rockford, IL - EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 02/06/2023.**



CAMZYOS\_VPS\_v06\_23052023

**Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.**

**Histórico de alteração para a bula**

**CAMZYOS**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
6-jan-23	0017014/23-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21-jun-21	2395574/21-1	11306 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO	2-jan-23	N/A (bula inicial)	VP/VPS	2.5 mg (cápsula dura) 5 mg (cápsula dura) 10 mg (cápsula dura) 15 mg (cápsula dura)
14-mar-23	0255092/23-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2.5 mg (cápsula dura) 5 mg (cápsula dura) 10 mg (cápsula dura) 15 mg (cápsula dura)
2-jun-23	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	2-jun-23	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	2-jun-23	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 10. SUPERDOSAGEM DIZERES LEGAIS	VP/VPS	2.5 mg (cápsula dura) 5 mg (cápsula dura) 10 mg (cápsula dura) 15 mg (cápsula dura)