

REF. MT2295830/24

REG. ISP F-27806/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

Folleto de Información al Profesional

CAMZYOS[®] (MAVACAMTEN)

Cápsulas

2.5, 5, 10 ó 15 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS

15 NOV 2024

Firma Profesional _____

ADVERTENCIA: RIESGO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

CAMZYOS reduce la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y puede causar insuficiencia cardíaca debido a disfunción sistólica [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Se requieren evaluaciones por ecocardiograma de la FEVI antes y durante el tratamiento con CAMZYOS. No se recomienda el inicio de CAMZYOS en pacientes con FEVI <55%. Interrumpa CAMZYOS si la FEVI es <50% en cualquier visita o si el paciente presenta síntomas de insuficiencia cardíaca o empeoramiento del estado clínico [véase *Posología y Administración (2.1)* y *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

El uso concomitante de CAMZYOS con ciertos inhibidores del citocromo P450 o la discontinuación de ciertos inductores del citocromo P450 puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca debido a disfunción sistólica; por lo tanto, el uso de CAMZYOS está contraindicado en los siguientes casos [véase *Contraindicaciones (4)* y *Advertencias y Precauciones (5.2)*]:

- Inhibidores moderados a potentes de CYP2C19 o inhibidores potentes de CYP3A4
- Inductores moderados a potentes de CYP2C19 o inductores moderados a potentes de CYP3A4

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

CAMZYOS se presenta en cápsulas de gelatina dura de liberación inmediata tamaño 2, que contienen 2.5, 5, 10 o 15 mg de mavacamten por cápsula como ingrediente activo y los siguientes excipientes c.s.: Croscaramelosa sódica, Hipromelosa, Estearato de magnesio, Manitol y Dióxido de silicio. La cubierta de la cápsula contiene tinta comestible negra.

Composición cápsulas:

Cápsulas 2.5 mg: Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro negro, Óxido de hierro rojo.

Cápsulas 5 mg: Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo.

Cápsulas 10 mg: Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo.

Cápsulas 15 mg: Gelatina, Dióxido de titanio, Óxido de hierro negro.

Composición tinta negra: Goma laca, Alcohol deshidratado, Alcohol isopropílico, Alcohol butílico, Propilenglicol, Agua purificada, Amoníaco solución, Hidróxido de potasio, Óxido de hierro negro.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Mavacamten es un inhibidor alostérico y reversible selectivo de la miosina cardíaca.

1 INDICACIONES Y USO

CAMZYOS® está indicado para el tratamiento de adultos con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática clase II-III según la New York Heart Association (NYHA), a fin de mejorar la capacidad funcional y los síntomas.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Inicio, Mantenimiento e Interrupción del Tratamiento**

Confirme la ausencia de embarazo y el uso de anticoncepción eficaz en mujeres en edad fértil [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

No se recomienda iniciar ni aumentar la dosis de CAMZYOS en pacientes con FEVI <55%.

La dosis inicial recomendada es de 5 mg por vía oral una vez al día, independientemente de los alimentos; las dosis posteriores permitidas son de 2.5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg por vía oral una vez al día y el ajuste de dosis se debe hacer bajo titulación del medicamento. La dosis máxima recomendada es de 15 mg por vía oral una vez al día.

Los pacientes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca mientras reciben CAMZYOS. Se requiere una evaluación periódica de la FEVI y del gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) con maniobra de Valsalva para una cuidadosa titulación, a fin de lograr un gradiente del TSVI con Valsalva apropiado, al tiempo que se mantiene una FEVI $\geq 50\%$ y se evitan síntomas de insuficiencia cardíaca (véase la Figura 1 y la Figura 2).

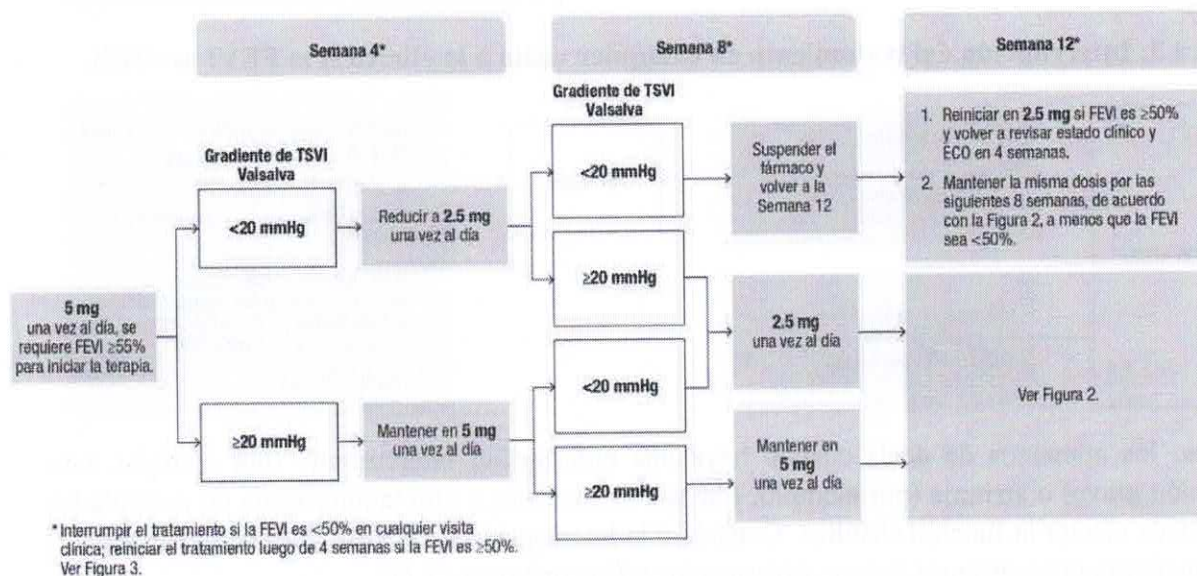
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

La dosificación diaria tarda semanas en alcanzar niveles del fármaco en estado estacionario y efectos terapéuticos, y la variación genética en el metabolismo y las interacciones medicamentosas pueden causar grandes diferencias en la exposición [véase el Recuadro de Advertencia, Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.2), Interacciones Medicamentosas (7.1) y Farmacología Clínica (12.3)].

Al iniciar o titular la dosis de CAMZYOS, considere primero la FEVI y luego el gradiente TSVI con Valsalva y el estado clínico del paciente para guiar la dosificación adecuada de CAMZYOS. Siga los algoritmos para Inicio (Figura 1) y Mantenimiento (Figura 2) para lograr cronogramas de dosificación y monitoreo adecuados de CAMZYOS.

Si la FEVI es $<50\%$ mientras el paciente recibe CAMZYOS, interrumpa el tratamiento. Siga el algoritmo para Interrupción (Figura 3) para obtener una guía sobre interrupción, reanudación o discontinuación de CAMZYOS. Si el fármaco se interrumpe en una dosis de 2.5 mg, reinicie a 2.5 mg o discontinúe permanentemente.

Figura 1: Fase de Inicio



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

Figura 2: Fase de Mantenimiento

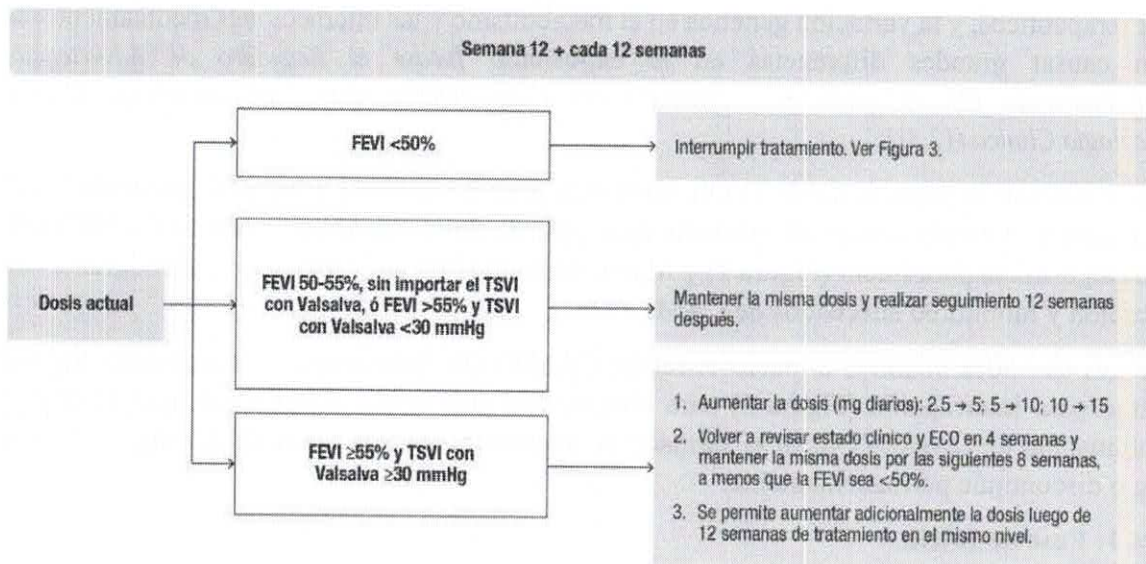
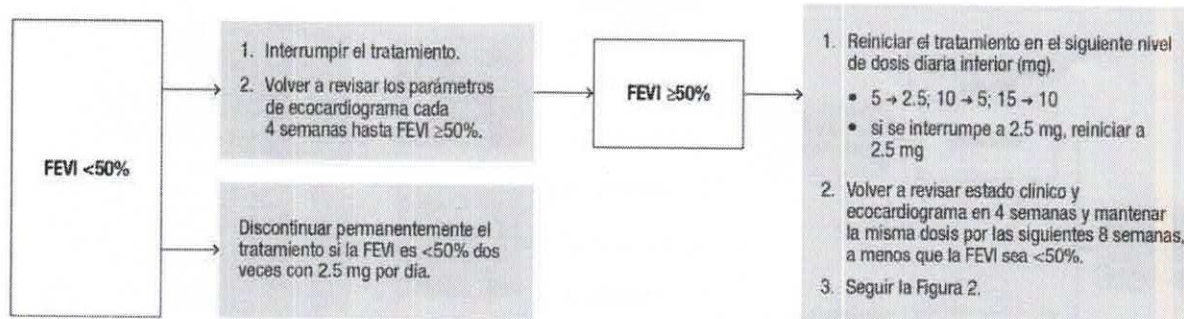


Figura 3: Interrupción del tratamiento en cualquier visita a la clínica si la FEVI es <50%



Retrase los aumentos de dosis cuando haya una enfermedad intercurrente (por ejemplo, una infección grave) o arritmia (por ejemplo, fibrilación auricular u otra taquiarritmia no controlada) que pueda afectar la función sistólica. Considere la interrupción de CAMZYOS en pacientes con enfermedades intercurrentes [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Dosis olvidadas o retrasadas

Si se olvida una dosis, debe tomarse lo antes posible, y la siguiente dosis programada debe tomarse a la hora habitual al día siguiente. El momento exacto de la dosificación durante el día no es esencial, pero no se deben tomar dos dosis el mismo día.

Las cápsulas deben tragarse enteras. No deben romperse, abrirse ni masticarse.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)****2.2 Administración Concomitante de Inhibidores Débiles de CYP2C19 o Moderados de CYP3A4**

Inicie CAMZYOS en la dosis inicial recomendada de 5 mg por vía oral una vez al día en pacientes que reciben terapia estable con un inhibidor débil de CYP2C19 o un inhibidor moderado de CYP3A4.

Reduzca la dosis de CAMZYOS en un nivel (es decir, de 15 mg a 10 mg, de 10 mg a 5 mg o de 5 mg a 2.5 mg) en pacientes que inician un inhibidor débil de CYP2C19 o un inhibidor moderado de CYP3A4. Programe una evaluación clínica y ecocardiográfica 4 semanas después del inicio del inhibidor, y no aumente la dosis de CAMZYOS hasta 12 semanas después del inicio del inhibidor. Evite el inicio de inhibidores concomitantes débiles de CYP2C19 y moderados de CYP3A4 en pacientes que reciben terapia estable con 2.5 mg de CAMZYOS, ya que no se dispone de una dosis diaria más baja de CAMZYOS [véase *Posología y Administración (2.1), Interacciones Medicamentosas (7.1)*].

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

CAMZYOS está disponible en cápsulas impresas con la concentración y “Mava” en las siguientes concentraciones:

- 2.5 mg – cubierta violeta claro
- 5 mg – cubierta amarilla
- 10 mg – cubierta rosa
- 15 mg – cubierta gris

4 CONTRAINDICACIONES

CAMZYOS está contraindicado con el uso concomitante de:

- Inhibidores moderados a potentes de CYP2C19 o inhibidores potentes de CYP3A4 [véase *Advertencias y Precauciones (5.2), Interacciones Medicamentosas (7.1)*]
- Inductores moderados a potentes de CYP2C19 o inductores moderados a potentes de CYP3A4 [véase *Advertencias y Precauciones (5.2), Interacciones Medicamentosas (7.1)*]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 Insuficiencia Cardíaca**

CAMZYOS reduce la contracción sistólica y puede causar insuficiencia cardíaca o bloquear totalmente la función ventricular. Los pacientes que sufren una enfermedad intercurrente grave (por ejemplo, una infección grave) o arritmia (por ejemplo, fibrilación auricular u otra taquiarritmia no controlada) tienen un mayor riesgo de desarrollar disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca [véase *Experiencia en Ensayos Clínicos (6.1)*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

Evalúe el estado clínico del paciente y la FEVI antes y regularmente durante el tratamiento, y ajuste la dosis de CAMZYOS en consecuencia [véase *Posología y Administración* (2.1)]. La presentación por primera vez o el empeoramiento de arritmia, disnea, dolor de pecho, fatiga, palpitaciones, edema en piernas o elevación del propéptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) pueden ser signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y deben indicar una evaluación de la función cardíaca.

La reducción asintomática de la FEVI, las enfermedades intercurrentes y las arritmias requieren consideraciones de dosificación adicionales [véase *Posología y Administración* (2.1, 2.2)].

No se recomienda el inicio de CAMZYOS en pacientes con FEVI <55%. **Existen datos limitados sobre el uso de CAMZYOS en pacientes que toman disopiramida, ranolazina, verapamilo con beta bloqueantes o en pacientes que usan diltiazem con beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se tomen estos medicamentos o combinaciones concomitantes y evitar su uso ya que, aumentan el riesgo de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y lo síntomas de insuficiencia cardíaca.** [véase *Interacciones Medicamentosas* (7)].

5.2 Interacciones Farmacológicas con CYP450 que Conducen a Insuficiencia Cardíaca o Pérdida de Eficacia

CAMZYOS es metabolizado principalmente por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4. El uso concomitante de CAMZYOS y fármacos que interactúan con estas enzimas puede provocar interacciones farmacológicas potencialmente mortales, como insuficiencia cardíaca o pérdida de eficacia [véase *Contraindicaciones* (4), *Advertencias y Precauciones* (5.1) e *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].

Informe a los pacientes sobre la posibilidad de interacciones farmacológicas, incluso con medicamentos de venta libre (como omeprazol, esomeprazol o cimetidina). Aconseje a los pacientes que informen a su médico sobre todos los productos concomitantes antes y durante el tratamiento con CAMZYOS [véase *Interacciones Medicamentosas* (7.1), *Información de Asesoramiento para el Paciente* (17)].

5.3 Toxicidad Embrifetal

CAMZYOS puede causar toxicidad fetal cuando se administra a una mujer embarazada, según los hallazgos en estudios con animales. Confirme la ausencia de embarazo en mujeres en edad fértil antes del tratamiento, y aconseje a las pacientes que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con CAMZYOS y durante 4 meses después de la última dosis. **Con mavacamten se pueden utilizar AHC que contengan una combinación de etinilestradiol y noretindrona. Sin embargo, CAMZYOS puede reducir la eficacia de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Si se usan estos AHC, recomiende a las pacientes que agreguen anticonceptivos no hormonales (como preservativos) durante el uso concomitante y durante 4 meses después de la última dosis de CAMZYOS** [véase *Interacciones Medicamentosas* (7.2) y *Uso en Poblaciones Específicas* (8.1, 8.3)].

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)****6 REACCIONES ADVERSAS**

La siguiente reacción adversa se analiza en otras secciones del prospecto:

- Insuficiencia cardíaca [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de CAMZYOS se evaluó en el EXPLORER-MCH, un ensayo de Fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo [véase Estudios Clínicos (14)]. De los 251 adultos con MCH obstructiva, 123 pacientes fueron tratados con CAMZYOS 2.5-15 mg diarios y 128 fueron tratados con placebo. Los pacientes tratados con CAMZYOS tuvieron una mediana de duración de la exposición de 30 semanas (rango: 2-40 semanas).

El síncope (0.8%) fue la única reacción adversa al fármaco que provocó la discontinuación del tratamiento en pacientes que recibían CAMZYOS.

Las reacciones adversas que ocurrieron en >5% de los pacientes y más comúnmente con CAMZYOS que con el placebo fueron mareos (27% frente a 18%) y síncope (6% frente a 2%).

La seguridad de CAMZYOS en pacientes se evaluó en mayor detalle en el VALOR-MCH, un ensayo de Fase 3, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo [véase Estudios Clínicos (14)]. De los 112 adultos con MCH obstructiva sintomática, 56 pacientes fueron tratados con CAMZYOS 2.5-15mg diarios y 55 fueron tratados con placebo. Los pacientes tratados con CAMZYOS tuvieron una mediana de duración de la exposición de 17 semanas (rango: 3-19 semanas).

No se identificaron reacciones adversas nuevas en el VALOR-MCH.

Efectos sobre la función sistólica

En el ensayo EXPLORER-MCH, la FEVI media (SD) en reposo fue del 74% (6) en condición basal en ambos grupos de tratamiento. En concordancia con el mecanismo de acción de CAMZYOS, el cambio absoluto medio (SD) desde la condición basal en la FEVI fue -4% (8) en el grupo de CAMZYOS y 0% (7) en el grupo del placebo durante el período de tratamiento de 30 semanas. En la Semana 38, después de una interrupción de 8 semanas del fármaco del ensayo, la FEVI media fue similar al valor basal para ambos grupos de tratamiento. En el ensayo EXPLORER-MCH, 7 (6%) pacientes del grupo de CAMZYOS y 2 (2%) pacientes del grupo del placebo experimentaron reducciones reversibles en la FEVI a <50% (mediana 48%; rango 35-49%) mientras recibían tratamiento. En 3 de los 7 pacientes tratados con CAMZYOS y 1 de los 2 pacientes tratados con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

placebo, estas reducciones fueron asintomáticas. En los 7 pacientes tratados con CAMZYOS, la FEVI se recuperó luego de la interrupción de CAMZYOS [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Posibilidad de que Otros Fármacos Afecten las Concentraciones Plasmáticas de CAMZYOS

Mavacamten es metabolizado principalmente por CYP2C19 y, en menor medida, por CYP3A4 y CYP2C9. Los inductores e inhibidores de CYP2C19 y los inhibidores o inductores moderados a potentes de CYP3A4 pueden afectar las exposiciones de mavacamten [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)* y *Farmacología Clínica (12.3)*]. (Ver Tabla 1)

Tabla 1: Interacciones medicamentosas farmacocinéticas establecidas y potencialmente significativas con CAMZYOS

Impacto de otros fármacos en CAMZYOS

Inhibidores moderados a potentes de CYP2C19 o inhibidores potentes de CYP3A4	
Impacto clínico	El uso concomitante con un inhibidor moderado a potente de CYP2C19 o un inhibidor potente de CYP3A4 aumenta la exposición a mavacamten, lo que puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca debido a la disfunción sistólica [véase <i>Contraindicaciones (4)</i> , <i>Advertencias y Precauciones (5.2)</i> , <i>Farmacología Clínica (12.3)</i>].
Prevención o manejo	Está contraindicado el uso concomitante con un inhibidor moderado a potente de CYP2C19 o un inhibidor potente de CYP3A4.
Inductores moderados a potentes de CYP2C19 o inductores moderados a potentes de CYP3A4	
Impacto clínico	El uso concomitante con un inductor moderado a potente de CYP2C19 o un inductor moderado a potente de CYP3A4 disminuye la exposición a mavacamten, lo que puede reducir la eficacia de CAMZYOS [véase <i>Farmacología Clínica (12.3)</i>]. El riesgo de insuficiencia cardíaca debido a la disfunción sistólica puede aumentar con la interrupción de los inductores a medida que se normalizan los niveles de la enzima inducida [véase <i>Contraindicaciones (4)</i> y <i>Advertencias y Precauciones (5.2)</i>].
Prevención o manejo	Está contraindicado el uso concomitante de un inductor moderado a potente de CYP2C19 o un inductor moderado a potente de CYP3A4.
Inhibidores débiles de CYP2C19 o inhibidores moderados de CYP3A4	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

Impacto clínico	El uso concomitante con un inhibidor débil de CYP2C19 o un inhibidor moderado de CYP3A4 aumenta la exposición a mavacamten, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas al medicamento [véase <i>Advertencias y Precauciones (5.2)</i>].
Prevención o manejo	<p>Inicie CAMZYOS en la dosis inicial recomendada de 5 mg por vía oral una vez al día en pacientes que reciben una terapia estable con un inhibidor débil de CYP2C19 o un inhibidor moderado de CYP3A4.</p> <p>Reduzca la dosis de CAMZYOS en un nivel (es decir, de 15 a 10 mg, de 10 a 5 mg, o de 5 a 2.5 mg) en pacientes que están en tratamiento con CAMZYOS y deben iniciar un inhibidor débil de CYP2C19 o un inhibidor moderado de CYP3A4. Evite el inicio de inhibidores débiles de CYP2C19 y moderados de CYP3A4 en forma concomitante en pacientes que están en tratamiento estable con 2.5 mg de CAMZYOS, ya que no se dispone de una dosis más baja [véase <i>Posología y Administración (2.2)</i>].</p>

7.2 Posibilidad de que CAMZYOS Afecte las Concentraciones Plasmáticas de Otros Fármacos

Ciertos sustratos de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19

Mavacamten es un inductor de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19. El uso concomitante con sustratos de CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 puede reducir la concentración plasmática de estos **medicamentos [véase *Farmacología Clínica (12.3)*]. Monitoree de cerca cuando CAMZYOS se utilice con sustratos concomitantes de CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19, a menos que se recomiende lo contrario en la Información de Prescripción.**

Ciertos anticonceptivos hormonales combinados (AHC)

La progestina y el etinilestradiol son sustratos de CYP3A4. El uso concomitante de CAMZYOS puede disminuir **la exposición a ciertas progestinas [véase *Farmacología Clínica (12.3)*], lo que puede provocar una falla anticonceptiva. Se pueden usar AHC que contengan una combinación de etinilestradiol y noretindrona con mavacamten, pero si se usan otros AHC, recomiende a las pacientes que** agreguen anticonceptivos no hormonales (como preservativos) durante el uso concomitante y durante 4 meses después de la última dosis de CAMZYOS.

7.3 Fármacos que Reducen la Contractilidad Cardíaca

Se prevén efectos inotrópicos negativos aditivos de CAMZYOS y otros medicamentos que reducen la contractilidad cardíaca. **Existen datos limitados sobre el uso de CAMZYOS en pacientes que toman disopiramida, ranolazina, verapamilo con beta bloqueantes o en pacientes que usan diltiazem con beta bloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se tomen estos medicamentos o combinaciones concomitantes y evitar su uso ya que, aumentan el riesgo de**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y los síntomas de insuficiencia cardiaca. [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Si se inicia una terapia concomitante con un inotrópico negativo, o si se aumenta la dosis de un inotrópico negativo, controle de cerca la FEVI hasta que se alcancen dosis estables y respuesta clínica.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Según los datos en animales, CAMZYOS puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles en humanos sobre el uso de CAMZYOS durante el embarazo para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo, u otros resultados adversos maternos o fetales asociados con el fármaco. Las condiciones maternas subyacentes durante el embarazo representan un riesgo para la madre y el feto (*véase Consideraciones Clínicas*). Advierta a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto con la exposición materna a CAMZYOS durante el embarazo.

En estudios de desarrollo embrionario y fetal en animales, se observaron disminuciones en el peso corporal fetal medio relacionadas con mavacamten, reducciones en la osificación fetal de los huesos y aumentos de las pérdidas posteriores a la implantación (resorciones tempranas y/o tardías) en ratas, y se observaron aumentos en las malformaciones viscerales y esqueléticas tanto en conejos como en ratas a exposiciones similares a la alcanzada con la dosis humana máxima recomendada (DHMR) (*véase Datos*).

Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo basal estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Hay un estudio de seguridad durante el embarazo para CAMZYOS. Si se administra CAMZYOS durante el embarazo, o si una paciente queda embarazada mientras recibe CAMZYOS o dentro de los 4 meses posteriores a la última dosis de CAMZYOS, el médico debe informar la exposición a CAMZYOS comunicándose con Bristol-Myers Squibb al 123-0020-5542 o por correo electrónico a infomedicalatam@bms.com

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)***Riesgo materno y embriofetal asociado a la enfermedad*

La MCH obstructiva en el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de parto prematuro.

Datos*Datos de animales*

Cuando se administró mavacamten por vía oral a ratas preñadas (0.3 a 1.5 mg/kg/día) durante el período de organogénesis, se observaron aumentos en las pérdidas posteriores a la implantación, disminuciones del peso corporal fetal medio, reducciones en la osificación fetal de los huesos y malformaciones fetales (viscerales y esqueléticas) en el grupo de dosis alta (1.5 mg/kg/día). Se observaron malformaciones viscerales (malformación cardíaca en fetos, incluido un situs inversus total) y mayor incidencia de malformaciones esqueléticas (principalmente fusión del esternón) a una exposición similar a la de los humanos en la DHMR. La exposición plasmática (basada en el área bajo la curva de concentración en función del tiempo, o AUC) para la dosis sin efectos en el desarrollo embriofetal en ratas es 0.3 veces la exposición en humanos a la DHMR.

Cuando se administró mavacamten por vía oral a conejas preñadas (0.6 a 2.0 mg/kg/día) durante el período de organogénesis, las malformaciones fetales (viscerales y esqueléticas) aumentaron a dosis de 1.2 mg/kg/día y superiores, con una exposición plasmática a 1.2 mg/kg/día similar a la de los humanos a la DHMR. Los hallazgos viscerales consistieron en malformaciones de los grandes vasos (dilatación del tronco pulmonar y/o arco aórtico). Las malformaciones esqueléticas consistieron en mayor incidencia de fusión esternal a ≥ 1.2 mg/kg/día. La exposición plasmática (AUC) para la dosis sin efectos en el desarrollo embriofetal en conejos es 0.4 veces la exposición en humanos a la DHMR.

En un estudio de desarrollo pre/posnatal, se administró mavacamten por vía oral a ratas preñadas (0.3 a 1.5 mg/kg/día) desde el Día 6 de gestación hasta el Día 20 de lactancia/posparto. No se observaron efectos adversos en las madres ni en las crías expuestas diariamente desde antes del nacimiento (en el útero) hasta la lactancia.

El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 1.5 mg/kg/día (el nivel de dosis más alto probado), con una exposición (AUC) similar a la de los humanos a la DHMR.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si mavacamten está presente en la leche materna humana o animal, los efectos del fármaco en el lactante, y los efectos en la producción de leche. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud se deben considerar junto con la necesidad clínica de CAMZYOS de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado debido a CAMZYOS o a la afección materna subyacente.

8.3 Hombres y Mujeres con Potencial Reproductivo

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

Según los datos en animales, CAMZYOS puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)* y *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Pruebas de embarazo

Confirme la ausencia de embarazo en mujeres en edad fértil antes del inicio de CAMZYOS.

Anticoncepción***Mujeres***

Aconseje a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con CAMZYOS y durante 4 meses después de la última dosis. **Con mavacamten se pueden utilizar AHC que contengan una combinación de etinilestradiol y noretindrona. Sin embargo, CAMZYOS puede reducir la eficacia de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Si se utilizan estos AHC, recomiende a las pacientes que agreguen anticonceptivos no hormonales (como preservativos) durante el uso concomitante y durante 4 meses después de la última dosis de CAMZYOS** [véase *Interacciones Medicamentosas (7.2)*].

8.4 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de CAMZYOS en pacientes pediátricos.

8.5 Uso Geriátrico

Los ensayos clínicos incluyeron a **319** pacientes que recibieron dosis de CAMZYOS, de los cuales **119** tenían 65 años de edad o más (**37.3%**) y **25 (7.8%)** tenían 75 años de edad o más. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética fueron similares entre pacientes ≥ 65 años y pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B). La exposición a mavacamten (AUC) aumentó hasta un 220% en pacientes con insuficiencia leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) en comparación con pacientes con una función hepática normal. Sin embargo, no se requiere un ajuste de dosis adicional en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada con el algoritmo de titulación de dosis y el plan de monitoreo recomendados. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh C*) [véase *Farmacología Clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS**Experiencia clínica y efectos****FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

- Los efectos cardiovasculares pueden incluir reducción de la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo), insuficiencia cardíaca, hipotensión y asistolia refractaria a la intervención médica.
- Los efectos neurológicos pueden incluir mareos y síncope.
- Se informó la muerte de un bebé después de la ingestión accidental de tres cápsulas de 15 mg (45 mg).
- Un adulto al que se le administró una dosis única de 144 mg desarrolló una reacción vasovagal, hipotensión y asistolia, pero el paciente se recuperó.

Manejo

- Discontinúe el tratamiento con CAMZYOS.
- Instaure medidas de apoyo médico para mantener la estabilidad hemodinámica y monitorear la función ventricular izquierda.
- Considere la posibilidad de administrar carbón activado (la dosis pediátrica es de 1 g/kg; la dosis para adultos es de 50 g) dentro de las 2 horas posteriores a la ingestión, además de otras medidas de apoyo. El beneficio del carbón activado es insignificante después de las 6 horas [véase Farmacología Clínica (12.3)].

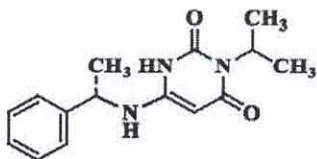
Considere comunicarse con un médico toxicólogo para obtener recomendaciones adicionales para el manejo de la sobredosis.

11 DESCRIPCIÓN

Las cápsulas de CAMZYOS para uso oral contienen mavacamten, un inhibidor de la miosina cardíaca.

El nombre químico de mavacamten es 3-(1-metiletil)-6-[[[(1S)-1-feniletil]amino]-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona. La fórmula molecular es C₁₅H₁₉N₃O₂, y el peso molecular es 273.33 g/mol.

La fórmula estructural de mavacamten es:



Mavacamten es un polvo de color blanco a blanquecino, que es prácticamente insoluble en agua y tampones acuosos a pH 2-10, escasamente soluble en metanol y etanol, y totalmente soluble en DMSO (dimetil sulfóxido) y NMP (N-metil pirrolidona).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

CAMZYOS se presenta en cápsulas de gelatina dura de liberación inmediata tamaño 2, que contienen 2.5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg de mavacamten por cápsula como ingrediente activo y los siguientes excipientes: croscaramelosa sódica, hipromelosa, estearato de magnesio (no bovino), manitol y dióxido de silicio. La cubierta de la cápsula contiene tinta comestible negra, óxido de hierro negro, gelatina, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**12.1 Mecanismo de Acción**

Mavacamten es un inhibidor alostérico y reversible selectivo de la miosina cardíaca.

Mavacamten modula el número de cabezas de miosina que pueden entrar en estados “activos con actina” (generadores de potencia), lo que reduce la probabilidad de formación de puentes cruzados productores de fuerza (sistólicos) y residuales (diastólicos). El exceso de formación de puentes cruzados de actina y miosina y la desregulación del estado de relajación son características mecánicas de la MCH. Mavacamten cambia a la población general de miosina hacia un estado relajado, reclutable y ahorrador de energía. En pacientes con MCH, la inhibición de la miosina con mavacamten reduce la obstrucción dinámica del TSVI y mejora las presiones de llenado cardíaco.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)****12.2 Farmacodinámica**Fracción de eyección del ventrículo izquierdo y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo

En el ensayo EXPLORER-MCH, los pacientes alcanzaron reducciones en el gradiente medio del TSVI en reposo y provocado (Valsalva) a la Semana 4, que se mantuvieron durante las 30 semanas del ensayo. En la Semana 30, los cambios medios (SD) desde el valor basal en los gradientes de TSVI en reposo y con Valsalva fueron -39 (29) mmHg y -49 (34) mmHg, respectivamente, para el grupo de CAMZYOS y -6 (28) mmHg y -12 (31) mmHg, respectivamente, para el grupo del placebo. Las reducciones en el gradiente de TSVI con Valsalva estuvieron acompañadas por disminuciones en la FEVI, generalmente dentro del rango normal. Ocho semanas después de la discontinuación de CAMZYOS, los gradientes medios de FEVI y TSVI con Valsalva fueron similares al valor basal.

Estructura cardíaca

En el EXPLORER-MCH, las mediciones ecocardiográficas de la estructura cardíaca mostraron una reducción media (SD) desde la condición basal a la Semana 30 en el índice de masa ventricular izquierda (iMVI) en el grupo de mavacamten (-7.4 [17.8] g/m²) frente a un aumento en el iMVI en el grupo del placebo (8.9 [15.3] g/m²). También hubo una reducción media (SD) desde la condición basal en el índice de volumen auricular izquierdo (iVAI) en el grupo de mavacamten (-7.5 [7.8] ml/m²) frente a ningún cambio en el grupo del placebo (-0.1 [8.7] ml/m²). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Biomarcadores cardíacos

En el ensayo EXPLORER-MCH [véase Estudios Clínicos (14)], se observaron a la Semana 4, reducciones en un biomarcador de estrés parietal, el NT-proBNP, que se mantuvieron hasta el final del tratamiento. En la Semana 30 en comparación con la condición basal, la reducción del NT-proBNP después del tratamiento con mavacamten fue un 80% mayor que con el placebo (proporción de la razón de media geométrica entre ambos grupos, 0.20 [IC del 95%: 0.17, 0.24]).

En el ensayo VALOR-MCH [véase Estudios Clínicos (14)], se observó una reducción de NT-proBNP en la Semana 8, que se mantuvo durante todo el tratamiento. En la Semana 16 en comparación con la condición basal, la reducción de NT-proBNP después del tratamiento con mavacamten fue un 67% mayor que con el placebo (proporción del cociente de media geométrica entre ambos grupos, 0.33 [IC del 95%: 0.27, 0.42]). En la Semana 16 en comparación con la condición basal, la reducción de la troponina cardíaca I después del tratamiento con mavacamten fue un 47% mayor que con el placebo (proporción del cociente de media geométrica entre ambos grupos, 0.53 [IC del 95%: 0.41, 0.70]).

Se desconoce la significancia clínica de los hallazgos relacionados con NT-proBNP y troponina.

Electrofisiología cardíaca

En voluntarios sanos que recibieron múltiples dosis de CAMZYOS, se observó un aumento dependiente de la concentración, en el intervalo QTc con dosis de hasta 25 mg una vez al día. No se

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

han observado cambios agudos en el intervalo QTc con exposiciones similares durante los estudios de dosis única. Se desconoce el mecanismo del efecto de prolongación del intervalo QT.

Un metaanálisis de estudios clínicos en pacientes con MCH no sugiere aumentos clínicamente relevantes en el intervalo QTc en el rango de exposición terapéutica. En la MCH, el intervalo QT puede prolongarse intrínsecamente debido a la enfermedad subyacente, en asociación con la estimulación ventricular, o en asociación con fármacos con potencial para prolongar el intervalo QT comúnmente utilizados en la población con MCH. No se ha caracterizado el efecto de la coadministración de CAMZYOS con otros fármacos que prolongan el intervalo QT, ni en pacientes con variantes de los canales de potasio que dan por resultado un intervalo QT prolongado.

12.3 Farmacocinética

La exposición a mavacamten aumenta de manera proporcional a la dosis después de múltiples dosis una vez al día de 1 mg a 15 mg. En el mismo nivel de dosis de CAMZYOS, se observan exposiciones a mavacamten un 170% más altas en pacientes con MCH en comparación con individuos sanos. **La acumulación de mavacamten es aproximadamente del 100% para la $C_{máx}$ y aproximadamente del 600% para el AUC en los metabolizadores normales (MN) de CYP2C19. La acumulación depende del estado metabólico de CYP2C19, y la mayor acumulación se produce en los metabolizadores lentos (ML) de CYP2C19. En estado estacionario, la relación entre la concentración plasmática máxima y mínima de mavacamten con una dosificación una vez al día es de aproximadamente 1.5.**

Absorción

Mavacamten tiene una biodisponibilidad oral estimada de al menos el 85% y una mediana del tiempo hasta la concentración máxima ($T_{máx}$) de 1 a 2 horas.

Efecto de los alimentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en el AUC de mavacamten después de su administración con una comida rica en grasas.

Distribución

La unión de mavacamten a las proteínas plasmáticas es entre el 97 y el 98%.

Eliminación

Mavacamten tiene una $t_{1/2}$ de eliminación variable que depende del estado metabólico de CYP2C19. La vida media de eliminación de mavacamten es de 6 a 9 días en metabolizadores normales (MN) de CYP2C19, que se prolonga en metabolizadores lentos (ML) de CYP2C19 a 23 días.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF. MT2295830/24

REG. ISP F-27806/23

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

Metabolismo

Mavacamten se metaboliza de manera extensiva, principalmente a través de CYP2C19 (74%), CYP3A4 (18%) y CYP2C9 (8%).

Excreción

Después de una dosis única de 25 mg de mavacamten radiomarcado, el 7% de la dosis se recuperó en las heces (1% inalterada) y el 85% en la orina (3% inalterada).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de mavacamten según la edad (rango: 18-82 años), el sexo, la raza, la etnia, o la insuficiencia renal leve (TFG: 60 a 89 ml/min/1.73 m²) a moderada (TFG: 30 a 59 ml/min/1.73 m²). Se desconocen los efectos de la insuficiencia renal grave (TFG: 15 a 30 ml/min/1.73 m²) y la falla renal (TFG: <15 ml/min/1.73 m², incluidos los pacientes en diálisis).

Insuficiencia hepática

Las exposiciones a mavacamten (AUC) aumentaron hasta un 220% en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Interacciones medicamentosas

Estudios clínicos y enfoques basados en modelos

Inhibidores débiles de CYP2C19: El uso concomitante de mavacamten (15 mg) con omeprazol (20 mg) una vez al día aumentó el AUC_{inf} de mavacamten en un 48%, sin efecto sobre la C_{máx} en metabolizadores normales y metabolizadores rápidos (MR) de CYP2C19 sanos (por ejemplo, *1/*17).

Inhibidores moderados de CYP3A4: El uso concomitante de mavacamten (25 mg) con verapamilo de liberación prolongada (240 mg) aumentó el AUC_{inf} de mavacamten en un 16% y la C_{máx} en un 52% en metabolizadores intermedios (IM; por ejemplo, *1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17) y metabolizadores normales de CYP2C19. Se prevé que el uso concomitante de mavacamten con diltiazem en metabolizadores lentos de CYP2C19 aumente el AUC_{0-24h} y la C_{máx} de mavacamten hasta un 55% y 42%, respectivamente.

Inhibidores potentes de CYP3A4: Se prevé que el uso concomitante de mavacamten (15 mg) con ketoconazol 400 mg una vez al día aumente el AUC₀₋₂₄ y la C_{máx} de mavacamten hasta un 130% y 90%, respectivamente.

Inductores potentes de CYP2C19 y CYP3A4: Se prevé que el uso concomitante de mavacamten (una dosis única de 15 mg) con un inductor potente de CYP2C19 y CYP3A4 (dosis diaria de 600 mg de rifampicina) disminuya el AUC_{0-inf} y la C_{máx} de mavacamten en un 87% y 22%, respectivamente, en metabolizadores normales de CYP2C19, y en un 69% y 4%, respectivamente, en metabolizadores lentos de CYP2C19.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

Sustratos de CYP3A4: El uso concomitante de un ciclo de 16 días de mavacamten (25 mg los días 1 y 2, seguido de 15 mg durante 14 días) disminuyó el AUC_{inf} y la $C_{máx}$ de midazolam en un 13% y un 7%, respectivamente, en individuos sanos. Tras la coadministración de mavacamten una vez al día en pacientes con MCH en el extremo superior del rango terapéutico, se prevé que el AUC_{inf} y la $C_{máx}$ de midazolam disminuyan hasta un 45% y un 24%, respectivamente.

Ciertos anticonceptivos orales combinados: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición a etinilestradiol y noretindrona en mujeres sanas con fenotipo CYP2C19 MN después del uso concomitante de un anticonceptivo oral combinado que contiene etinilestradiol y noretindrona con un ciclo de 17 días de mavacamten (25 mg los días 1 y 2, seguido de 15 mg durante 15 días). Se desconoce el impacto de mavacamten sobre los anticonceptivos orales que contienen otras progestinas.

Sustratos de CYP2C8: Se prevé que el uso concomitante de mavacamten una vez al día en pacientes con MCH disminuya el AUC y la $C_{máx}$ de repaglinida, un sustrato de CYP2C8 y CYP3A, hasta en un 27% y un 19%, respectivamente, dependiendo de la dosis de mavacamten y el fenotipo de CYP2C19.

Sustratos de CYP2C9: Se prevé que el uso concomitante de mavacamten una vez al día en pacientes con MCH disminuya el AUC y la $C_{máx}$ de tolbutamida, un sustrato de CYP2C9, hasta en un 54% y 23%, respectivamente, dependiendo de la dosis de mavacamten y el fenotipo de CYP2C19.

Sustratos de CYP2C19: Se prevé que el uso concomitante de mavacamten una vez al día en pacientes con MCH disminuya el AUC y la $C_{máx}$ de omeprazol, un sustrato de CYP2C19, hasta en un 48% y 17%, respectivamente, dependiendo de la dosis de mavacamten y el fenotipo de CYP2C19.

Carbón activado: El AUC_{0-72h} y el $AUC_{0-infinito}$ de mavacamten se redujeron en un 14% y un 34%, respectivamente, después de la administración de 50 g de carbón activado con sorbitol 2 horas después de la ingestión de una dosis única de 15 mg de mavacamten. La administración de carbón activado 6 horas después de la dosis de mavacamten tuvo un efecto mínimo sobre la exposición a mavacamten.

Estudios in vitro

Enzimas CYP: Mavacamten no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4. Mavacamten es un inductor de CYP2B6.

Sistemas de transporte: Mavacamten no inhibe P-gp, BCRP, BSEP, MATE1, MATE2-K, los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos [PTAO], los transportadores de cationes orgánicos [TCO] ni los transportadores de aniones orgánicos [TAO].

12.5 Farmacogenómica

El AUC_{inf} de mavacamten aumentó un 241% y la $C_{máx}$ aumentó un 47% en metabolizadores lentos (PM) de CYP2C19 en comparación con metabolizadores normales (NM) después de una dosis única de 15 mg de mavacamten. La vida media promedio se prolonga en metabolizadores lentos de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

CYP2C19 en comparación con metabolizadores normales (23 días frente a 6-9 días, respectivamente).

CYP2C19 polimórfica es la principal enzima implicada en el metabolismo de CAMZYOS. Un individuo que porta dos alelos de función normal es un metabolizador normal (por ejemplo, *1/*1). Un individuo que porta dos alelos sin función es un metabolizador lento (por ejemplo, *2/*2, *2/*3, *3/*3).

La prevalencia de metabolizadores lentos de CYP2C19 difiere según la ascendencia. Aproximadamente el 2% de las personas de ascendencia europea y el 4% de las personas de ascendencia africana son metabolizadores lentos; la prevalencia de metabolizadores lentos es mayor en las poblaciones asiáticas (por ejemplo, aproximadamente el 13% de los asiáticos orientales).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Mavacamten no fue genotóxico en una prueba de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames), un ensayo de clastogenicidad de linfocitos humanos *in vitro* ni en un ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratas.

No se observó evidencia de carcinogenicidad en un estudio de ratones transgénicos rasH2 de 6 meses con dosis de mavacamten de hasta 2.0 mg/kg/día en machos y 3.0 mg/kg/día en hembras, lo que dio por resultado exposiciones (AUC) de 1.8 y 3 veces en machos y hembras, **o en un estudio de 2 años en ratas con dosis de mavacamten de hasta 0.6 mg/kg/día. Los márgenes de seguridad basados en la exposición (AUC) en ratones y ratas fueron de hasta 3X o 0.2X, respectivamente, en comparación con las exposiciones AUC en humanos a la MRHD.**

En estudios de toxicidad reproductiva, no hubo evidencia de efectos de mavacamten sobre el apareamiento y la fertilidad en ratas macho o hembra en dosis de hasta 1.2 mg/kg/día, ni sobre la viabilidad y fertilidad de las crías de madres tratadas con dosis de hasta 1.5 mg/kg/día. La exposición plasmática (AUC) de mavacamten a la dosis más alta probada fue la misma que en humanos a la MRHD.

13.2 Toxicología y/o Farmacología Animal

La seguridad de mavacamten ha sido evaluada en ratas y perros en varios niveles de dosis (0.06 a 10 mg/kg/día) por vía oral. Las toxicidades observadas, incluidos los hallazgos ecocardiográficos, la reducción de la función sistólica, la dilatación cardíaca y la muerte, así como el aumento del peso del corazón en ratas, fueron consistentes con el mecanismo de acción y la actividad farmacológica primaria de mavacamten. Otros hallazgos incluyeron metaplasia ósea cardíaca en ratas y prolongación del intervalo QTc en perros. Las exposiciones plasmáticas (AUC) en el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en ratas y perros fueron 0.1 y 0.3 veces, respectivamente, la exposición humana (AUC) a la DHMR.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)****14 ESTUDIOS CLÍNICOS**EXPLORER-MCH

La eficacia de CAMZYOS se evaluó en el EXPLORER-MCH, un ensayo de Fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, internacional, de grupos paralelos, realizado en 251 adultos con MCH obstructiva sintomática clase II y III según la NYHA, FEVI $\geq 55\%$, y gradiente máximo de TSVI ≥ 50 mmHg en reposo o con provocación.

Se excluyeron los pacientes en tratamiento doble con beta bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio, o en monoterapia con disopiramida o ranolazina. También se excluyeron los pacientes con trastornos infiltrativos o de acumulación conocido que causara hipertrofia cardíaca que simulaba MCH obstructiva, como enfermedad de Fabry, amiloidosis o síndrome de Noonan con hipertrofia ventricular izquierda.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir una dosis inicial de 5 mg de CAMZYOS o placebo una vez al día durante 30 semanas. La asignación del tratamiento se estratificó según la clase funcional NYHA en condición basal, el uso basal de beta bloqueantes y el tipo de ergómetro (cinta caminadora o bicicleta estática).

Los grupos estuvieron bien balanceados con respecto a la edad (media de 59 años), el IMC (media de 30 kg/m²), la frecuencia cardíaca (media de 62 lpm), la presión arterial (media de 128/76 mmHg) y la raza (90% de caucásicos). Los hombres comprendían el 54% del grupo de CAMZYOS y el 65% del grupo del placebo.

En condición basal, aproximadamente el 73% de los pacientes aleatorizados eran de clase II según la NYHA, y el 27% eran de clase III según la NYHA. La FEVI media fue de 74% y el gradiente medio del TSVI con Valsalva fue de 73 mmHg. Alrededor del 10% había recibido tratamiento previo de reducción del septum, el 75% tomaba beta bloqueantes, el 17% tomaba bloqueantes de los canales de calcio, y el 14% tenía antecedentes de fibrilación auricular.

Todos los pacientes comenzaron con CAMZYOS 5 mg (o el placebo correspondiente) una vez al día, y la dosis se ajustó periódicamente para optimizar la respuesta del paciente (disminución del gradiente del TSVI con maniobra de Valsalva) y para mantener la FEVI $\geq 50\%$. La dosis también fue informada por las concentraciones plasmáticas de CAMZYOS.

En el grupo de CAMZYOS, al final del tratamiento, el 49% de los pacientes estaban recibiendo la dosis de 5 mg, el 33% estaba recibiendo la dosis de 10 mg, y el 11% estaba recibiendo la dosis de 15 mg. Tres pacientes interrumpieron temporalmente su dosis por FEVI $< 50\%$, de los cuales dos reanudaron el tratamiento con la misma dosis y uno redujo la dosis de 10 a 5 mg.

Objetivo primario

El objetivo primario compuesto funcional, evaluado a las 30 semanas, se definió como la proporción de pacientes que lograron una mejora del consumo de oxígeno pico (pVO₂) en ≥ 1.5 ml/kg/min más

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

una mejora en la clase funcional de NYHA de al menos 1 o una mejora de pVO₂ en ≥ 3.0 ml/kg/min más ausencia de empeoramiento en la clase NYHA.

Una mayor proporción de pacientes cumplió con el criterio de valoración principal en la Semana 30 en el grupo de CAMZYOS en comparación con el grupo del placebo (37% frente a 17%, respectivamente, p=0.0005; ver la Tabla 2).

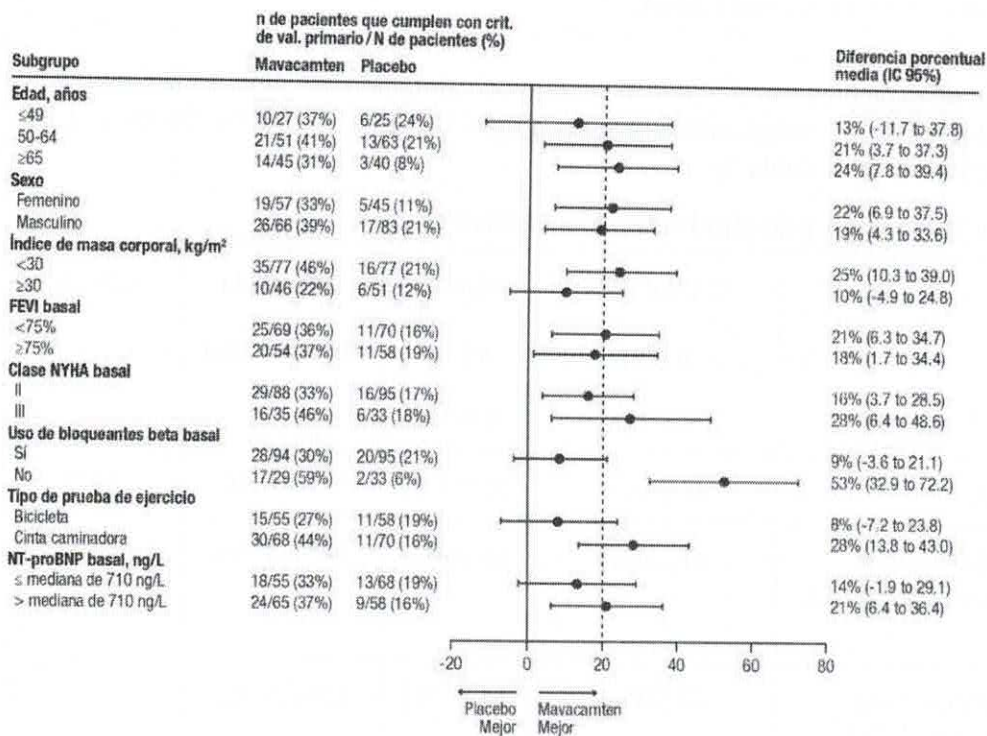
Tabla 2: Criterio de valoración principal a las 30 semanas

	CAMZYOS	Placebo	Diferencia	Valor p
	n (%)	n (%)	(IC del 95%)	
	N = 123	N = 128		
Respondedores totales	45 (37%)	22 (17%)	19% (9, 30)	0.0005
Cambio desde la condición basal pVO ₂ ≥ 1.5 ml/kg/min y clase NYHA disminuida	41 (33%)	18 (14%)	19% (9, 30)	
Cambio desde la condición basal pVO ₂ ≥ 3 ml/kg/min y clase NYHA no aumentada	29 (23%)	14 (11%)	13% (3, 22)	
	CAMZYOS	Placebo	Diferencia	Valor p
	n (%)	n (%)	(IC del 95%)	
	N = 123	N = 128		
Respondedores totales	45 (37%)	22 (17%)	19% (9, 30)	0.0005
Cambio desde la condición basal pVO ₂ ≥ 1.5 ml/kg/min y clase NYHA disminuida	41 (33%)	18 (14%)	19% (9, 30)	
Cambio desde la condición basal pVO ₂ ≥ 3 ml/kg/min y clase NYHA no aumentada	29 (23%)	14 (11%)	13% (3, 22)	

Se examinó una variedad de características demográficas, características basales de la enfermedad y medicamentos concomitantes basales para determinar su influencia en los resultados. Los resultados del análisis primario favorecieron consistentemente a CAMZYOS en todos los subgrupos analizados (Figura 4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

Figura 4: Análisis de subgrupos del objetivo primario funcional compuesto



La línea vertical discontinua representa el efecto general del tratamiento, y la línea vertical continua (sin efecto) indica que no hay diferencia entre los grupos de tratamiento.

Nota: La figura anterior presenta efectos en diversos subgrupos, todos los cuales son características basales.

Los límites de confianza del 95% que se muestran no tienen en cuenta el número de comparaciones realizadas y pueden no reflejar el efecto de un factor en particular después del ajuste por todos los demás factores. No se debe sobreinterpretar la aparente homogeneidad o heterogeneidad entre los grupos.

Aunque el beneficio de mavacamten fue menor en los pacientes con tratamiento de base con beta bloqueantes frente a los que no recibían dicho tratamiento (mejoría atenuada en la pVO_2), los análisis de otros objetivos secundarios (síntomas, gradiente del TSVI) sugieren que los pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con mavacamten independientemente del uso de beta bloqueantes.

Objetivos secundarios

Los efectos del tratamiento con CAMZYOS sobre la obstrucción del TSVI, la capacidad funcional y el estado de salud se evaluaron mediante el cambio desde la condición basal hasta la Semana 30 en el gradiente máximo del TSVI postejercicio, el cambio en pVO_2 , la proporción de pacientes con mejoría en la clase NYHA, la valoración Clínica Resumida (CSS), en el Cuestionario de Miocardiopatía de Kansas City 23 (KCCQ-23), y la valoración de falta de aire (SoB) del Cuestionario de Síntomas de Miocardiopatía Hipertrofica (MCHSQ). En la Semana 30, los pacientes que recibieron CAMZYOS tuvieron una mejoría mayor en comparación con el grupo del placebo

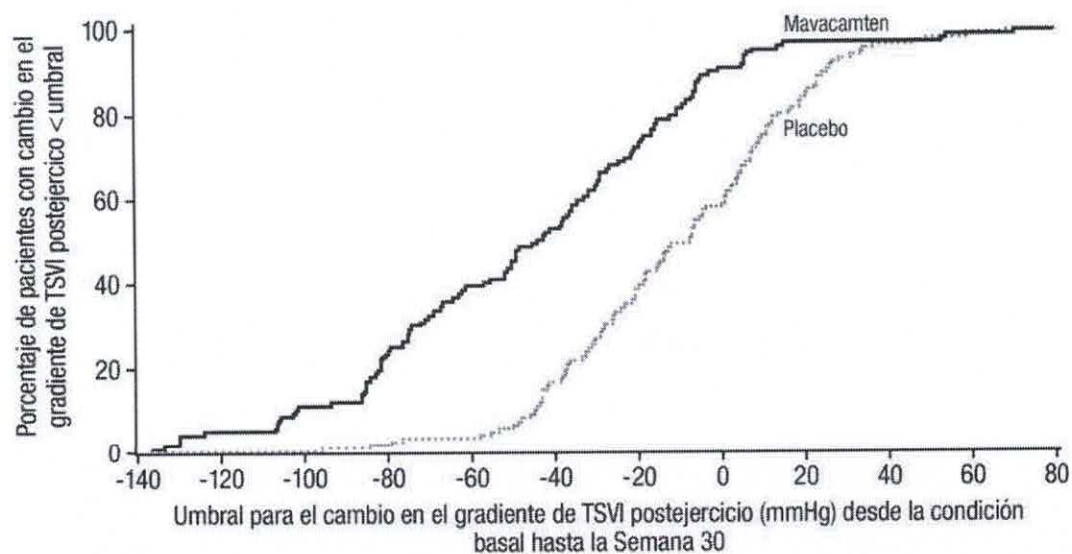
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

en todos los criterios de valoración secundarios (Tabla 3, Figura 5, Figura 6, Tabla 4 y Figuras 7-10).

Tabla 3: Cambio de la condición basal a la Semana 30 en el gradiente de TSVI postejercicio, pVO₂ y clase NYHA

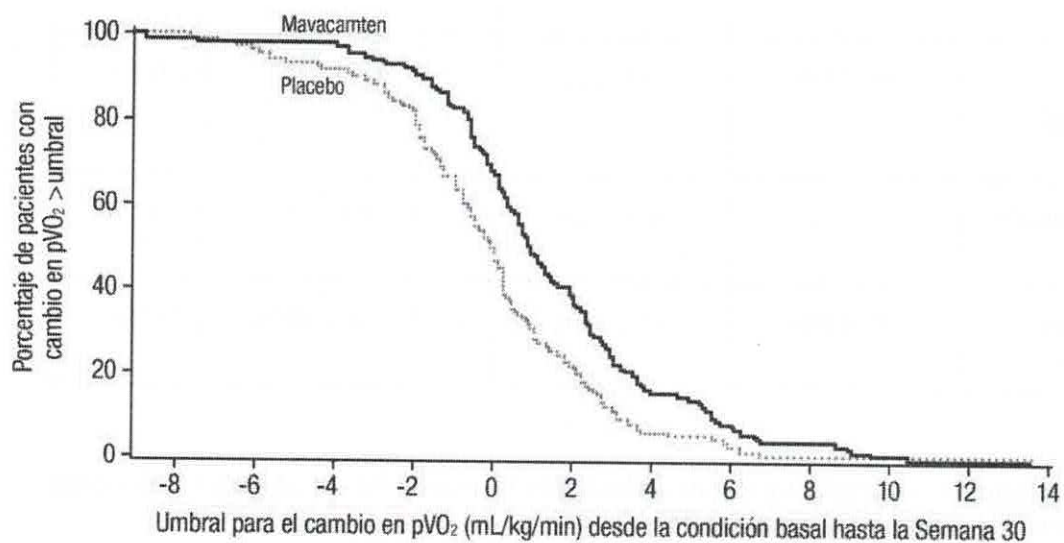
	CAMZYOS N = 123	Placebo N = 128	Diferencia (IC del 95%)	Valor p
Gradiente del TSVI postejercicio (mmHg), media (SD)	-47 (40)	-10 (30)	-35 (-43, -28)	<0.0001
pVO ₂ (ml/kg/min), media (SD)	1.4 (3.1)	-0.1 (3.0)	1.4 (0.6, 2.1)	<0.0006
Número (%) con clase NYHA mejorada ≥1	80 (65%)	40 (31%)	34% (22%, 45%)	<0.0001

Figura 5: Distribución acumulativa del cambio desde la condición basal hasta la Semana 30 en el gradiente máximo del TSVI



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

Figura 6: Distribución acumulativa del cambio desde la condición basal hasta la Semana 30 en pVO₂



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

Tabla 4: Cambio desde la condición basal hasta la Semana 30 en KCCQ-23 CSS y MCHSQ Dominio SoB

	Condición basal, media (SD)		Cambio desde la condición basal hasta la Semana 30, media (SD)		Diferencia, Media por LS (IC del 95%) y valor p
	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)	
MCHSQ SoB [‡]	n=108 5 (3)	n=109 5 (3)	-3 (3)	-1 (2)	-2 (-2, -1) p<0.0001

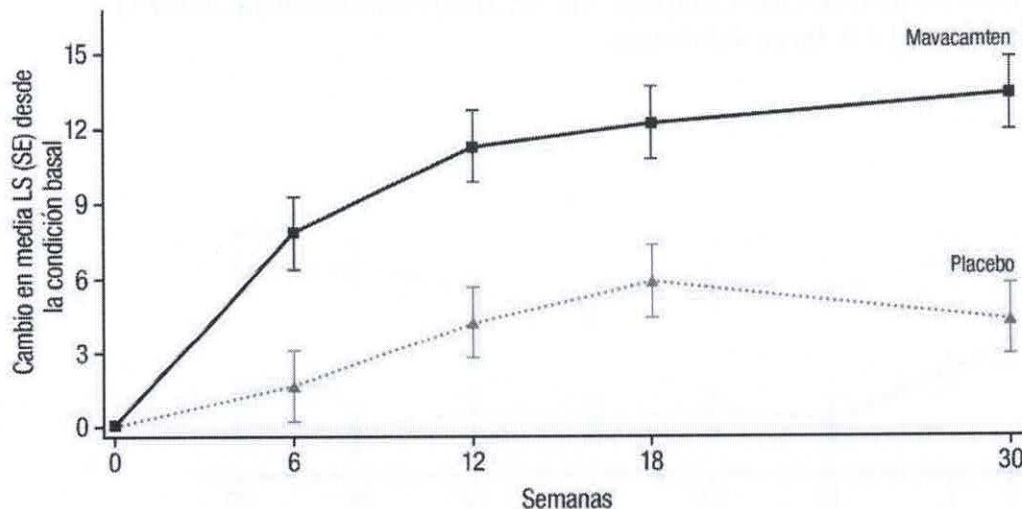
[†]El KCCQ-23 CSS se deriva del Puntaje Total de Síntomas (TSS) y el puntaje de Limitaciones Físicas (PL) del KCCQ-23. El CSS varía de 0 a 100, y los puntajes más altos representan síntomas y/o limitaciones físicas menos graves.

[‡]El puntaje del dominio SoB del MCHSQ mide la frecuencia y la gravedad de la dificultad para respirar. El puntaje del dominio SoB del MCHSQ varía de 0 a 18, y los puntajes más bajos representan menos dificultad para respirar.

Los datos faltantes no se imputaron para resumir la condición basal y el cambio desde la condición basal hasta los valores de la Semana 30. La diferencia en el cambio medio desde la condición basal entre los grupos de tratamiento se estimó utilizando un modelo mixto para medidas repetidas.

La Figura 7 muestra el desarrollo temporal de los cambios en KCCQ-CSS. La Figura 8 muestra la distribución de los cambios desde la condición basal hasta la Semana 30 para KCCQ-CSS.

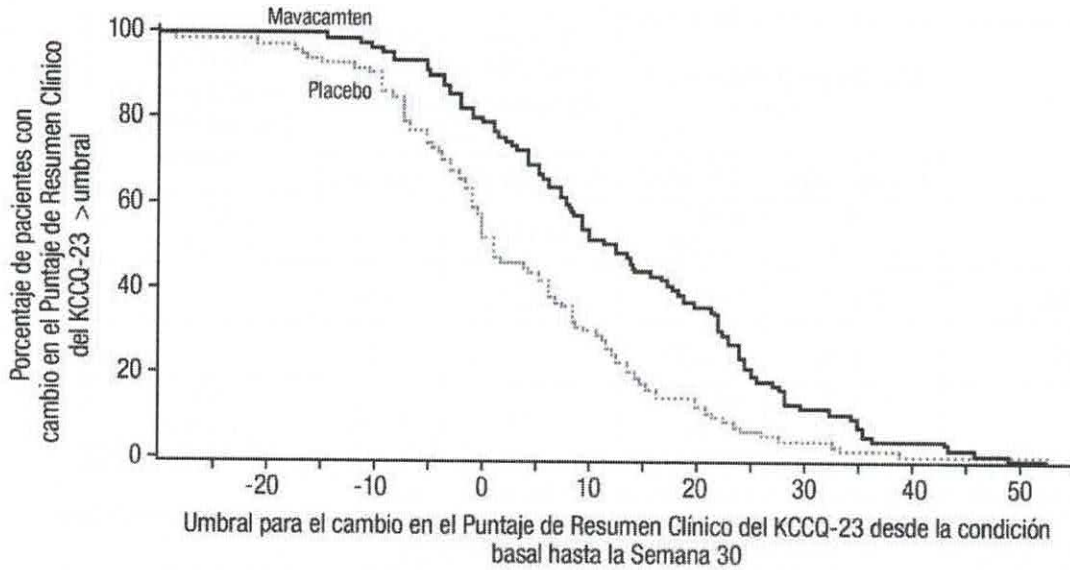
Figura 7: Puntaje de Resumen Clínico del KCCQ-23: cambio medio desde la condición basal a lo largo del tiempo



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

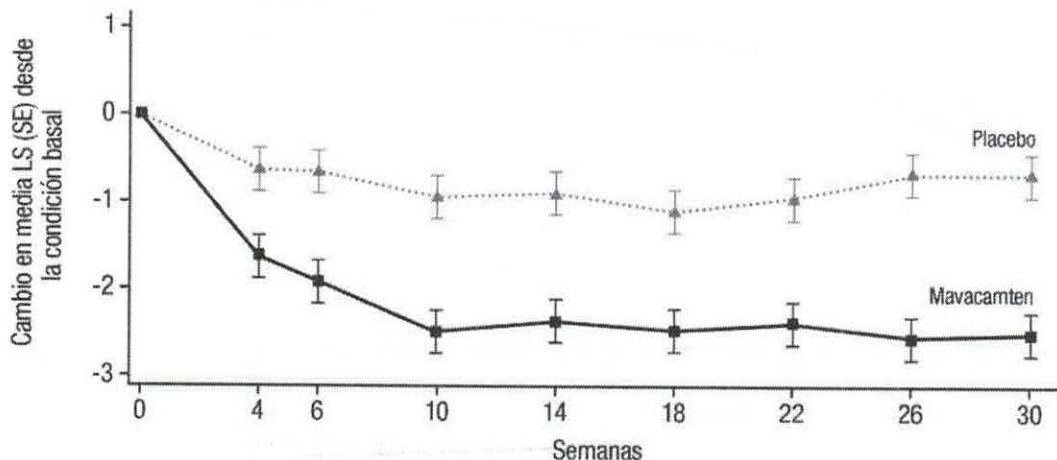
Figura 8: Puntaje de Resumen Clínico del KCCQ23: distribución acumulativa del cambio desde la condición basal hasta la Semana 30



La figura muestra el porcentaje acumulativo de pacientes que lograron un determinado nivel de respuesta.

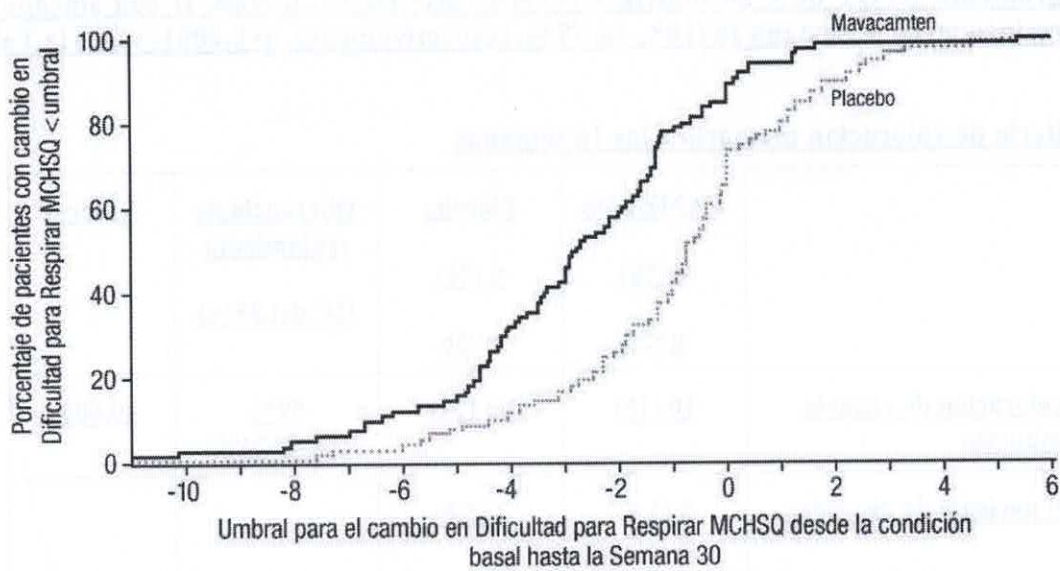
La Figura 9 muestra el desarrollo temporal para los cambios en SoB de MCHSQ. La Figura 10 muestra la distribución de los cambios desde la condición basal hasta la Semana 30 para la falta de aire (SoB) de MCHSQ.

Figura 9: Dominio de Dificultad para Respirar del MCHSQ: cambio medio desde la condición basal a lo largo del tiempo



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

Figura 10: Dominio de Dificultad para Respirar del HMCSQ: distribución acumulativa del cambio desde la condición basal hasta la Semana 30



La figura muestra el porcentaje acumulativo de pacientes que lograron un determinado nivel de respuesta.

VALOR-MCH

La eficacia de CAMZYOS se evaluó en el VALOR-MCH, un ensayo de Fase 3, doble ciego, aleatorizado, de 16 semanas, controlado con placebo, en 112 pacientes (edad media de 60 años; 51% hombres; 93% \geq NYHA clase III) aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir tratamiento con CAMZYOS o placebo. En condición basal, todos los pacientes tenían MCH obstructiva sintomática y eran elegibles para Terapia de Reducción Septal (TRS).

Se incluyeron en el estudio pacientes con MCH obstructiva refractaria a los medicamentos y gravemente sintomática (que incluyeron 33% tratados con cualquier combinación de beta bloqueantes, bloqueador del canal de calcio y/o disopiramida; 20% tratados con disopiramida sola o combinada con otro tratamiento), y NYHA clase III/IV o clase II con síncope de esfuerzo o presíncope. Los pacientes debían tener un gradiente pico LVOT \geq 50 mmHg en reposo o con provocación, y LVEF \geq 60%. Los pacientes debían haber sido referidos o debían estar bajo consideración activa para TRS dentro de los últimos 12 meses, y estar considerando activamente la programación del procedimiento.

Los pacientes recibieron CAMZYOS (2.5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg) o una cápsula de placebo una vez al día durante 16 semanas. El ajuste de la dosis se basó en parámetros clínicos del ecocardiograma.

Criterio de valoración primario

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

CAMZYOS demostró ser superior al placebo para reducir la proporción de pacientes que cumplieron con el criterio de valoración primario (la combinación de decisión del paciente de proceder con TRS en la Semana 16 o antes, o que cumplieron con los criterios de elegibilidad para TRS (gradiente LVOT de ≥ 50 mmHg y NYHA clase III-IV, o clase II con síncope de esfuerzo o presíncope) en la Semana 16 (18% vs. 77%, respectivamente, $p < 0.0001$; véase la Tabla 5).

Tabla 5: Criterio de valoración primario a las 16 semanas

	<u>CAMZYOS</u> <u>n (%)</u> <u>n=56</u>	<u>Placebo</u> <u>n (%)</u> <u>n=56</u>	<u>Diferencia de</u> <u>tratamiento</u> <u>(IC del 95%)</u>	<u>Valor p</u>
<u>Criterio de valoración de eficacia primario compuesto</u>	<u>10 (18)</u>	<u>43 (77)</u>	<u>59%</u> <u>(44%, 74%)</u>	<u><0.0001</u>
<u>Decisión del paciente de proceder con TRS</u>	<u>2 (3.6)</u>	<u>2 (3.6)</u>		
<u>Elegible para TRS en función de los criterios guía*</u>	<u>8 (14)</u>	<u>39 (70)</u>		
<u>Estado de TRS no evaluable (imputado como que cumple con los criterios guía)</u>	<u>0</u>	<u>2 (3.6)</u>		

*NYHA Clase III o IV, o Clase II con esfuerzo indujo síncope o presíncope y gradiente LVOT dinámico en reposo o con provocación (es decir, Valsalva o ejercicio) ≥ 50 mmHg.

Criterios de valoración secundarios

Los efectos del tratamiento con CAMZYOS en la obstrucción de LVOT, la capacidad funcional y el estado de salud fueron evaluados por el cambio desde la condición basal hasta la Semana 16 en el gradiente LVOT posterior al ejercicio, la proporción de pacientes con mejora de la clase NYHA y KCCQ-23 CSS.

Tabla 6: Cambio desde la condición basal hasta la Semana 16 en los criterios de valoración secundarios

	<u>CAMZYOS</u> <u>n = 56</u>	<u>Placebo</u> <u>n = 56</u>	<u>Diferencia</u> <u>(IC del 95%)</u>	<u>Valor p</u>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

<u>Gradiente LVOT post-ejercicio (mmHg), media (SD)</u>	<u>-39</u> (37)	<u>-2</u> (29)	<u>-38</u> (-49, -28)	<u><0.0001</u>
<u>Número (%) con mejora de la clase NYHA ≥1</u>	<u>35</u> (63%)	<u>12</u> (21%)	<u>41%</u> (25%, 58%)	<u><0.0001</u>
<u>KCCQ-23 CSS[†], media (SD)</u>	<u>10</u> (16)	<u>2</u> (12)	<u>9</u> (5.14)	<u><0.0001</u>
<u>KCCQ-23 TSS, media (SD)</u>	<u>10</u> (16)	<u>2</u> (14)	<u>10</u> (5.15)	
<u>KCCQ-23 PL, media (SD)</u>	<u>10</u> (19)	<u>2</u> (17)	<u>10</u> (5.16)	

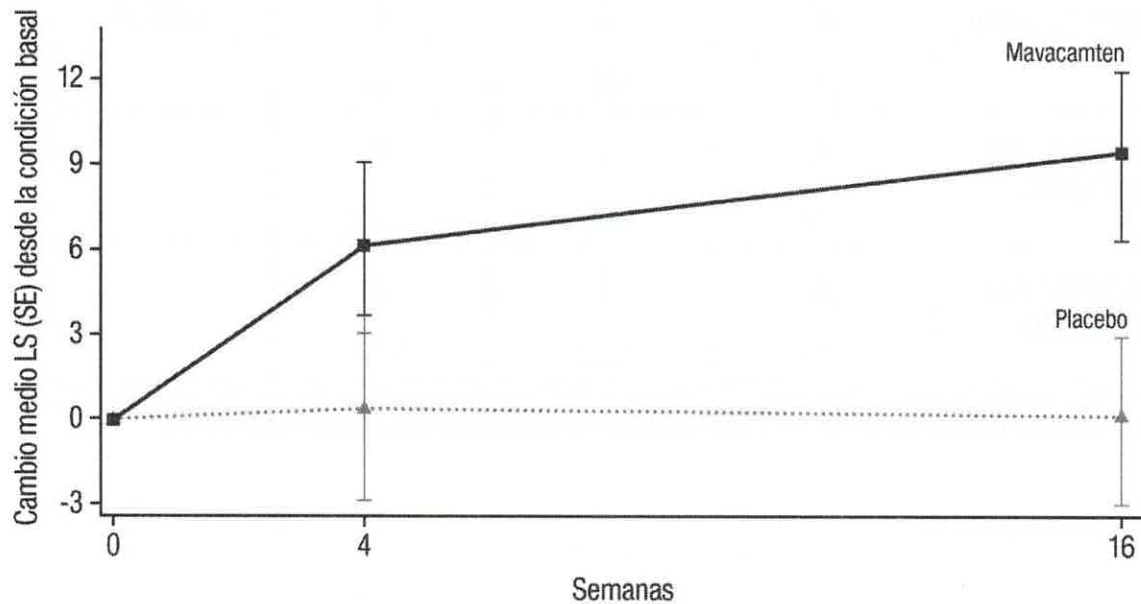
[†]El KCCQ-23 CSS se deriva del Puntaje Total de Síntomas (TSS) y el puntaje de Limitaciones Físicas (PL) del KCCQ-23. El CSS va de 0 a 100, donde los puntajes más altos representan síntomas y/o limitaciones físicas menos graves.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

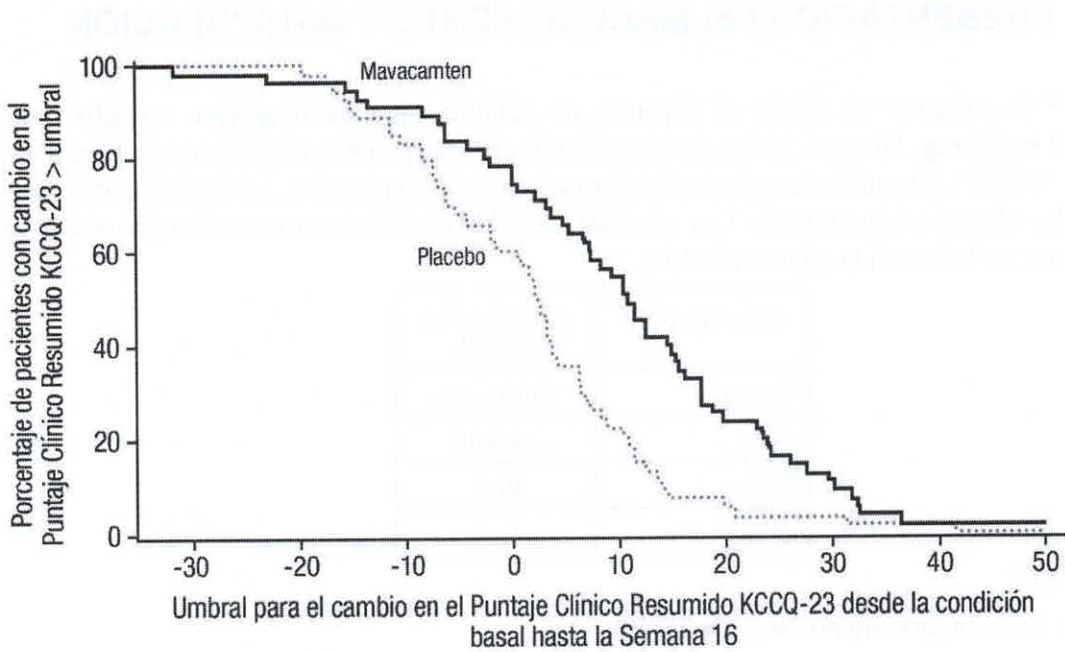
La Figura 11 muestra el curso temporal de los cambios en KCCQ-23 CSS. La Figura 12 muestra la distribución de los cambios desde la condición basal hasta la Semana 16 para KCCQ-23 CSS.

Figura 11: Puntaje Clínico Resumido KCCQ-23: Cambio medio desde la condición basal en el tiempo



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

Figura 12: Puntaje Clínico Resumido KCCQ-23: Distribución acumulativa del cambio desde la condición basal hasta la Semana 16



La figura muestra el porcentaje acumulativo de pacientes que lograron un cierto nivel de respuesta.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

CAMZYOS[®] se presenta en forma de cápsulas de gelatina dura de liberación inmediata que contienen 2.5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg de mavacamten. El cuerpo de la cápsula opaca blanca está impreso con “Mava”, y la cubierta opaca está impresa con la concentración. La cápsula contiene un polvo de color blanco a blanquecino. Las cápsulas de CAMZYOS se presentan en frascos de 30 cápsulas, como se indica en la siguiente tabla:

Concentración	Cubierta de la cápsula
2.5 mg	Violeta claro
5 mg	Amarilla
10 mg	Rosa
15 mg	Gris

Almacenamiento

Almacenar a una temperatura no mayor a 25°C.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente y/o cuidador que lea el folleto de información para el paciente aprobado por la Agencia Sanitaria.

Insuficiencia cardíaca

Informe a los pacientes que debe realizarse un monitoreo de la función cardíaca mediante ecocardiografía para controlar la insuficiencia cardíaca [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*]. Aconseje a los pacientes que informen inmediatamente a su médico sobre cualquier signo o síntoma de insuficiencia cardíaca.

Interacciones medicamentosas

Aconseje a los pacientes que informen a su médico sobre todos los productos concomitantes, incluidos los medicamentos de venta libre (como omeprazol, esomeprazol o cimetidina) y suplementos, antes y durante el tratamiento con CAMZYOS.

Toxicidad embriofetal

Advierta a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil acerca del riesgo potencial para el feto. Aconseje a las mujeres en edad fértil que informen a su médico sobre un embarazo conocido o sospechado [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)* y *Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)*].

REF. MT2295830/24

REG. ISP F-27806/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CAMZYOS CÁPSULAS 2,5 mg (MAVACAMTEN)**

Aconseje a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con CAMZYOS y durante 4 meses después de la última dosis.

Con mavacamten se pueden utilizar AHC que contengan una combinación de etinilestradiol y noretindrona. Sin embargo, CAMZYOS puede reducir la eficacia de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Si se utilizan estos AHC, recomiende a las pacientes que agreguen anticonceptivos no hormonales (como preservativos) durante el uso concomitante y durante 4 meses después de la última dosis de CAMZYOS [*véase Interacciones Medicamentosas (7.2) y Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].

Informe a las mujeres que están expuestas a CAMZYOS durante el embarazo que existe un estudio de seguridad durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo. Aliente a estas pacientes a informar sus embarazos a Bristol-Myers Squibb llamando al 123-0020-5542 o por mail a infomedicalatam@bms.com

Instrucciones para tomar CAMZYOS

Las cápsulas de CAMZYOS deben tragarse enteras. Aconseje a los pacientes que si olvidan una dosis de CAMZYOS, tomen la dosis lo antes posible ese día, y la siguiente dosis programada debe tomarse a la hora habitual al día siguiente. El paciente no debe tomar dos dosis el mismo día.

Para mayor información, reporte de evento adverso o cualquier reclamo de calidad relacionado con el producto, sírvase contactar a: Departamento de Información Médica de Bristol-Myers Squibb.

Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com

Línea Telefónica Gratuita: 123-0020-5542

Mayor información en www.ispch.cl

<NO PRINT CODE>

ABRIL 2024

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

