

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrCAMZYOS^{MC}

Capsules de mavacamten
Capsules de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg, voie orale
Inhibiteur de la myosine cardiaque

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date de l'autorisation initiale :
08 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 258772

^{MC} de Myocardia Inc., utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.5 Dose omise	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Femmes qui allaitent	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.4 Interactions médicament-médicament	14

9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	17
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1	Mode d'action	18
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique.....	19
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	21
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		22
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	22
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	22
14.1	Essais cliniques par indication	22
15	MICROBIOLOGIE	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	28
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CAMZYOS (capsules de mavacamten) est indiqué pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) symptomatique de classe II ou III de la New York Heart Association (NYHA) chez les patients adultes.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies; par conséquent, aucune indication n'a été approuvée par Santé Canada chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données issues des études cliniques semblent indiquer que l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique sont comparables chez les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (de 18 à < 65 ans).

2 CONTRE-INDICATIONS

CAMZYOS est contre-indiqué :

- avec l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants de l'enzyme 2C19 du cytochrome P450 (CYP 2C19), ou encore avec l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Risque d'insuffisance cardiaque ou de perte de réponse au mavacamten en raison d'interactions médicament-médicament et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)), en raison du risque de dysfonction ventriculaire gauche;
- avec l'administration concomitante d'inducteurs modérés ou puissants du CYP 2C19 et du CYP 3A4 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Risque d'insuffisance cardiaque ou de perte de réponse au mavacamten en raison d'interactions médicament-médicament et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)), en raison d'une possible perte de l'effet thérapeutique;
- pendant la grossesse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Santé reproductive et Femmes enceintes);
- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Risque d'insuffisance cardiaque

- CAMZYOS réduit la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et peut provoquer une insuffisance cardiaque attribuable à une dysfonction systolique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Insuffisance cardiaque attribuable à une dysfonction systolique).
- Des évaluations de la FEVG et du gradient de la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) par échocardiographie sont nécessaires avant l'instauration du traitement par CAMZYOS, puis à intervalles réguliers. Il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par CAMZYOS chez les patients dont la FEVG est < 55 %. Si, lors de toute consultation, la FEVG est < 50 %, ou si le patient présente des symptômes d'insuffisance cardiaque ou une aggravation de son état clinique, le traitement par CAMZYOS doit être interrompu (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire).
- L'administration concomitante de CAMZYOS et de certains inhibiteurs du cytochrome P450 peut augmenter le risque d'insuffisance cardiaque attribuable à une dysfonction systolique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

CAMZYOS doit être administré sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de la CMH.

La posologie doit être déterminée en fonction de l'état clinique du patient et de l'évaluation échocardiographique de sa réponse au traitement.

De manière générale, CAMZYOS a été utilisé en association avec un bêtabloquant ou un inhibiteur calcique non dihydropyridinique. L'administration concomitante avec un autre agent aux effets inotropes négatifs, ou avec plusieurs de ces agents à la fois, n'est pas recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Utilisation concomitante avec des médicaments qui réduisent la contractilité cardiaque).

Évaluation préalable à l'instauration du traitement

Avant d'instaurer le traitement par CAMZYOS, évaluer la FEVG par échocardiographie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire). Il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par CAMZYOS chez les patients dont la FEVG est < 55 %.

Surveillance du traitement

Il est important de surveiller régulièrement les symptômes de CMHo que présente le patient, le gradient de la CCVG avec la manœuvre de Valsalva et la FEVG par échocardiographie.

Une fois qu'une dose d'entretien individualisée est établie (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), *Instauration du traitement*), surveiller les patients toutes les 12 semaines (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), *Maintien du traitement*).

Si, lors de toute consultation, la FEVG est < 50 %, le traitement par CAMZYOS doit être interrompu pendant au moins 4 semaines (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

L'évaluation de la FEVG est également recommandée en cas de modification de l'état clinique ou chez les patients présentant une maladie intercurrente, comme une infection grave, ou une arythmie considérée importante du point de vue clinique (y compris une fibrillation auriculaire ou une autre tachyarythmie). En pareils cas, il peut être nécessaire de réduire la dose de CAMZYOS ou d'interrompre temporairement le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire). Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose si le patient présente une maladie intercurrente susceptible d'altérer la fonction systolique.

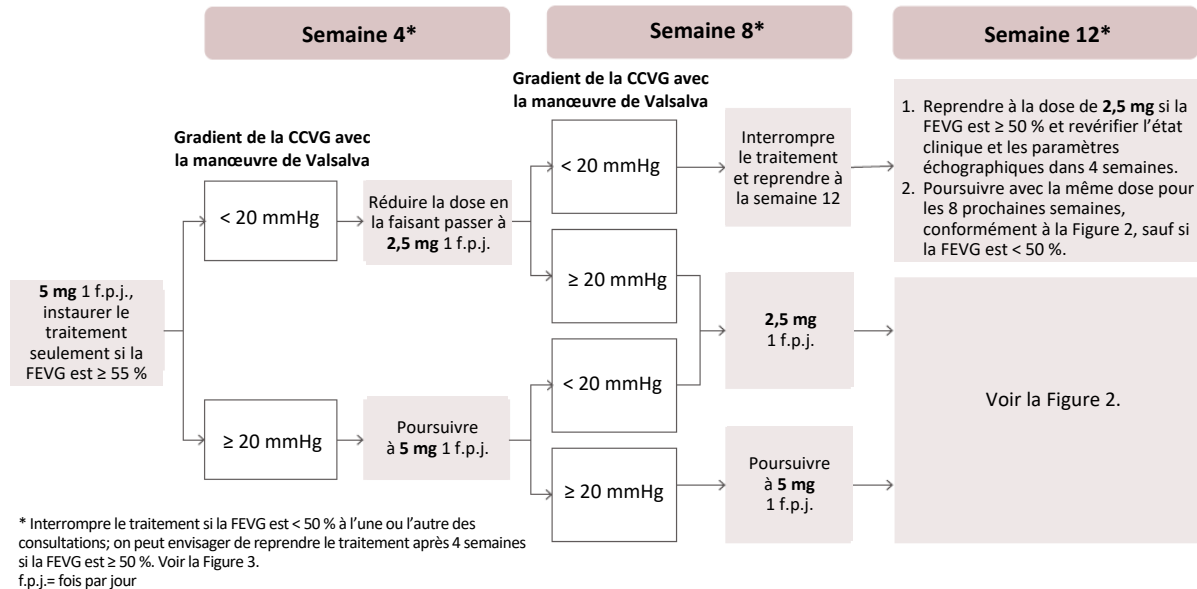
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Instauration du traitement, au cours des 12 premières semaines

La dose initiale recommandée de CAMZYOS est de 5 mg à prendre par voie orale, une fois par jour. La capsule doit être avalée entière avec de l'eau et peut être prise avec ou sans nourriture.

La réponse clinique initiale du patient doit être évaluée 4 semaines suivant le début du traitement par CAMZYOS. Si le gradient de la CCVG avec la manœuvre de Valsalva est < 20 mm Hg, réduire la dose de CAMZYOS en la faisant passer à 2,5 mg une fois par jour. Sinon, maintenir la dose à 5 mg une fois par jour. Par la suite, un suivi doit avoir lieu aux semaines 8 et 12 suivant le début du traitement, et des ajustements posologiques peuvent être apportés, au besoin (voir la Figure 1).

Figure 1 – Instauration du traitement

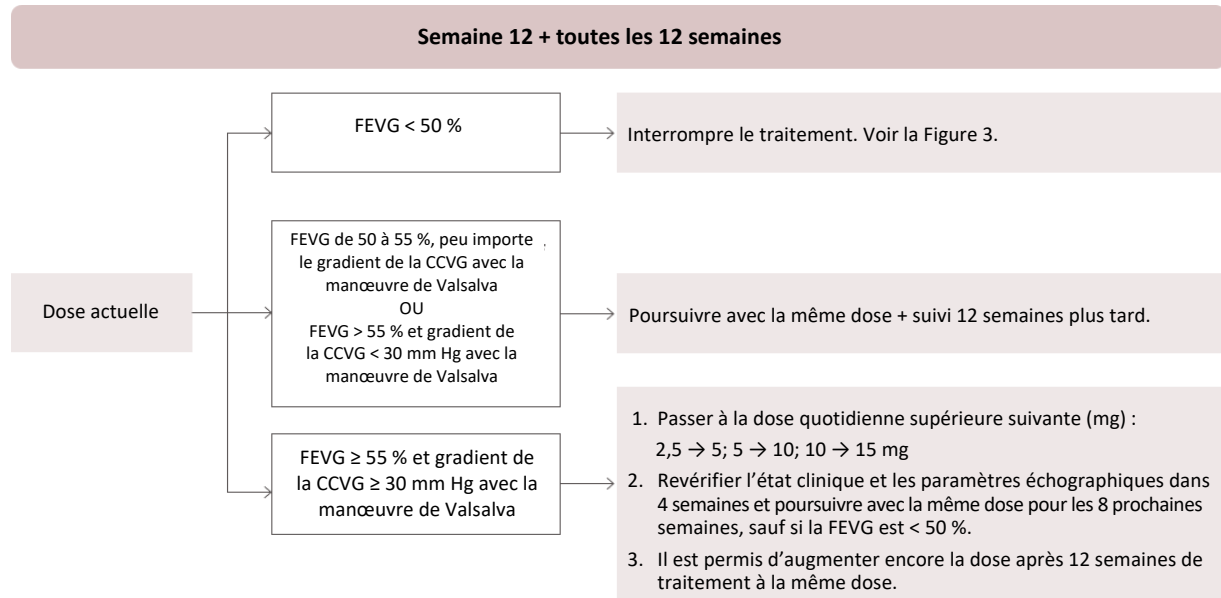


Maintien du traitement, à partir de la 12^e semaine suivant le début du traitement

La dose individualisée de CAMZYOS sera soit de 2,5, 5, 10 ou 15 mg une fois par jour.

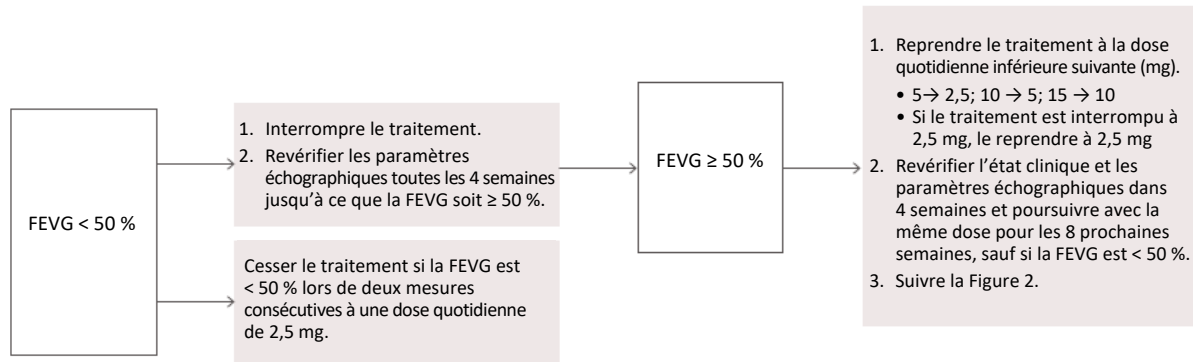
Après la phase d'instauration de 12 semaines, la réponse clinique du patient au traitement par CAMZYOS doit continuer d'être évaluée toutes les 12 semaines, y compris par mesure échocardiographique de la FEVG et du gradient de la CCVG. Si les symptômes de la CMHo persistent tandis que le gradient de la CCVG avec la manœuvre de Valsalva est ≥ 30 mm Hg, une augmentation progressive de la dose peut être envisagée chez les patients ayant une FEVG ≥ 55 % (voir la Figure 2 ci-dessous).

Figure 2 – Maintien du traitement



Après l'interruption du traitement par CAMZYOS en raison d'une FEVG < 50 %, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déterminer si la reprise du traitement est indiquée (voir la Figure 3 ci-dessous).

Figure 3 – Après l'interruption du traitement en raison d'une FEVG < 50 %



Traitement concomitant

La prise concomitante de CAMZYOS et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP 2C19, ou d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4 est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'utilisation concomitante de CAMZYOS et de certains inhibiteurs du cytochrome P450 peut augmenter le risque d'insuffisance cardiaque attribuable à une dysfonction systolique.

Chez les patients qui suivent un traitement stable avec un inhibiteur faible du CYP 2C19 ou un inhibiteur modéré du CYP 3A4, commencer le traitement par CAMZYOS à la dose initiale recommandée de 5 mg par voie orale une fois par jour.

Dans le cas des patients traités par CAMZYOS, qui ont ensuite l'intention de prendre une dose d'un inhibiteur faible du CYP 2C19 ou d'un inhibiteur modéré du CYP 3A4, réduire la dose de CAMZYOS en la faisant passer à la prochaine dose inférieure, c'est-à-dire passer de 15 à 10 mg, de 10 à 5 mg ou de 5 à 2,5 mg. Éviter d'amorcer un traitement au moyen d'un inhibiteur faible du CYP 2C19 ou d'un inhibiteur modéré du CYP 3A4 chez les patients qui suivent un traitement stable par CAMZYOS à 2,5 mg, étant donné qu'aucune dose unique quotidienne plus faible de CAMZYOS n'est offerte.

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucun ajustement particulier de la dose n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir [1.2 Personnes âgées](#)).

Enfants (moins de 18 ans)

Santé Canada n'a approuvé aucune indication chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (TFGe de 60 à < 90 mL/min/1,73 m²) ou modérée (TFGe de 30 à < 60 mL/min/1,73 m²). La prudence s'impose lorsqu'on prescrit CAMZYOS à des patients présentant une insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), car CAMZYOS n'a pas été étudié dans cette population (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Il n'est pas recommandé de prescrire CAMZYOS à des patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), CAMZYOS n'ayant pas été étudié dans cette population (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.5 Dose omise

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible, et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant. Deux doses distinctes ne doivent pas être prises le même jour.

5 SURDOSAGE

L'expérience de surdose avec CAMZYOS chez l'humain est limitée. La dysfonction systolique est l'effet indésirable le plus probable d'un surdosage de CAMZYOS.

CAMZYOS a été administré à des patients atteints de CMH sous forme d'une dose unique allant jusqu'à 144 mg. Un effet indésirable grave, à savoir une réaction vasovagale, une hypotension et une asystolie d'une durée de 38 secondes, a été signalé avec cette dose. Chez des sujets en bonne santé, des doses allant jusqu'à 25 mg ont été administrées pendant une période allant jusqu'à 25 jours. Trois des 8 participants ayant reçu la dose de 25 mg ont présenté des réductions de 20 % ou plus de la FEVG. Le décès d'un nourrisson a été signalé après l'ingestion accidentelle de trois capsules de 15 mg de CAMZYOS. La dysfonction systolique est le résultat le plus probable d'un surdosage de CAMZYOS.

Prise en charge des surdoses

En cas de surdose de CAMZYOS, le traitement consiste à interrompre le traitement par CAMZYOS de même qu'à prendre des mesures de soutien visant à maintenir l'état hémodynamique, par exemple en instaurant un soutien inotrope au moyen d'agents adrénergiques, selon le cas, et en surveillant

étroitement les signes vitaux et la FEVG du patient. L'administration précoce de charbon activé peut être envisagée en cas de surdose de mavacamten afin d'en réduire l'absorption, bien que cette mesure n'ait pas fait l'objet d'études particulières.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg	Croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, hypromellose, mannitol, stéarate de magnésium (non bovin). Coquille de 2,5 mg : dioxyde de titane, gélatine (bovine et/ou porcine), oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge. Coquille de 5 mg : dioxyde de titane, gélatine (bovine et/ou porcine), oxyde de fer jaune. Coquille de 10 mg : dioxyde de titane, gélatine (bovine et/ou porcine), oxyde de fer rouge. Coquille de 15 mg : dioxyde de titane, gélatine (bovine et/ou porcine), oxyde de fer noir. Encre d'impression : gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylèneglycol, solution d'ammoniac concentré.

Description

2,5 mg : capsule dure de taille 2 avec tête opaque violet clair portant l'inscription « 2.5 mg » en noir et corps opaque blanc portant l'inscription « Mava » en noir, les deux dans le sens radial. La capsule contient une poudre blanche à blanc cassé.

5 mg : capsule dure de taille 2 à tête opaque jaune portant l'inscription « 5 mg » en noir et corps opaque blanc portant l'inscription « Mava » en noir, les deux dans le sens radial. La capsule contient une poudre blanche à blanc cassé.

10 mg : capsule dure de taille 2 à tête opaque rose portant l'inscription « 10 mg » en noir et corps opaque blanc portant l'inscription « Mava » en noir, les deux dans le sens radial. La capsule contient une poudre blanche à blanc cassé.

15 mg : capsule dure de taille 2 à tête opaque grise portant l'inscription « 15 mg » en noir et corps opaque blanc portant l'inscription « Mava » en noir, les deux dans le sens radial. La capsule contient une poudre blanche à blanc cassé.

Produit offert en flacon de 30 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque attribuable à une dysfonction systolique

CAMZYOS réduit la FEVG et peut provoquer une insuffisance cardiaque attribuable à une dysfonction systolique. Les patients présentant une maladie intercurrente, comme une grave infection ou une arythmie considérée importante du point de vue clinique (y compris une fibrillation auriculaire ou une autre tachyarythmie) peuvent présenter un risque accru de dysfonction systolique et de progression vers une insuffisance cardiaque. L'apparition de signes ou de symptômes d'insuffisance cardiaque ou d'une élévation du taux de NT-proBNP (fragment N-terminal du propeptide natriurétique de type B) chez un patient, doit, à tout moment, inciter à évaluer la fonction cardiaque. La FEVG doit être mesurée avant l'instauration du traitement et surveillée étroitement par la suite. Une interruption du traitement peut être nécessaire pour s'assurer que la FEVG demeure $\geq 50\%$ (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

Risque d'insuffisance cardiaque ou de perte de réponse au mavacamten en raison d'interactions médicament-médicament

CAMZYOS est principalement métabolisé par le CYP 2C19 et, dans une moindre mesure, par le CYP 3A4 (voir [10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme](#)). La prise de CAMZYOS conjointement avec des médicaments qui inhibent considérablement ces enzymes peut entraîner les effets indésirables potentiellement mortels suivants : insuffisance cardiaque (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). En revanche, l'administration de CAMZYOS conjointement avec des médicaments qui induisent considérablement ces enzymes peut entraîner une perte d'efficacité thérapeutique du mavacamten (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

On doit informer les patients du risque d'interactions médicamenteuses, y compris avec des médicaments en vente libre, comme l'oméprazole ou l'ésoméprazole.

Utilisation concomitante avec des médicaments qui réduisent la contractilité cardiaque

Des effets inotropes négatifs additifs de CAMZYOS sont à prévoir avec l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui réduisent la contractilité cardiaque. CAMZYOS n'a pas été étudié chez les patients recevant du disopyramide ou de la ranolazine en concomitance ni chez ceux prenant des bêtabloquants en association avec du vérapamil ou du diltiazem. Par conséquent, l'emploi simultané de ces médicaments n'est pas recommandé. Si un traitement par CAMZYOS et tout inotrope négatif est mis en œuvre, ou si la dose d'un inotrope négatif est augmentée, la FEVG des patients doit être étroitement surveillée jusqu'à ce que des doses stables et qu'une réponse clinique stable aient été obtenues (voir [9.2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), Médicaments qui réduisent la contractilité cardiaque).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des étourdissements peuvent survenir après l'administration de CAMZYOS. Il faut conseiller aux patients d'éviter de conduire et d'utiliser des machines s'ils présentent des étourdissements. Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent une machine potentiellement dangereuse.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Risque tératogène**

D'après des études menées sur des animaux, le mavacamten peut diminuer la viabilité embryonnaire, altérer la croissance fœtale et postnatale en plus de causer des malformations chez l'embryon ou le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicologie pour la reproduction et le développement). L'utilisation de CAMZYOS chez les femmes enceintes est donc contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Contraception**

Il a été démontré que le mavacamten passe dans le sperme, de façon proportionnelle à la dose, chez l'humain et qu'il traverse le placenta chez le lapin. Aviser les femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse et d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement par CAMZYOS et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

Confirmer un résultat négatif à un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant d'amorcer le traitement (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données sur les risques pour le développement associés à l'utilisation de CAMZYOS chez les femmes enceintes. CAMZYOS a été bien toléré chez les animaux gravides. Toutefois, d'après les données obtenues chez l'animal, CAMZYOS peut causer des malformations au fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicologie pour la reproduction et le développement).

Le traitement par CAMZYOS est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les femmes en âge de procréer qui sont traitées par CAMZYOS doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus et doivent être avisées d'éviter toute grossesse avant ou pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

Si une patiente devient enceinte pendant qu'elle reçoit le médicament, le traitement par CAMZYOS doit être interrompu immédiatement.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Puisque de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence. Étant donné qu'on ignore si le mavacamten ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain, il faut décider si l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement et pendant 4 mois après la dernière dose ou si le traitement doit être arrêté, en tenant compte du rapport risques-bienfaits du traitement par le mavacamten (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies; par conséquent, aucune indication n'a été approuvée par Santé Canada chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées : Les essais cliniques sur CAMZYOS comprenaient 263 patients dont 95 (36,1 %) étaient âgés de 65 ans et plus et 17 (6,5 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique ont semblé comparables chez les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (de 18 à < 65 ans).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

CAMZYOS réduit la FEVG et peut causer une insuffisance cardiaque attribuable à une dysfonction systolique (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire).

Effets sur la fonction systolique

Dans l'essai pivot EXPLORER-HCM, la surveillance échocardiographique de routine a permis de déterminer que 7 patients (5,7 %) du groupe CAMZYOS et 2 patients (1,6 %) du groupe placebo ont présenté des réductions réversibles de la FEVG < 50 % pour atteindre une valeur médiane de 48 % (intervalle de 35 à 49 %) pendant le traitement pour une période de 30 semaines. Aucun des 7 patients recevant le mavacamten n'a présenté de dysfonction systolique menant à une insuffisance cardiaque. Chez 3 des 7 patients sous CAMZYOS et chez 1 des 2 patients sous placebo, ces réductions ont été observées chez des patients asymptomatiques. Chez les 7 patients traités par CAMZYOS, on a observé un rétablissement de la FEVG après l'interruption du traitement par CAMZYOS.

L'innocuité de CAMZYOS a été évaluée dans l'essai EXPLORER-HCM (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les effets indésirables liés au traitement les plus souvent signalés chez les patients recevant le mavacamten étaient des étourdissements (17,1 %) et des céphalées (11,4 %).

Des effets indésirables graves ont été observés chez 8,1 % des patients traités par le mavacamten et chez 8,6 % des patients recevant le placebo à la semaine 30. Dans le groupe mavacamten, 2 cas de cardiomyopathie de stress ont été observés. Une syncope a été signalée chez 2 patients recevant le mavacamten, contre un seul recevant le placebo. Aucun décès n'a été rapporté dans le groupe mavacamten.

Au total, 1,6 % des patients traités par le mavacamten ont interrompu définitivement le traitement à l'étude en raison d'effets indésirables, soit un cas de syncope et un cas de fibrillation auriculaire.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de CAMZYOS a été évaluée dans l'étude EXPLORER-HCM, un essai de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Sur les 251 patients adultes atteints de CMHo participant à cet essai, 123 patients ont reçu CAMZYOS à une dose quotidienne de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg et 128 ont reçu un placebo. Chez les patients traités par CAMZYOS, la durée médiane d'exposition au mavacamten était de 30,4 semaines.

L'âge médian était de 59 ans (intervalle : de 26 à 82); 36,1 % des patients étaient âgés de ≥ 65 ans et 6,5 % des patients étaient âgés de ≥ 75 ans. En tout, 94 % des patients étaient de race blanche et 54 % étaient des hommes.

Les effets indésirables qui sont survenus chez ≥ 5 % des patients traités par le mavacamten et à une fréquence plus élevée que chez les patients recevant placebo à la semaine 30 sont résumés dans le **Tableau 2**, ci-dessous.

Tableau 2 – Effets indésirables observés chez ≥ 5 % des patients traités par le mavacamten dans le cadre de l'essai clinique EXPLORER-HCM

	CAMZYOS N = 123 n (%)	Placebo N = 128 n (%)
Troubles cardiaques		
Fibrillation auriculaire	8 (6,5)	9 (7,0)
Palpitations	7 (5,7)	9 (7,0)
Infections		
Rhinopharyngite	10 (8,1)	6 (4,7)
Troubles musculosquelettiques		
Dorsalgie	9 (7,3)	7 (5,5)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	21 (17,1)	15 (11,7)
Céphalées	14 (11,4)	10 (7,8)
Troubles respiratoires		
Toux	8 (6,5)	4 (3,1)
Dyspnée	8 (6,5)	10 (7,8)

Un essai de prolongation ouvert à long terme a été mené auprès de 224 patients atteints de CMHo qui ont terminé l'étude EXPLORER-HCM. Après une durée moyenne de 32 semaines dans cet essai, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue (6,7 %), la fibrillation auriculaire (4,9 %), les céphalées (4,9 %), la dyspnée (4,5 %) et les étourdissements (4,0 %). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 8,5 % des patients, parmi lesquels 3 cas d'insuffisance cardiaque et 2 cas de fibrillation auriculaire ont été constatés. Les 3 cas d'insuffisance cardiaque se sont résolus.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le mavacamten est principalement métabolisé par le CYP 2C19 et, dans une moindre mesure, par le CYP 3A4. Les inhibiteurs/inducteurs modérés et puissants du CYP 3A4 ou du CYP 2C19 peuvent altérer de manière significative l'exposition au mavacamten (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Médicaments qui réduisent la contractilité cardiaque

Des effets inotropes négatifs additifs sont attendus lorsque le mavacamten est administré en association avec d'autres médicaments qui réduisent la contractilité cardiaque.

Dans l'essai clinique pivot EXPLORER-HCM, 119 des 123 patients traités par CAMZYOS recevaient un traitement concomitant par des bêtabloquants (n = 94), du vérapamil (n = 19) ou encore du diltiazem (n = 6) [voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)]. On dispose de peu de données sur les risques d'interactions pharmacodynamiques entre CAMZYOS et d'autres médicaments qui réduisent aussi la contractilité cardiaque. Si un traitement par un nouvel agent inotrope négatif est instauré ou si la dose d'un agent inotrope négatif est augmentée chez un patient recevant CAMZYOS, une supervision médicale étroite et une surveillance échocardiographique de la FEVG doivent être assurées jusqu'à la stabilisation de la dose et l'obtention d'une réponse clinique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Cardiovasculaire).

Effet sur les transporteurs

Les données *in vitro* indiquent que le mavacamten n'est ni un inhibiteur des principaux transporteurs d'efflux (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 ou MATE2-K) aux concentrations thérapeutiques ni un inhibiteur des principaux transporteurs de captation (polypeptides transporteurs d'anions organiques [OATP], transporteurs de cations organiques [OCT] ou transporteurs d'anions organiques [OAT]) aux concentrations thérapeutiques.

Effet sur les substrats des enzymes du CYP

Les concentrations plasmatiques de médicaments qui sont des substrats du CYP 2B6, du CYP 2C8, du CYP 2C9 ou du CYP 2C19 peuvent diminuer lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec du mavacamten.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Oméprazole	EC	L'administration concomitante de mavacamten (15 mg) et d'oméprazole (20 mg 1 f.p.j.), un inhibiteur faible du CYP 2C19, a entraîné une augmentation de 48 % de l'ASC _{inf} du mavacamten, sans effet sur la C _{max} , chez des métaboliseurs normaux ou rapides du CYP 2C19 en bonne santé.	Envisager une surveillance supplémentaire de la FEVG lors de l'instauration d'un traitement par un inhibiteur faible du CYP 2C19 et ajuster la dose en fonction de l'évaluation clinique. L'administration concomitante intermittente d'inhibiteurs faibles du CYP 2C19 (comme l'oméprazole ou l'ésoméprazole) et de mavacamten n'est pas recommandée.

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			Éviter l'instauration d'un traitement concomitant par des inhibiteurs faibles du CYP 2C19 chez les patients qui suivent un traitement stable à raison de 2,5 mg de mavacamten.
Ticlopidine	MPBP	L'administration concomitante de mavacamten (15 mg 1 f.p.j.) et de ticlopidine (219,57 mg 2 f.p.j.), un inhibiteur puissant du CYP 2C19, a entraîné une augmentation de 98 % et de 59 % de l'ASC _{tau} et de la C _{max} du mavacamten, respectivement, chez des métaboliseurs normaux du CYP 2C19 virtuels et en bonne santé.	Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP 2C19. L'administration concomitante de mavacamten et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP 2C19 est contre-indiquée en raison du risque d'insuffisance cardiaque.
Vérapamil	EC	L'administration concomitante de mavacamten (25 mg) et de vérapamil à libération prolongée (240 mg), un inhibiteur modéré du CYP 3A4, a entraîné une augmentation de 16 % et de 52 % de l'ASC _{inf} et de la C _{max} du mavacamten, respectivement, chez des métaboliseurs intermédiaires ou normaux du CYP 2C19 en bonne santé.	Envisager une surveillance supplémentaire de la FEVG lors de l'instauration d'un traitement par un inhibiteur modéré du CYP 3A4 et ajuster la dose en fonction de l'évaluation clinique. Éviter l'administration concomitante de mavacamten chez les patients qui suivent un traitement associant un inhibiteur calcique (p. ex., vérapamil, diltiazem) et un bêtabloquant.
Diltiazem	MPBP	L'administration concomitante de mavacamten (15 mg 1 f.p.j.) et de diltiazem (60 mg 3 f.p.j.), un inhibiteur modéré du CYP 3A4, devrait entraîner, selon la modélisation, une augmentation de 19 % et 12 % de l'ASC _{tau} et de la C _{max} du mavacamten, respectivement, chez des métaboliseurs intermédiaires ou normaux du CYP 2C19 en bonne santé. Chez les métaboliseurs lents du CYP 2C19 en bonne santé, on a prédit une augmentation de 55 % et 42 % de l'ASC _{tau} et de la C _{max} du mavacamten, respectivement.	Envisager une surveillance supplémentaire de la FEVG lors de l'instauration d'un traitement par un inhibiteur modéré du CYP 3A4 et ajuster la dose en fonction de l'évaluation clinique. Éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP 3A4 chez les patients qui suivent un traitement stable à 2,5 mg de mavacamten.

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Itraconazole	MPBP	L'administration concomitante de mavacamten (15 mg 1 f.p.j.) et d'itraconazole (200 mg 1 f.p.j.), un inhibiteur puissant du CYP 3A4, devrait entraîner, selon la modélisation, une augmentation de 76 % et 54 % de l'ASC _{tau} et de la C _{max} du mavacamten, respectivement, chez des métaboliseurs lents du CYP 2C19 en bonne santé. Chez les métaboliseurs normaux du CYP 2C19 en bonne santé, on a prédit une augmentation de 29 % et 17 % de l'ASC _{tau} et de la C _{max} du mavacamten, respectivement.	L'utilisation concomitante de mavacamten et d'un inhibiteur puissant du CYP 3A4 est contre-indiquée. L'utilisation concomitante de mavacamten et d'un inhibiteur puissant du CYP 3A4 peut augmenter le risque d'insuffisance cardiaque attribuable à une dysfonction systolique.
Rifampicine	MPBP	L'administration concomitante de mavacamten (dose unique de 15 mg) et d'un inducteur puissant du CYP 3A4 et du CYP 2C19 (rifampicine, dose quotidienne de 600 mg), après une période d'induction de 7 jours, devait entraîner une diminution pouvant atteindre 69 % et 7 % de l'ASC _{0-T} et de la C _{max} du mavacamten, respectivement, chez les métaboliseurs normaux ou lents du CYP 2C19.	L'administration concomitante de mavacamten et d'un inducteur modéré ou puissant du CYP 2C19 ou du CYP 3A4 est contre-indiquée. L'administration concomitante de mavacamten et d'un inducteur modéré ou puissant du CYP 2C19 et/ou du CYP 3A4 pourrait réduire l'efficacité du mavacamten.
Carbamazépine	MPBP	L'administration concomitante de mavacamten (dose unique de 15 mg) et de carbamazépine (400 mg 2 f.p.j.), un inducteur puissant du CYP 3A4, après une période d'induction de 14 jours, devait entraîner une diminution de 13 % (intervalle de 9 % à 28 %) et de 1 % (intervalle de 0 % à 2 %) de l'ASC _{0-T} et de la C _{max} du mavacamten, respectivement, chez les métaboliseurs normaux ou lents du CYP 2C19. Chez les métaboliseurs lents du CYP 2C19, on a prédit une diminution de 30 % (intervalle de 30 % à 44 %) et de 1 % (intervalle de 0 % à 2 %) de l'ASC _{0-T} et de la C _{max} du mavacamten, respectivement.	L'utilisation du mavacamten en association avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP 2C19 et du CYP 3A4 est contre-indiquée. L'utilisation du mavacamten en association avec un inducteur modéré ou puissant du CYP 2C19 et/ou du CYP 3A4 pourrait réduire l'efficacité du mavacamten.

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Midazolam	EC	L'administration concomitante de mavacamten pendant 16 jours (25 mg les jours 1 et 2, puis 15 mg pendant 14 jours) a entraîné une diminution de 13 % et de 7 % de l'ASC _{inf} et de la C _{max} , respectivement du midazolam (substrat du CYP 3A4) chez des métaboliseurs normaux du CYP 2C19 en bonne santé.	Un ajustement posologique pourrait s'avérer nécessaire dans la population de patients cible.
Éthinylestradiol et noréthindrone	EC	Chez les femmes en bonne santé, l'administration concomitante de mavacamten pendant 17 jours (25 mg les jours 1 et 2, puis 15 mg pendant 15 jours) n'a pas réduit l'exposition à une dose unique d'éthinylestradiol (35 mcg) et de noréthindrone (1 mg), des substrats du CYP 3A4 qui sont les composants des contraceptifs oraux classiques.	Aucun ajustement posologique n'est requis.

Légende : EC = essai clinique; f.p.j. = fois par jour; MPBP = modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie.

Le modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie a été élaboré à partir de données *in vitro* et *in vivo* provenant d'études sur l'administration de doses uniques et multiples et d'études sur les interactions médicamenteuses avec l'oméprazole et le vérapamil. Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du CYP 2C19 ou du CYP 3A4 n'était disponible.

9.5 Interactions médicament-aliment

Reportez-vous à la section [10.3 Pharmacocinétique](#) pour obtenir des précisions sur les effets des aliments sur l'absorption du mavacamten.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mavacamten est un inhibiteur sélectif, allostérique et réversible de la myosine cardiaque. Le mavacamten module le nombre de têtes de myosine qui peuvent entrer dans un état de génération de force et réduire la formation de ponts d'union systoliques et diastoliques résiduels produisant une force. Le mavacamten fait également passer l'ensemble des fibres de myosine à un état de relaxation extrême, assurant une économie d'énergie sans empêcher leur mobilisation. La formation excessive de ponts croisés et le dérèglement de l'état de relaxation extrême de la myosine sont des caractéristiques mécaniques de la CMH qui peuvent entraîner une hypercontractilité, une relaxation altérée, une consommation excessive d'énergie et un stress de la paroi myocardique. Chez les patients atteints de CMH, l'inhibition de la myosine par le mavacamten pourrait atténuer l'hypercontractilité myocardique, et peut améliorer la relaxation du myocarde, réduire l'obstruction dynamique de la CCVG et améliorer les pressions de remplissage cardiaque, la structure cardiaque, les biomarqueurs cardiaques, notamment le NT-proBNP, et augmenter la capacité d'effort, telle que mesurée par la consommation maximale d'oxygène (VO_2 max).

10.2 Pharmacodynamie

FEVG

Une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche pourrait être à prévoir lors du traitement par le mavacamten. Dans l'essai clinique EXPLORER-HCM, la FEVG au repos moyenne était de 74 % au départ dans les deux groupes de traitement. Conformément au mode d'action de CAMZYOS, la variation absolue moyenne de la FEVG par rapport au départ était de -4 % dans le groupe CAMZYOS et de 0 % dans le groupe placebo sur la période de traitement de 30 semaines. À la semaine 38, après une interruption de 8 semaines du médicament à l'étude, la FEVG moyenne était comparable à celle au début de l'étude dans les deux groupes de traitement.

Obstruction de la CCVG

Dans l'essai clinique EXPLORER-HCM, les patients ont obtenu des réductions du gradient moyen de la CCVG au repos, après l'effort et provoqué par Valsalva, lesquelles se sont maintenues pendant les 30 semaines de l'essai. Entre le début de l'étude et la semaine 30, la variation moyenne des gradients de la CCVG au repos après l'effort et avec Valsalva était de -47 mm Hg et -49 mm Hg, respectivement, dans le groupe CAMZYOS, et de -10 mm Hg et -12 mm Hg, respectivement, dans le groupe placebo. Ces variations hautement significatives étaient en faveur du mavacamten. D'importantes variations du gradient de la CCVG provoqué (par Valsalva) ont été observées à la semaine 4 et se sont maintenues jusqu'à la fin du traitement à l'étude. À la semaine 38, après 8 semaines de sevrage du traitement à l'étude, les gradients de la CCVG moyens étaient comparables aux valeurs initiales dans les deux groupes de traitement.

Structure cardiaque

Dans l'étude EXPLORER-HCM, entre le début de l'étude et la semaine 30, les mesures échocardiographiques de la structure cardiaque ont montré une réduction moyenne de l'indice de masse du ventricule gauche (IMVG) de $-7,4 \text{ g/m}^2$ dans le groupe mavacamten contre une augmentation de $+9,0 \text{ g/m}^2$ dans le groupe placebo. Une réduction moyenne de l'indice de volume de l'oreillette gauche (IVOG) de $-7,5 \text{ mL/m}^2$ par rapport au départ dans le groupe mavacamten, comparativement à aucun changement dans le groupe placebo, avec $-0,1 \text{ mL/m}^2$ a également été observée.

Biomarqueurs cardiaques

Dans l'essai clinique EXPLORER-HCM, des réductions marquées du taux de N-terminal du propeptide natriurétique de type B (NT-proBNP), un biomarqueur du stress de la paroi cardiaque, ont été observées à la semaine 4, passant de 783 ng/L au départ à 242 ng/L, et se sont maintenues jusqu'à la fin du traitement à l'étude. À la semaine 30, le traitement par le mavacamten était associé à une réduction médiane du taux de NT-proBNP de 556 ng/L, par rapport à la valeur initiale, comparativement au placebo, qui lui était associé à une réduction médiane du taux de NT-proBNP de seulement 5 ng/L.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude de phase I à doses multiples croissantes menée chez des sujets sains, une exposition soutenue au mavacamten à des concentrations supratherapeutiques (18,5 mg et 25 mg une fois par jour pendant un maximum de 28 jours) entraînant une dépression marquée de la fonction systolique a été associée à un allongement de l'intervalle QTc.

Dans les cas de CMH, l'intervalle QT peut être intrinsèquement prolongé en raison de la maladie sous-jacente, en association avec une stimulation ventriculaire ou avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT qui sont couramment utilisés dans la population atteinte de CMH. Une analyse exposition-réponse portant sur des études cliniques menées chez des patients atteints de CMH traités par le mavacamten n'a pas permis de démontrer d'allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration dans la plage d'exposition thérapeutique. Les effets liés à l'administration concomitante de CAMZYOS avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou chez des patients qui présentent des variants des canaux potassiques entraînant un long intervalle QT n'ont fait l'objet d'aucune caractérisation.

10.3 Pharmacocinétique

La $t_{1/2}$ terminale du mavacamten est variable et dépend du statut métabolique du CYP 2C19 (6-9 jours chez les métaboliseurs normaux [MN] et 23 jours chez les métaboliseurs lents [ML]). L'exposition au mavacamten a augmenté d'une façon à peu près proportionnelle à la dose entre 2 mg et 48 mg. L'accumulation géométrique moyenne était d'environ 7 fois pour l'ASC_{0-24h} et de 2 à 2,6 fois pour la C_{max} après l'administration de plusieurs doses quotidiennes de mavacamten.

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du mavacamten à l'état d'équilibre chez des volontaires en santé après l'administration de doses multiples

Paramètre pharmacocinétique au jour 28	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	ASC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	CL/F (mL/h)	Vd/F (L)
Dose de 12,5 mg	412	2,7	45,4	6 185	2 021	129

Légende : C_{max} : concentration plasmatique maximale observée et mesurée pendant la durée spécifiée; T_{max} : temps écoulé avant d'atteindre la C_{max}; t_{1/2} : demi-vie terminale apparente d'élimination du premier ordre; ASC₀₋₂₄ : aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps sur le dernier intervalle d'administration de 24 heures; CL/F : clairance apparente, calculée à l'aide de la dose/ASC₀₋₂₄; Vd/F : volume de distribution apparent.

Absorption : Le mavacamten est rapidement absorbé (T_{max} de 1 heure) après l'administration orale, la biodisponibilité orale étant estimée à environ 85 % dans l'éventail de doses cliniques. L'augmentation de l'exposition au mavacamten est généralement proportionnelle à la dose après l'administration de doses quotidiennes de mavacamten (de 2 mg à 48 mg).

Effets des aliments

L'administration de la capsule de 15 mg de mavacamten avec un repas riche en matières grasses et en calories a retardé l'absorption de 3 heures (T_{max} médian de 4 heures) et a réduit la C_{max} et l' ASC_T de 55 % et 12 %, respectivement. CAMZYOS peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution : Aucune étude visant particulièrement à évaluer la distribution du mavacamten n'a été menée chez l'humain. La liaison du mavacamten aux protéines plasmatiques est de 97 à 98 % comme on l'a constaté dans une étude clinique.

D'après les mesures des concentrations de mavacamten dans le sperme de 10 sujets masculins ayant reçu une dose unique de 18,5 mg (n = 4) ou de 25 mg (n = 6) pendant une période allant jusqu'à 28 jours, les rapports moyens (ÉT) des concentrations de mavacamten dans le sperme et le plasma étant respectivement de 0,039 (0,0047) et de 0,044 (0,016).

Métabolisme : Le mavacamten est largement métabolisé, principalement par le CYP 2C19 (74 %), le CYP 3A4 (18 %) et le CYP 2C9 (8 %). Trois métabolites ont été détectés dans le plasma humain. L'exposition au métabolite le plus abondant dans le plasma humain, le MYK 1078, correspondait à moins de 4 % de l'exposition au mavacamten, et l'exposition aux deux autres métabolites correspondait à moins de 3 % de l'exposition au mavacamten, ce qui indique que les métabolites n'auraient qu'un impact minime, voire nul, sur l'activité globale du mavacamten.

Élimination : Le mavacamten est principalement éliminé du plasma par une voie métabolique médiée par les enzymes du cytochrome P450. Dépendamment du statut métabolique du CYP 2C19, la demi-vie terminale est de 6 à 9 jours chez les métaboliseurs normaux (MN) ou de 23 jours chez les métaboliseurs lents (ML). On observe une accumulation du médicament, le coefficient d'accumulation étant d'environ 2 pour la C_{max} et d'environ 7 pour l' ASC chez les MN du CYP 2C19. L'accumulation est fonction du statut métabolique du CYP 2C19, l'accumulation la plus marquée étant observée chez les ML pour le CYP 2C19. À l'état d'équilibre, le rapport entre les concentrations plasmatiques maximale et minimale avec une dose unique est d'environ 1,5. La variabilité pharmacocinétique entre les sujets est modérée, avec un coefficient de variation de l'exposition d'environ 30 à 50 % pour la C_{max} et l' ASC .

Après l'administration d'une dose unique de 25 mg de mavacamten marqué au ^{14}C , 7 % et 85 % de la radioactivité totale a été récupérée dans les fèces et l'urine, respectivement. Le médicament inchangé représentait environ 1 % et 3 % de la dose administrée dans les fèces et l'urine, respectivement.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de CAMZYOS chez les enfants (< 18 ans) n'ayant pas été établies, aucune indication n'a été approuvée par Santé Canada dans cette population (voir [1 INDICATIONS](#)).
- **Personnes âgées** : L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique ont semblé comparables chez les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (de 18 à < 65 ans) [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].
- **Polymorphisme génétique**

Métaboliseurs lents (ML) du le CYP 2C19 : Après une dose unique de 15 mg de mavacamten, la C_{max} et l' ASC_{inf} ont augmenté de 47 % et de 241 %, respectivement, chez les ML du CYP 2C19, comparativement aux métaboliseurs normaux (MN). La demi-vie moyenne est prolongée chez les ML du CYP 2C19 par rapport aux MN (23 jours contre 6-9 jours, respectivement). Les ML du

CYP 2C19 représentent environ 2 % de la population de race blanche et 18 % de la population asiatique.

- **Insuffisance hépatique** : Une étude pharmacocinétique à dose unique a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh), ainsi que chez un groupe témoin présentant une fonction hépatique normale. L'exposition au mavacamten (ASC) a augmenté de 3,24 et de 1,87 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement, par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. La fonction hépatique n'a eu aucune incidence sur la C_{max}, ce qui concorde avec l'absence de changement de la vitesse d'absorption et/ou du volume de distribution. Aucune étude pharmacocinétique n'a été consacrée aux patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), Populations particulières].
- **Insuffisance rénale** : Environ 3 % d'une dose de mavacamten est excrétée dans l'urine sous forme de molécule mère. Aucune étude pharmacocinétique n'a été consacrée aux patients présentant une insuffisance rénale. Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition médiane à l'état d'équilibre serait 1,17 fois plus élevée chez les sujets dont le TFG_e était de 45 mL/min/1,73 m², par rapport au sujet de référence dont le TFG_e médian était de 95 mL/min/1,73 m²) [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), Populations particulières].

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

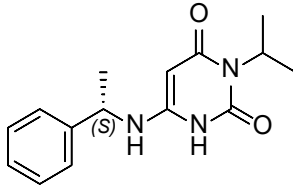
Substance pharmaceutique

Nom propre : mavacamten

Nom chimique : 3-(1-méthyléthyl)-6-[[[(1S)-1-phényléthyl]amino]-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₅H₁₉N₃O₂ et 273,33 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le mavacamten est une poudre blanche à blanc cassé, pratiquement insoluble dans l'eau et les tampons aqueux, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol et très soluble dans le DMSO et le NMP.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Tableau 5 – Résumé des données de l'essai pivot sur la CMHo

Nom de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
EXPLORER-HCM	Étude internationale multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité chez des patients atteints de CMHo sur une période de 30 semaines	Dose initiale de 5 mg de CAMZYOS par voie orale ou placebo correspondant. La dose pouvait ensuite être réduite en la faisant passer à 2,5 mg ou augmentée jusqu'à un maximum de 15 mg 1 f.p.j. en fonction des réponses pharmacodynamiques, en particulier la FEVG et le gradient de la CCGV après Valsava, ainsi que de la concentration plasmatique de mavacamten	123 patients ont reçu CAMZYOS	CAMZYOS : 59 ans (26, 82)	CAMZYOS : 66 hommes (54 %) 57 femmes (46 %)
			128 patients ont reçu le placebo	Placebo : 59 ans (18, 81)	Placebo : 83 hommes (65 %) 45 femmes (35 %)

L'efficacité de CAMZYOS a été évaluée dans l'étude EXPLORER-HCM, une étude internationale multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles, menée auprès de 251 patients adultes atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CHMo) symptomatique de classe II ou III selon la NYHA qui présentaient une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) \geq 55 % et un gradient maximal de la CCVG \geq 50 mm Hg au repos ou après provocation. La majorité des patients recevaient un traitement de fond classique contre la CMH, soit 96 % des patients dans le groupe mavacamten (bêtabloquants, 76 %, inhibiteurs calciques, 20 %) et 87 % dans le groupe placebo (bêtabloquants, 74 %, inhibiteurs calciques, 13 %).

Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 pour recevoir CAMZYOS à une dose initiale de 5 mg (n = 123) ou un placebo (n = 128) une fois par jour pendant 30 semaines. La dose a été ajustée périodiquement pour optimiser la réponse thérapeutique des patients, telle que mesurée par une diminution du gradient de la CCVG avec la manœuvre de Valsalva et le maintien d'une FEVG \geq 50 %, les ajustements reposant en plus sur les concentrations plasmatiques de CAMZYOS.

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la gravité de la maladie au départ, c'est-à-dire la classe selon la NYHA (II ou III), du traitement actuel par des bêtabloquants (oui ou non), du type d'ergomètre (tapis roulant ou vélo d'exercice) utilisé pour l'évaluation de la consommation maximale d'oxygène (VO₂ max) et du consentement à participer à la sous-étude sur la résonance magnétique cardiaque (oui ou non). Les patients recevant un traitement de fond par une association bêtabloquants et inhibiteurs calciques, du disopyramide ou de la ranolazine ont été exclus. Les patients atteints d'un trouble infiltrant ou de stockage connu pouvant provoquer une hypertrophie cardiaque qui imite la CMHo, comme la maladie de Fabry, l'amyloïdose ou le syndrome de Noonan avec hypertrophie du ventricule gauche, étaient également exclus.

Le Tableau 6 et le Tableau 7 ci-dessous résument les caractéristiques démographiques initiales des patients.

Tableau 6 – Caractéristiques démographiques des patients dans le cadre de l'étude EXPLORER-HCM

Caractéristiques	CAMZYOS N = 123	Placebo N = 128
Âge (années)		
Moyenne (minimum, maximum)	59 (26, 82)	59 (18, 81)
Sexe, n (%)		
Hommes	66 (54)	83 (65)
Femmes	57 (46)	45 (35)
Indice de masse corporelle moyen, kg/m ² (ÉT)	30 (5)	29 (6)
Fréquence cardiaque moyenne, battements/min (ÉT)	63 (10)	62 (11)
Tension artérielle moyenne, mm Hg (ÉT)		
Systolique	128 (16)	128 (15)
Diastolique	75 (11)	76 (10)
Race, n (%)		
Autochtone de l'Alaska	0	1 (1)
Asiatique	4 (3)	2 (1)
Noire ou afro-américaine	1 (1)	5 (4)
Inconnue	3 (2)	6 (5)
Blanche	115 (94)	114 (89)

Caractéristiques	CAMZYOS N = 123	Placebo N = 128
Origine ethnique		
Origine hispanique ou latine	8 (7)	4 (3)
Origine autre qu'hispanique ou latine	114 (93)	119 (93)
Antécédents familiaux de CMH	33 (27)	36 (28)
Antécédents médicaux, n (%)		
Hypertension	57 (46)	53 (41)
Hyperlipidémie	27 (22)	39 (30)
Coronaropathie	12 (10)	6 (5)
Obésité	15 (12)	14 (11)
Diabète de type 2	6 (5)	7 (6)
Asthme	17 (14)	11 (9)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	2 (2)	3 (2)

Tableau 7 – Caractéristiques initiales de la maladie dans le cadre de l'étude EXPLORER-HCM

Caractéristiques	CAMZYOS N = 123	Placebo N = 128
Classe fonctionnelle de la NYHA, n (%)		
Classe II	88 (72)	95 (74)
Classe III	35 (28)	33 (26)
VO ₂ max, mL/kg par min	18,9 (4,9)	19,9 (4,9)
Traitement de fond de la CMH, n (%)		
Bêtabloquants	94 (76)	95 (74)
Inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques	25 (20)	17 (13)
Paramètres échocardiographiques		
Épaisseur moyenne du septum interventriculaire, mm (ÉT)	17 (3)	17 (3)
Mouvement antérieur systolique de la valvule mitrale, n (%)	97 (82)	102 (81)
IVOG moyen (ÉT), mL/m ²	40 (12)	41 (14)
FEVG moyenne (%)	74 (6)	74 (6)
Gradient moyen de la CCVG avec la manœuvre de Valsalva, mm Hg (ÉT)	72 (32)	74 (32)
Gradient moyen de la CCVG après l'effort, mm Hg (ÉT)	86 (34)	84 (36)
Antécédents cardiaques critiques		
Fibrillation auriculaire, n (%)	12 (10)	23 (18)
Défibrillateur cardiaque implantable (DCI), n (%)	27 (22)	29 (23)
Traitements effractifs antérieurs de réduction septale, n (%)	11 (9)	8 (6)

ÉT = écart type

Dans l'essai clinique EXPLORER-HCM, 81 % (100/123) des patients recevaient une dose de 5 mg ou de 10 mg à la fin de la période de traitement, 49 % (60/123) recevant la dose de 5 mg.

Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal combinait une variation, à la semaine 30 par rapport au début, de la capacité à l'effort mesurée par le VO₂ max et une variation des symptômes selon la classification fonctionnelle de la NYHA, définies par une amélioration du VO₂ max ≥ 1,5 mL/kg/min ET une

amélioration de la classe de la NYHA d’au moins 1 OU par une amélioration du VO₂ max ≥ 3,0 mL/kg/min SANS aggravation de la classe de la NYHA.

Le VO₂ max est une mesure directe, objective et reproductible de la capacité d’effort et est approuvé pour l’évaluation clinique de l’efficacité d’une intervention thérapeutique chez les patients atteints de CMH en raison de sa grande reproductibilité, de sa faible variance et de sa plage dynamique étroite à l’effort maximal.

À la semaine 30, on a observé une amélioration significativement plus importante chez les patients traités par CAMZYOS en ce qui concerne le critère d’évaluation principal composite (voir le Tableau 8 ci-dessous).

Tableau 8 – Résultats de l’essai EXPLORER-HCM mené chez des patients atteints de CMHo

Critère d’évaluation principal	CAMZYOS N = 123 n (%)	Placebo N = 128 n (%)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Valeur de p
Patients ayant satisfait au critère d’évaluation principal à la semaine 30	45 (37 %)	22 (17 %)	19 (8,67-30,13)	0,0005
Condition 1 : Patients présentant une variation du VO ₂ max ≥ 1,5 mL/kg/min ET une amélioration de la classe de la NYHA ≥ 1 à la semaine 30 par rapport au départ, n (%)	41 (33 %)	18 (14 %)	19 (8,99-29,55)	
Condition 2 : Patients présentant une variation du VO ₂ max ≥ 3,0 mL/kg/min SANS aggravation de la classe de la NYHA à la semaine 30 par rapport au départ, n (%)	29 (24 %)	14 (11 %)	13 (3,39-21,89)	
Sous-groupe de la condition 2 : Patients présentant une variation du VO ₂ max ≥ 3,0 mL/kg/min ET une amélioration de la classe de la NYHA ≥ 1 à la semaine 30 par rapport au départ, n (%)	25 (20 %)	10 (8 %)	12,5 (4,0-21,0)	

Bien que le bienfait du mavacamten ait été moindre chez les patients qui recevaient un traitement de fond par bêtabloquant que chez ceux qui n’en recevaient pas (amélioration atténuée du VO₂ max), les analyses d’autres critères d’évaluation secondaires (symptômes, gradient de la CCVG) semblent indiquer que les patients pourraient bénéficier du traitement par le mavacamten indépendamment de la prise de bêtabloquants.

Critères d'évaluation secondaires

Les effets du traitement par CAMZYOS sur l'obstruction de la CCVG, la capacité fonctionnelle et l'état de santé ont également été évalués par la variation du gradient de pointe de la CCVG après l'effort, de la variation du VO₂ max, de la proportion de patients présentant une amélioration de la classe de la NYHA, du score sommaire clinique (SSC) du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire 23 (KCCQ 23) et du score de la dimension Essoufflement du Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ) entre le début de l'étude et la semaine 30. À la semaine 30, les patients recevant CAMZYOS ont présenté une amélioration significativement plus importante pour tous les critères d'évaluation secondaires comparativement aux patients sous placebo (voir le Tableau 9 et le Tableau 10 ci-dessous).

Tableau 9 – Résultats obtenus pour les critères d'évaluation secondaires de l'essai EXPLORER-HCM mené chez des patients atteints de CMHo

Critères d'évaluation secondaires	Mavacamten N = 123	Placebo N = 128	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
Variation moyenne du gradient de pointe de la CCVG après l'effort à la semaine 30 par rapport au début, mm Hg (ÉT)	-47 (40)	-10 (30)	-35 (-43, -28)	< 0,0001
Variation moyenne du VO ₂ max à la semaine 30 par rapport au début, mL/kg/min (É.-T.)	1,4 (3)	-0,05 (3)	1,4 (0,6, 2)	< 0,0006
Patients présentant une amélioration de la classe de la NYHA ≥ 1 à la semaine 30, N (%)	80 (65 %)	40 (31 %)	34 (22, 45)	< 0,0001

Tableau 10 – Résultats rapportés par les patients pour les critères d'évaluation secondaires de l'essai EXPLORER-HCM mené chez des patients atteints de CMHo

Critères d'évaluation secondaires	Au début, moyenne (É.-T.)		À la semaine 30, moyenne (É.-T.)		Variation entre le début et la semaine 30, moyenne (É.-T.)		Différence, (IC à 95 %) et valeur de <i>p</i>
	Mavacamten	Placebo	Mavacamten	Placebo	Mavacamten	Placebo	
Score sommaire clinique au KCCQ-23 [†]	N = 99 71 (16)	N = 97 71 (19)	N = 108 82 (16)	N = 113 73 (20)	N = 92 14 (14)	N = 88 4 (14)	9 (5, 13) <i>p</i> < 0,0001
Score de la dimension essoufflement du HCMSQ [‡]	N = 108 4,9 (2,5)	N = 109 4,5 (3,2)	N = 92 2,0 (2,6)	N = 97 3,7 (3,0)	N = 85 -2,8 (2,7)	N = 88 -0,9 (2,4)	-1,8 (-2,4, -1,2) <i>p</i> < 0,0001

[†] Le SSC au KCCQ-23 est un résultat validé signalé par le patient relativement à la CMHo et est composé des scores des limitations physiques et du fardeau total des symptômes du KCCQ-23.

Le score sommaire clinique (SSC) varie de 0 à 100, les scores les plus élevés représentant un meilleur état de santé.

[‡] Le score de la dimension essoufflement du HCMSQ est un résultat validé signalé par le patient relativement à la CMHo et mesure la fréquence et la gravité de l'essoufflement. Le score de la dimension essoufflement du HCMSQ varie de 0 à 18, les scores les plus faibles représentant un essoufflement moins important.

À la semaine 30, 50 % (61 sur 123) des patients traités par CAMZYOS ont atteint la classe I de la NYHA, contre 21 % (27 sur 128) des patients du groupe placebo.

Le Tableau 11 ci-dessous présente les variations quant aux classes de la NYHA entre le début de l'étude et la semaine 30.

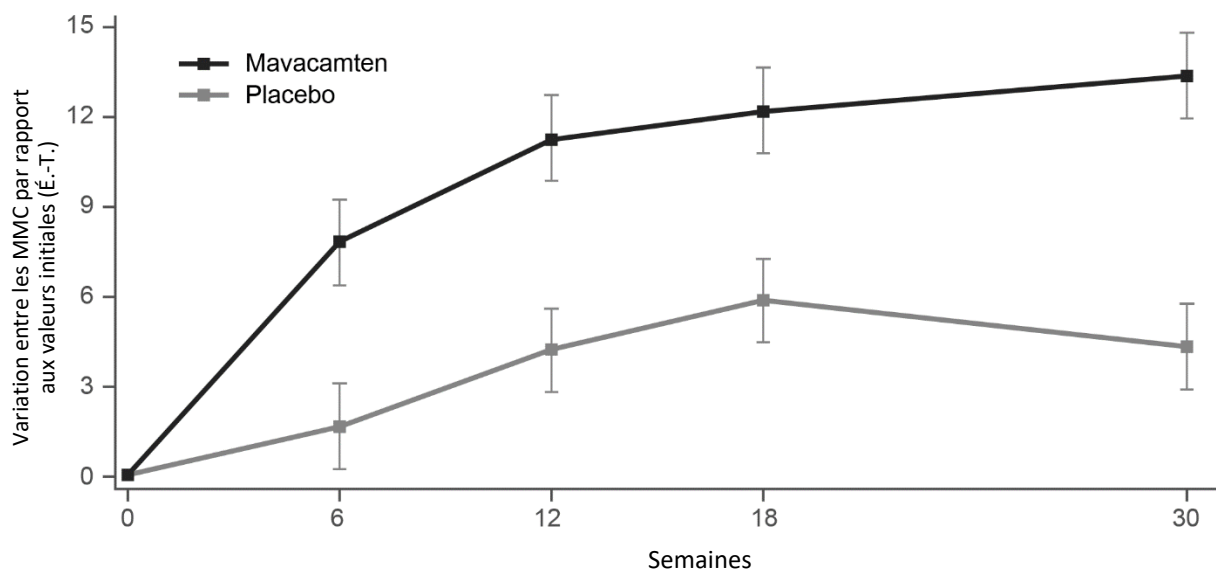
Tableau 11– Variation de la classe de la NYHA entre le début de l'étude et la semaine 30

Classe de la NYHA*	Mavacamten (N = 123)			Placebo (N = 128)		
	Classe II n (%)	Classe III n (%)	Total n (%)	Classe II n (%)	Classe III n (%)	Total n (%)
Début de l'étude	88 (71,5)	35 (28,5)	123 (100,0)	95 (74,2)	33 (25,8)	128 (100,0)
Semaine 30, n (%)						
Classe I	52 (42,3)	9 (7,3)	61 (49,6)	24 (18,8)	3 (2,3)	27 (21,1)
Classe II	33 (26,8)	19 (15,4)	52 (42,3)	61 (47,7)	13 (10,2)	74 (57,8)
Classe III	1 (0,8)	7 (5,7)	8 (6,5)	9 (7,0)	16 (12,5)	25 (19,5)
Donnée manquante	2 (1,6)	0	2 (1,6)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,6)

* NYHA = New York Heart Association

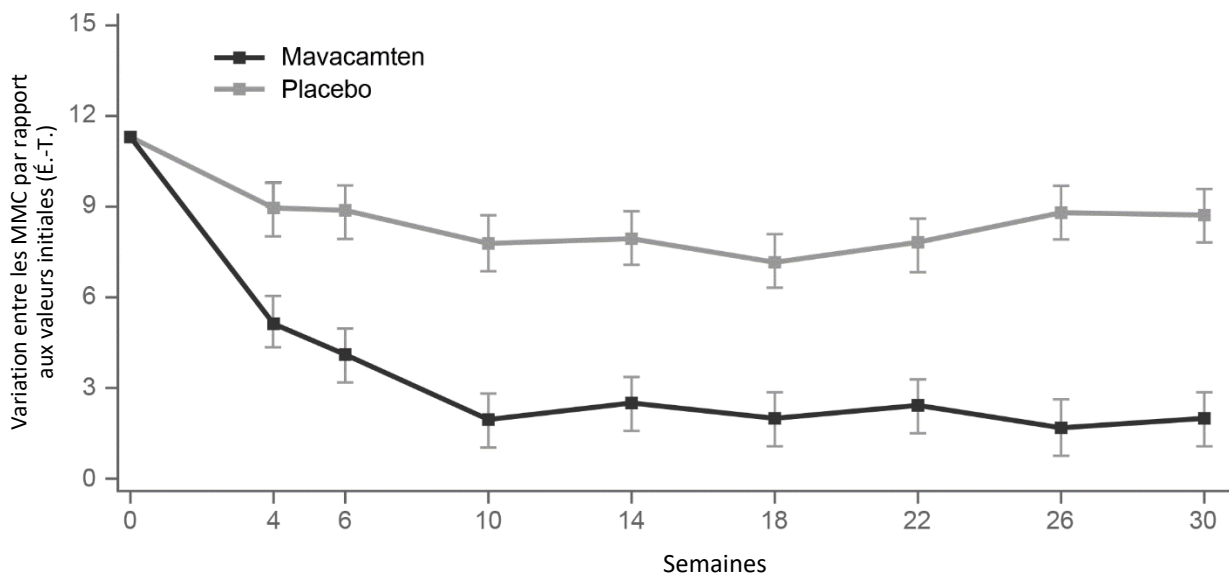
Le SSC au KCCQ-23 a favorisé CAMZYOS par rapport au placebo à la semaine 30. L'amélioration moyenne du SSC au KCCQ-23 par rapport au départ était significativement plus importante dans le groupe CAMZYOS que dans le groupe placebo à la semaine 30 ($p < 0,0001$), des effets ayant été observés dès la semaine 6 et s'étant maintenus pendant toute la durée du traitement jusqu'à la semaine 30 (voir la Figure 4 ci-dessous).

Figure 4 – SSC au KCCQ-23 : variation moyenne par rapport au départ au fil du temps



La dimension essoufflement du HCMSQ a favorisé CAMZYOS par rapport au placebo à la semaine 30. L'amélioration moyenne de la dimension essoufflement du HCMSQ par rapport au départ était significativement plus importante dans le groupe CAMZYOS que dans le groupe placebo à la semaine 30 ($p < 0,0001$). Des effets ont été observés dès la semaine 4 et se sont maintenus pendant toute la durée du traitement jusqu'à la semaine 30 (voir la Figure 5 ci-dessous).

Figure 5 – Dimension essoufflement du HCMSQ : variation moyenne par rapport au départ au fil du temps



15 MICROBIOLOGIE

Sans objet

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

L'innocuité du mavacamten a été évaluée chez des rats et des chiens, qui ont reçu le médicament pendant des périodes allant jusqu'à 6 et 9 mois, respectivement. Les effets toxiques observés, y compris les résultats échocardiographiques montrant une réduction de la performance systolique et une dilatation cardiaque, la mort causée par une insuffisance cardiaque et, chez les rats, l'augmentation du poids du cœur (probablement secondaire à l'hypertrophie cardiaque consécutive à la diminution de la contractilité) concordaient avec le mode d'action et l'activité pharmacologique primaire du mavacamten. On a également observé, entre autres, une métaplasie osseuse cardiaque chez les rats et un allongement de l'intervalle QTc chez les chiens. Dans les études de 6 mois chez le rat et de 9 mois chez le chien, la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 0,3 et de 0,18 mg/kg/jour, respectivement. L'exposition plasmatique (ASC) chez le rat et le chien aux DSENO correspondait respectivement à 0,1 fois et à 0,3 fois l'exposition moyenne chez l'humain à la DMRH.

Cancérogénicité

On n'a observé aucun signe de cancérogénicité aux plus fortes doses orales de mavacamten évaluées dans une étude de 6 mois menée sur des souris transgéniques rasH2 (3 mg/kg/jour) et dans une étude

de 2 ans menée sur des rats (0,6 mg/kg/jour). Chez la souris, l'exposition (ASC) correspondait à 3 fois l'exposition à la DMRH, tandis que chez le rat, l'exposition (ASC) ne correspondait qu'à 0,2 fois l'exposition à la DMRH.

Génotoxicité

Ni le mavacamten ni son isomère ne se sont révélés génotoxiques lors d'un test de mutation bactérienne inverse (test de Ames), d'un essai *in vitro* du pouvoir clastogène sur des lymphocytes humains et d'un test du micronoyau mené *in vivo* chez le rat (seulement le mavacamten).

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Fertilité

On n'a constaté aucun effet du mavacamten sur l'accouplement et la fertilité des rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 1,2 mg/kg/jour. L'exposition plasmatique (ASC) des parents au mavacamten aux plus fortes doses évaluées ne correspondait qu'à 0,8 fois l'exposition chez l'humain à la DMRH.

Développement embryonnaire et fœtal

Le mavacamten, administré par voie orale à des rates gravides pendant la période d'organogenèse, a entraîné une diminution du poids corporel moyen des fœtus et une augmentation des pertes postimplantation et des malformations fœtales (malformations cardiaques, inversion viscérale totale, fusion des sternèbres et autres malformations squelettiques) dans le groupe recevant la dose élevée (1,5 mg/kg/jour). On n'a observé aucun effet indésirable postnatal chez les rats ayant survécu ni chez les femelles. L'exposition plasmatique (ASC) des mères à la dose sans effet sur le développement embryofœtal chez le rat (0,75 mg/kg/jour) ne correspondait qu'à 0,3 fois l'exposition moyenne chez l'humain à la DMRH.

Le mavacamten, administré par voie orale à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse, a entraîné des malformations fœtales (dilatation du tronc pulmonaire et/ou de la crosse aortique, incidence plus élevée de fusions de sternèbres à des doses d'au moins 1,2 mg/kg/jour). Une incidence plus élevée des pertes pré- et postimplantation a été notée à la dose maximale testée de 2,0 mg/kg/jour. Le mavacamten a également été associé à des décès cardiaques (légère dilatation ventriculaire bilatérale notée dans les deux cas, sans preuve microscopique d'insuffisance cardiaque) chez 9 % des lapines gravides recevant la plus forte dose après 10 et 12 jours de traitement. L'exposition plasmatique (ASC) à la dose sans effet sur le développement embryofœtal chez le lapin (0,6 mg/kg/jour) ne correspondait qu'à 0,4 fois l'exposition moyenne chez l'homme à la DMRH.

L'ensemble de ces résultats laissent présumer que le mavacamten peut entraîner des effets toxiques significatifs chez les embryons et les fœtus humains, bien que des incertitudes liées au moment et à la durée de l'exposition subsistent. Il a été démontré que le mavacamten traverse le placenta et des concentrations de cet agent ont été décelées dans les tissus embryonnaires et extra-embryonnaires. Chez le lapin, on a estimé que l'exposition des fœtus correspondait à 0,15 fois l'exposition maternelle. On ignore si une exposition continue avant la conception et tout au long de la gestation entraînerait une accumulation de mavacamten dans les tissus embryonnaires. On ne sait pas non plus si le mavacamten passe dans le lait maternel.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **CAMZYOS**^{MC}

Capsules de mavacamten

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CAMZYOS** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CAMZYOS**.

Mises en garde et précautions importantes

CAMZYOS peut causer des effets secondaires graves, notamment :

- **Insuffisance cardiaque** (c'est-à-dire l'incapacité du cœur à pomper le sang avec suffisamment de force) : Il s'agit d'une affection grave pouvant causer la mort. Vous devez passer des échocardiogrammes avant de prendre votre première dose et à intervalles réguliers pendant votre traitement par CAMZYOS afin d'aider votre professionnel de la santé à comprendre comment votre cœur réagit à CAMZYOS. Les personnes qui présentent une infection grave ou un rythme cardiaque irrégulier ont un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque pendant le traitement par CAMZYOS. Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé en cas d'apparition ou d'aggravation des symptômes suivants :
 - un essoufflement;
 - une enflure des jambes;
 - une douleur à la poitrine;
 - des palpitations (comme si votre cœur s'emballait);
 - de la fatigue;
 - un gain de poids soudain.
- **Le risque d'insuffisance cardiaque est également plus élevé lorsque CAMZYOS est pris avec certains autres médicaments.** Vous devez indiquer à votre médecin tous les médicaments que vous avez pris avant de commencer à prendre CAMZYOS ainsi que ceux que vous prenez en même temps que votre traitement avec CAMZYOS. Il s'agit notamment des médicaments prescrits et de ceux obtenus en vente libre. Votre professionnel de la santé vous dira si vous pouvez les prendre pendant votre traitement par CAMZYOS.
- **En raison de l'important risque d'insuffisance cardiaque,** votre professionnel de la santé s'assurera que vous comprenez comment prendre CAMZYOS en toute sécurité avant de commencer votre traitement. Cela inclut de vous soumettre à des échocardiogrammes lorsque votre professionnel de la santé vous le demande.

Pour obtenir de plus amples renseignements à cet égard et sur d'autres effets secondaires graves, voir le tableau ci-dessous intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre**.

Pourquoi utilise-t-on CAMZYOS?

CAMZYOS est utilisé pour traiter la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) chez les adultes qui présentent des symptômes de cette maladie.

La CMHo est une maladie dans laquelle le muscle cardiaque se contracte trop rapidement et devient anormalement épais. Cela affecte généralement le septum, qui est la paroi entre les deux chambres inférieures du cœur (ventricules). En raison de cet épaissement, le muscle cardiaque peut devenir raide et avoir de la difficulté à pomper le sang normalement vers le reste du corps.

Comment CAMZYOS agit-il?

CAMZYOS appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la myosine cardiaque. Il agit en faisant en sorte que les muscles dans votre cœur se relâchent, ce qui permet à votre cœur de pomper plus facilement le sang vers votre corps. En conséquence, vos symptômes et votre capacité à mener une vie active pourraient s'améliorer.

Quels sont les ingrédients de CAMZYOS?

Ingrédients médicinaux : mavacamten

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, hypromellose, mannitol, stéarate de magnésium (non bovin).

Coquille des capsules de 2,5 mg : gélatine (bovine et/ou porcine), oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane.

Coquille des capsules de 5 mg : gélatine (bovine et/ou porcine), oxyde de fer jaune, dioxyde de titane.

Coquille des capsules de 10 mg : gélatine (bovine et/ou porcine), oxyde de fer rouge, dioxyde de titane.

Coquille des capsules de 15 mg : gélatine (bovine et/ou porcine), oxyde de fer noir, dioxyde de titane.

Encre d'impression : gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylèneglycol, solution d'ammoniac concentré.

CAMZYOS est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 15 mg.

Ne pas utiliser CAMZYOS si :

- vous êtes allergique au mavacamten ou à l'un des autres ingrédients de CAMZYOS
- vous prenez des médicaments qui sont :
 - des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP 2C19, ou des inhibiteurs puissants du CYP 3A4;
 - des inducteurs modérés ou puissants du CYP 2C19 ou du CYP 3A4.En cas de doute, demandez à votre professionnel de la santé.
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CAMZYOS, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous prenez des médicaments sur ordonnance ou en vente libre, des vitamines, des suppléments à base de plantes et du jus de pamplemousse; surtout, informez votre professionnel de la santé si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter les problèmes causés par un excès d'acide dans l'estomac (comme l'oméprazole ou l'ésoméprazole)
- des médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle (comme les bêtabloquants, le vérapamil ou le diltiazem)
- du disopyramide (médicament utilisé pour traiter les battements cardiaques irréguliers)
- de la ranolazine (médicament utilisé pour traiter la douleur à la poitrine)
- si vous avez des battements cardiaques irréguliers (arythmie)
- si vous souffrez d'une autre maladie grave (comme une infection grave)
- si vous avez de graves problèmes au foie ou aux reins
- si vous pouvez devenir enceinte
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire

Autres mises en garde :

Contraception (femmes) : Si vous êtes une femme capable d'avoir des enfants :

- votre professionnel de la santé vous demandera de faire un test de grossesse pour confirmer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer votre traitement par CAMZYOS.
- vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par CAMZYOS et jusqu'à 4 mois après avoir reçu la dernière dose de CAMZYOS.

Grossesse : Les femmes enceintes ne doivent pas prendre CAMZYOS. CAMZYOS peut nuire à votre bébé à naître. Votre professionnel de la santé discutera des risques potentiels. Si vous devenez enceinte alors que vous suivez un traitement par CAMZYOS, cessez la prise du médicament et informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.

Allaitement : On ignore si CAMZYOS est excrété dans le lait maternel et s'il peut faire du tort à votre bébé. Votre professionnel de la santé vous aidera à décider si vous devriez suivre un traitement par CAMZYOS ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux en même temps. Si la décision est prise de vous prescrire CAMZYOS, vous ne devez pas allaiter pendant que vous recevez CAMZYOS et pendant une période maximale de 4 mois suivant l'administration de la dernière dose de CAMZYOS.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Des étourdissements peuvent survenir après l'administration de CAMZYOS. Si vous avez des vertiges, vous devez éviter de conduire un véhicule automobile, de faire fonctionner des machines ou de faire des activités qui exigent d'être vigilant.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas CAMZYOS avec des médicaments qui sont :

- des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP 2C19, ou des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (par exemple, la ticlopidine, l'itraconazole et le kétoconazole);
- des inducteurs modérés ou puissants du CYP 2C19, ou des inducteurs puissants du CYP 3A4 (par exemple, la rifampicine et la carbamazépine).

En cas de doute, demandez à votre professionnel de la santé si vous prenez l'un de ces médicaments.

Les produits suivants pourraient interagir avec CAMZYOS :

- des médicaments utilisés pour traiter les problèmes causés par un excès d'acide dans l'estomac (comme l'oméprazole ou l'ésoméprazole)
- du disopyramide (médicament utilisé pour traiter les battements cardiaques irréguliers)
- de la ranolazine (médicament utilisé pour traiter la douleur à la poitrine)
- du midazolam (médicament utilisé pour vous endormir et pour réduire l'anxiété avant une intervention chirurgicale)

Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament, n'arrêtez pas de prendre un de vos médicaments et n'en modifiez pas la dose sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé.

Cela est important parce que certains médicaments peuvent nuire au mode d'action de CAMZYOS. Certains médicaments peuvent augmenter le taux de CAMZYOS dans votre organisme et accroître le risque d'apparition d'effets secondaires pouvant être graves. En revanche, certains médicaments peuvent réduire le taux de CAMZYOS dans votre organisme et ainsi réduire les effets bénéfiques du traitement.

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste à jour de ces médicaments pour les montrer à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien lorsque vous recevez un nouveau médicament.

Comment prendre CAMZYOS :

- Prenez CAMZYOS exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez CAMZYOS une fois par jour, avec ou sans nourriture.
- Avalez la capsule entière avec de l'eau, sans la briser, l'ouvrir ou la mâcher.
- Ne modifiez pas votre dose de CAMZYOS sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé peut modifier votre dose ou arrêter temporairement ou définitivement votre traitement par CAMZYOS si vous présentez certains effets secondaires. Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez un quelconque effet secondaire pendant votre traitement.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé déterminera la dose de CAMZYOS qui vous convient. La dose de CAMZYOS qui vous sera prescrite dépendra de votre fonction cardiaque. Votre professionnel de la santé évaluera votre fonction cardiaque avant que vous ne preniez CAMZYOS, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. Il ajustera votre dose en cours de traitement si nécessaire.
- La dose initiale recommandée est de 5 mg à prendre une fois par jour.

Surdosage :

Les symptômes d'une surdose de CAMZYOS peuvent inclure :

- un évanouissement;
- une baisse de la tension artérielle pouvant causer des étourdissements (sensation de tête légère);
- une insuffisance cardiaque (le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang vers le reste du corps);
- un arrêt cardiaque (le cœur s'arrête soudainement de battre).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CAMZYOS, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli et prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain. **Ne prenez pas deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée.**

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CAMZYOS?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CAMZYOS. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

CAMZYOS peut provoquer des effets secondaires, notamment les suivants :

- Étourdissements
- Maux de tête
- Évanouissement
- Fatigue
- Toux

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Insuffisance cardiaque (une affection dans laquelle le cœur ne peut pas pomper avec suffisamment de force) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, douleur à la poitrine, toux, rétention d'eau, gain de poids soudain, perte d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, capacité réduite à faire de l'exercice.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C).
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur CAMZYOS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.bms.com/ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : 08 November 2022