

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAMZYOS 2,5 mg gélules
CAMZYOS 5 mg gélules
CAMZYOS 10 mg gélules
CAMZYOS 15 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

CAMZYOS 2,5 mg gélules

Chaque gélule contient 2,5 mg de mavacamten.

CAMZYOS 5 mg gélules

Chaque gélule contient 5 mg de mavacamten.

CAMZYOS 10 mg gélules

Chaque gélule contient 10 mg de mavacamten.

CAMZYOS 15 mg gélules

Chaque gélule contient 15 mg de mavacamten.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

CAMZYOS 2,5 mg gélules

Tête opaque de couleur violet clair avec la mention « 2,5 mg » imprimée en noir et corps opaque de couleur blanche avec la mention « Mava » imprimée en noir, toutes deux dans le sens radial. Gélule d'environ 18,0 mm de longueur.

CAMZYOS 5 mg gélules

Tête opaque de couleur jaune avec la mention « 5 mg » imprimée en noir et corps opaque de couleur blanche avec la mention « Mava » imprimée en noir, toutes deux dans le sens radial. Gélule d'environ 18,0 mm de longueur.

CAMZYOS 10 mg gélules

Tête opaque de couleur rose avec la mention « 10 mg » imprimée en noir et corps opaque de couleur blanche avec la mention « Mava » imprimée en noir, toutes deux dans le sens radial. Gélule d'environ 18,0 mm de longueur.

CAMZYOS 15 mg gélules

Tête opaque de couleur grise avec la mention « 15 mg » imprimée en noir et corps opaque de couleur blanche avec la mention « Mava » imprimée en noir, toutes deux dans le sens radial. Gélule d'environ 18,0 mm de longueur.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CAMZYOS est indiqué chez les patients adultes pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) symptomatique (stade II-III de la classification NYHA, New York Heart Association) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de cardiomyopathie.

Avant l'instauration du traitement, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) du patient doit faire l'objet d'une évaluation par échocardiographie (voir rubrique 4.4). Si la FEVG est < 55 %, le traitement ne doit pas être instauré.

Avant l'instauration du traitement, les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Le phénotype du cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) des patients devrait être déterminé par génotypage afin d'identifier la dose de mavacamten appropriée. Les patients présentant un phénotype métaboliseur lent du CYP2C19 peuvent être confrontés à une exposition accrue au mavacamten (jusqu'à 3 fois plus), ce qui peut augmenter le risque de dysfonctionnement systolique comparé aux métaboliseurs normaux (voir rubriques 4.4 et 5.2). En cas d'instauration du traitement avant la détermination du phénotype du CYP2C19, les patients doivent suivre les instructions posologiques des métaboliseurs lents (voir figure 1 et tableau 1) jusqu'à la détermination du phénotype du CYP2C19.

Posologie

L'intervalle de dose est compris entre 2,5 mg et 15 mg (soit 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg). La bioéquivalence entre les dosages n'a pas été confirmée par une étude de bioéquivalence chez l'homme ; par conséquent, l'utilisation de plusieurs gélules pour atteindre une dose prescrite est interdite et une seule gélule au dosage approprié doit être utilisée.

Phénotype métaboliseur lent du CYP2C19

La posologie initiale recommandée est de 2,5 mg par voie orale une fois par jour. La dose maximale est de 5 mg une fois par jour. Il convient d'évaluer la réponse clinique précoce chez le patient par le gradient de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG), avec manœuvre de Valsalva, 4 et 8 semaines après l'instauration du traitement (voir figure 1).

Phénotypes métaboliseurs intermédiaires, normaux, rapides et ultrarapides du CYP2C19

La posologie initiale recommandée est de 5 mg par voie orale une fois par jour. La dose maximale est de 15 mg une fois par jour. Il convient d'évaluer la réponse clinique précoce chez le patient par le gradient CCVG avec manœuvre de Valsalva, 4 et 8 semaines après l'instauration du traitement (voir figure 2).

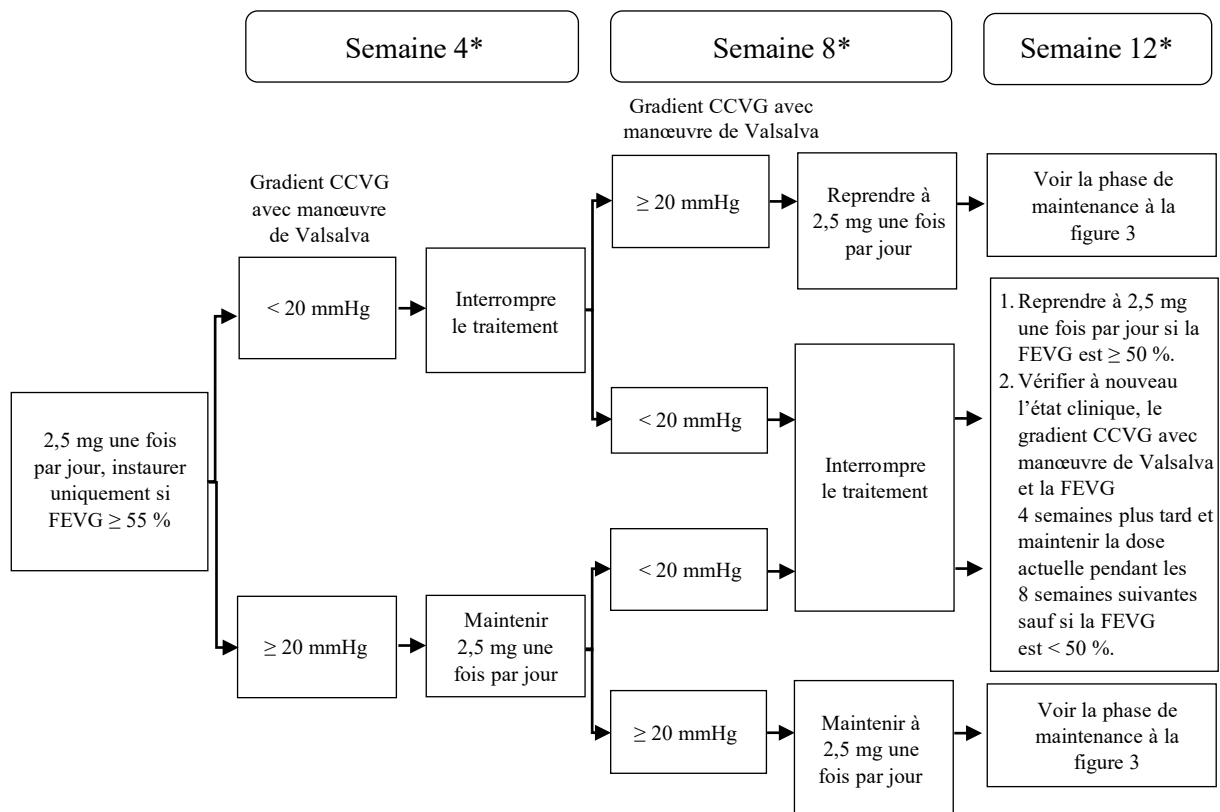
Une fois la dose de maintenance individualisée atteinte, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation toutes les 12 semaines (voir figure 3). Si, lors d'une visite, le patient présente une

FEVG < 50 %, le traitement devra être interrompu pendant 4 semaines et jusqu'à ce que la FEVG revienne à une valeur ≥ 50 % (voir figure 4).

Chez les patients présentant une affection intercurrente telle qu'une infection grave ou une arythmie (y compris une fibrillation atriale ou une autre tachyarythmie non contrôlée) susceptible d'altérer la fonction systolique, il est recommandé d'effectuer une évaluation de la FEVG ; par ailleurs, les augmentations de dose ne sont pas recommandées tant que l'affection intercurrente n'est pas résolue (voir rubrique 4.4).

Il faut envisager d'arrêter le traitement chez les patients qui n'ont montré aucune réponse (par ex. aucune amélioration des symptômes, de la qualité de vie, de la capacité à faire de l'exercice physique ou du gradient CCVG) après 4-6 mois à la dose maximale tolérée.

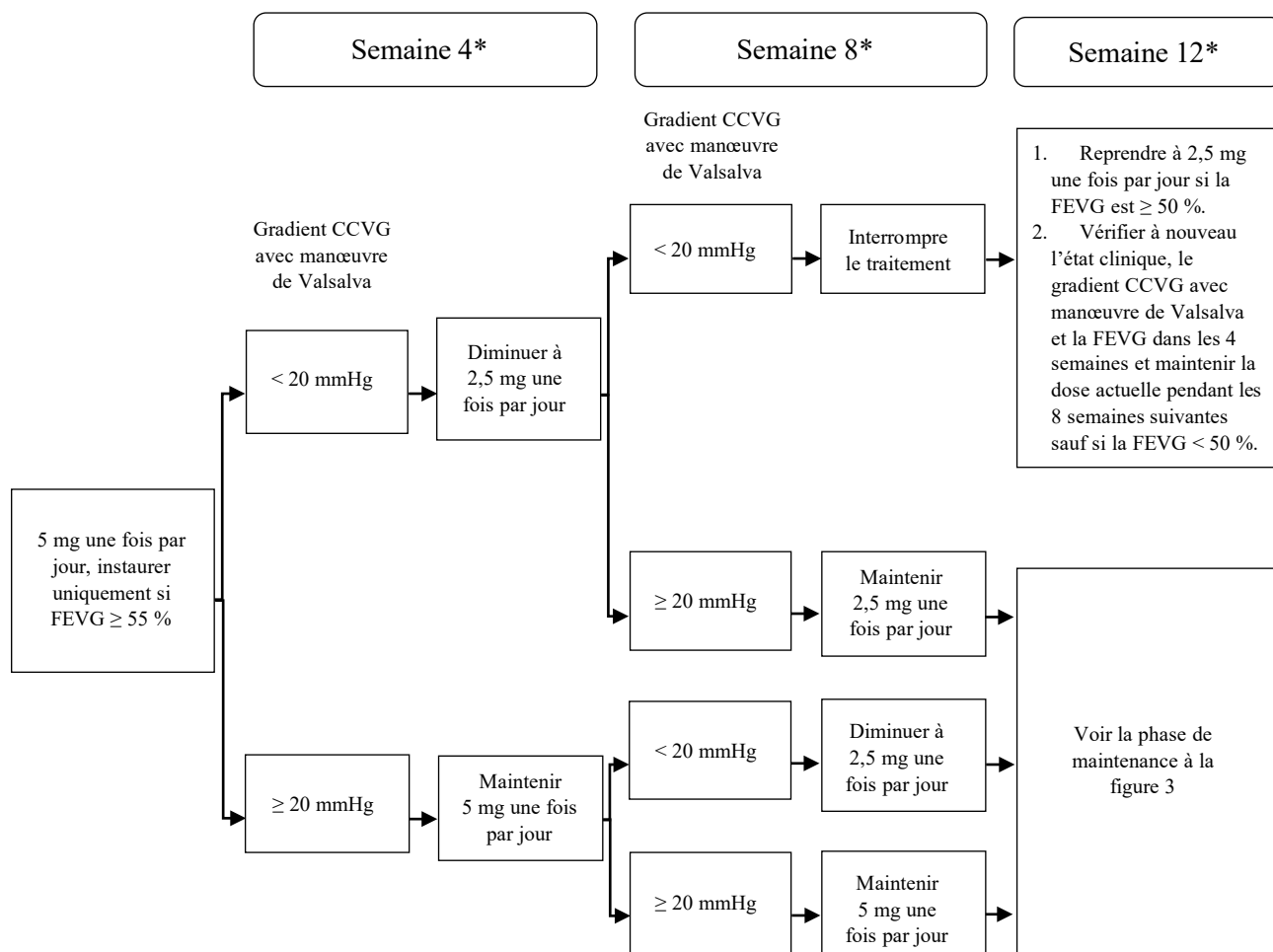
Figure 1 : Instauration du traitement pour le phénotype métaboliseur lent du CYP2C19



* Interrompre le traitement si, lors d'une visite clinique, la FEVG est < 50 % ; reprendre le traitement après 4 semaines si la FEVG est ≥ 50 % (voir figure 4).

CCVG = chambre de chasse ventriculaire gauche ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

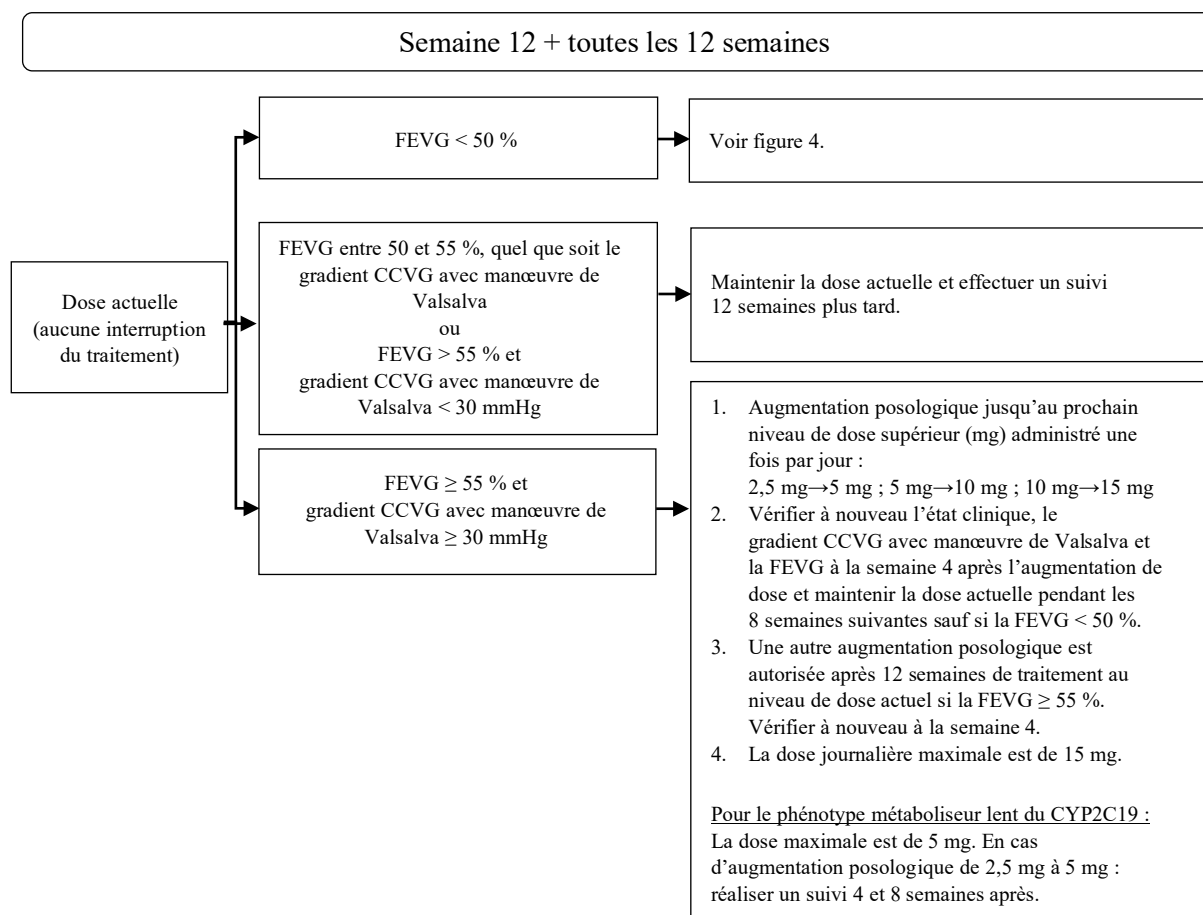
Figure 2 : Instauration du traitement pour le phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19



* Interrompre le traitement si, lors d'une visite clinique, la FEVG est $< 50\%$; reprendre le traitement après 4 semaines si la FEVG est $\geq 50\%$ (voir figure 4).

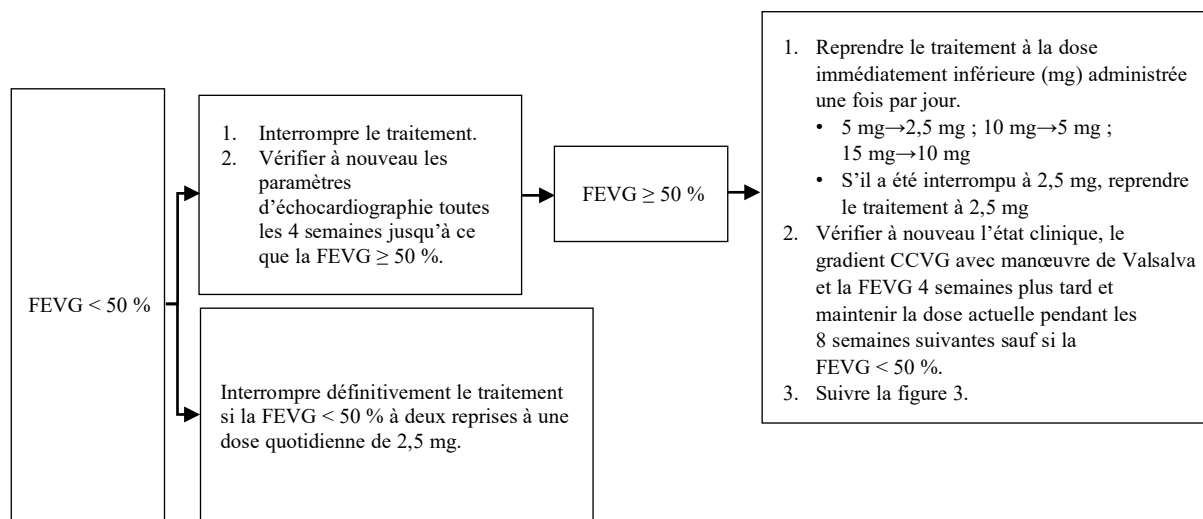
CCVG = chambre de chasse ventriculaire gauche ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

Figure 3 : Phase de maintenance



CCVG = chambre de chasse ventriculaire gauche ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

Figure 4 : Interruption du traitement lors d'une visite clinique si la FEVG < 50 %



CCVG = chambre de chasse ventriculaire gauche ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

Modification de la posologie avec des médicaments concomitants

Suivre les étapes indiquées dans le tableau 1 pour le traitement concomitant par inhibiteurs ou inducteurs du CYP2C19 ou du CYP3A4 (voir également rubrique 4.5).

Tableau 1 : Modification de la posologie du mavacamten en fonction des traitements concomitants

Traitement concomitant	Phénotype métaboliseur lent du CYP2C19*	Phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19
Inhibiteurs		
Utilisation concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP2C19 et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3).	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3).
Inhibiteur puissant du CYP2C19	Aucun ajustement posologique (voir rubrique 4.5). Si le phénotype du CYP2C19 n'a pas encore été déterminé : Aucun ajustement de la dose initiale de 2,5 mg n'est nécessaire. Réduire la dose de 5 mg à 2,5 mg, ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg (voir rubrique 4.5).	Instaurer le mavacamten à une dose de 2,5 mg. Réduire la dose de 15 mg à 5 mg, de 10 mg à 2,5 mg et de 5 mg à 2,5 mg, ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg (voir rubrique 4.5).
Inhibiteur puissant du CYP3A4	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3).	Aucun ajustement posologique (voir rubrique 4.5).
Inhibiteur modéré du CYP2C19	Aucun ajustement posologique. Si le phénotype du CYP2C19 n'a pas encore été déterminé : Aucun ajustement de la dose initiale de 2,5 mg n'est nécessaire. Réduire la dose de 5 mg à 2,5 mg ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg (voir rubrique 4.5).	Aucun ajustement de la dose initiale de 5 mg n'est nécessaire. Réduire la dose d'un niveau de dose ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg (voir rubrique 4.5).
Inhibiteur modéré ou faible du CYP3A4	Aucun ajustement de la dose initiale de 2,5 mg n'est nécessaire. Si le patient reçoit une dose de 5 mg de mavacamten, réduire sa dose à 2,5 mg (voir rubrique 4.5).	Aucun ajustement posologique (voir rubrique 4.5).
Inducteurs		
Interruption ou réduction de la dose d'un inducteur puissant du CYP2C19 et d'un inducteur puissant du CYP3A4	Réduire la dose de 5 mg à 2,5 mg ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg (voir rubrique 4.5).	En cas d'interruption ou de réduction de la dose des inducteurs puissants lors du traitement par mavacamten, réduire la dose d'un niveau de dose lorsque le traitement est à 5 mg ou plus (voir rubrique 4.5). Aucun ajustement posologique si le traitement est à 2,5 mg.
Interruption ou réduction de la dose d'un inducteur modéré ou faible du CYP3A4	Réduire la dose de mavacamten à 2,5 mg ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg (voir rubrique 4.5).	Aucun ajustement posologique (voir rubrique 4.5).

* inclut les patients dont le phénotype du CYP2C19 n'a pas encore été déterminé.

Doses oubliées ou retardées

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible et la prochaine dose programmée doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant. Ne pas prendre deux doses le même jour.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique de la dose standard et du calendrier de titration n'est requis pour les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de la dose standard et du calendrier de titration n'est requis pour les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFG estimé] de 60-89 mL/min/1,73 m²) à modérée (DFG estimé de 30-59 mL/min/1,73 m²). Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG estimé < 30 mL/min/1,73 m²), le mavacamten n'ayant pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La posologie initiale du mavacamten doit être de 2,5 mg chez tous les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B), puisqu'il est probable que l'exposition au mavacamten soit augmentée (voir rubrique 5.2). Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C), le mavacamten n'ayant pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du mavacamten chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Le mavacamten ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de potentiels problèmes de sécurité.

Mode d'administration

Voie orale.

Le traitement doit être pris une fois par jour, au cours ou entre les repas, à la même heure environ chaque jour. Utiliser une seule gélule par dose prescrite. La gélule doit être avalée en entier avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients présentant un phénotype métaboliseur lent du CYP2C19 ou un phénotype non déterminé du CYP2C19 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).
- Traitement concomitant par un inhibiteur puissant du CYP2C19 en association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dysfonctionnement systolique défini par une FEVG symptomatique < 50 %

Le mavacamten réduit la FEVG et peut provoquer une insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement systolique, définie par une FEVG symptomatique < 50 %. Les patients présentant une affection intercurrente grave telle qu'une infection ou une arythmie (y compris une fibrillation atriale ou une autre tachyarythmie non contrôlée) ou faisant l'objet d'une chirurgie cardiaque majeure sont susceptibles d'être exposés à un risque accru de dysfonctionnement systolique et d'évoluer vers

une insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.8). Une dyspnée nouvelle ou aggravée, des douleurs thoraciques, de la fatigue, des palpitations, un œdème des jambes ou des élévations du peptide natriurétique de type N-terminal-pro-B (NT-proBNP) peuvent être des signes et symptômes d'un dysfonctionnement systolique et doivent inciter à mener une évaluation de la fonction cardiaque. La FEVG doit être mesurée avant l'instauration du traitement et être étroitement surveillée par la suite. L'interruption du traitement peut être nécessaire pour s'assurer que la FEVG reste $\geq 50\%$ (voir rubrique 4.2).

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

Le mavacamten est principalement métabolisé par le CYP2C19 et dans une moindre mesure par le CYP3A4, et principalement par le CYP3A4 chez les métaboliseurs lents du CYP2C19, ce qui peut donner lieu aux interactions suivantes (voir rubrique 4.5) :

- L'instauration ou l'augmentation de dose d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A4 ou de tout inhibiteur du CYP2C19 peut augmenter le risque d'insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement systolique.
- L'arrêt ou la diminution de la dose de tout inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2C19 peut entraîner une perte de réponse thérapeutique au mavacamten.
- L'instauration d'un inducteur puissant du CYP3A4 ou d'un inducteur puissant du CYP2C19 peut entraîner une perte de réponse thérapeutique au mavacamten.
- L'arrêt d'un inducteur puissant du CYP3A4 ou d'un inducteur puissant du CYP2C19 peut augmenter le risque d'insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement systolique.

Avant et pendant le traitement par mavacamten, le risque d'interactions doit être pris en compte, y compris avec les médicaments en vente libre (tels que l'oméprazole ou l'ésoméprazole).

- Un traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients présentant un phénotype métaboliseur lent du CYP2C19 et un phénotype non déterminé du CYP2C19 est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).
- Un traitement concomitant par un inhibiteur puissant du CYP2C19 en association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).
- Un ajustement de la dose de mavacamten et/ou une surveillance étroite peuvent être nécessaires en cas d'instauration, d'arrêt ou de modification de dose d'un traitement concomitant avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP2C19 ou du CYP3A4 (voir rubriques 4.2 et 4.5). L'administration intermittente de ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Utilisation concomitante d'inotropes négatifs

La sécurité de l'utilisation concomitante du mavacamten avec le disopyramide, ou de l'utilisation du mavacamten chez les patients traités par des bêta-bloquants en association avec le vérapamil ou le diltiazem, n'a pas été établie. Il est donc recommandé de réaliser une surveillance étroite des patients en cas de traitement concomitant par ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Toxicité embryo-fœtale

D'après les études menées sur les animaux, le mavacamten est susceptible de provoquer une toxicité embryo-fœtale lorsqu'il est administré chez la femme enceinte (voir rubrique 5.3). En raison des risques pour le fœtus, CAMZYOS est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Avant l'instauration du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées des risques pour le fœtus, doivent obtenir un résultat négatif à un test de grossesse et doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Si un traitement par un nouvel inotrope négatif est instauré, ou si la dose d'un inotrope négatif est augmentée chez un patient recevant le mavacamten, une surveillance médicale étroite avec un contrôle de la FEVG doit être assurée jusqu'à ce que des doses stables et une réponse clinique soient obtenues (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Effet d'autres médicaments sur le mavacamten

Chez les métaboliseurs intermédiaires, normaux, rapides et ultrarapides du CYP2C19, le mavacamten est principalement métabolisé par le CYP2C19 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. Chez les métaboliseurs lents du CYP2C19, le métabolisme se fait principalement par le CYP3A4 (voir rubrique 5.2). Les inhibiteurs/inducteurs du CYP2C19 et les inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4 sont donc susceptibles d'affecter la clairance du mavacamten et d'augmenter/diminuer la concentration plasmatique du mavacamten en fonction du phénotype du CYP2C19.

Toutes les études cliniques d'interactions médicamenteuses ont été menées principalement chez des métaboliseurs normaux du CYP2C19, sans inclure aucun métaboliseur lent du CYP2C19 dans l'évaluation. Par conséquent, l'effet de la co-administration d'inhibiteurs du CYP2C19 et du CYP3A4 avec le mavacamten chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 n'est pas parfaitement connu. Les recommandations relatives à la modification de la dose et/ou à une surveillance supplémentaire en cas d'instauration, d'arrêt ou de modification de dose d'un traitement concomitant avec des inhibiteurs du CYP2C19 ou du CYP3A4, ou des inducteurs du CYP2C19 ou du CYP3A4, sont indiquées dans le tableau 2.

Association d'inhibiteurs puissants du CYP2C19 avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4

La co-administration du mavacamten avec un inhibiteur puissant du CYP2C19 associé à un inhibiteur puissant du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs du CYP2C19

L'effet d'un inhibiteur modéré et puissant du CYP2C19 sur la pharmacocinétique du mavacamten n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude clinique d'interactions médicamenteuses. L'effet d'un inhibiteur puissant du CYP2C19 (par ex. la ticlopidine) sera comparable à celui observé avec un statut de métaboliseur lent du CYP2C19 (voir tableau 1).

La co-administration du mavacamten avec un inhibiteur faible du CYP2C19 (oméprazole) a entraîné une augmentation de 48 % de l'ASC_{inf} du mavacamten sans effet sur la C_{max} chez les métaboliseurs normaux du CYP2C19.

L'administration intermittente d'un inhibiteur du CYP2C19 (tel que l'oméprazole ou l'ésoméprazole) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4

La co-administration du mavacamten avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (itraconazole) chez les métaboliseurs normaux du CYP2C19 a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique du mavacamten allant jusqu'à 59 % et 40 % de l'ASC₀₋₂₄ et de la C_{max}, respectivement.

La co-administration du mavacamten et d'un inhibiteur modéré du CYP3A4 (vérapamil) chez les métaboliseurs normaux du CYP2C19 a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique du mavacamten de 16 % et 52 % de l'ASC_{inf} et de la C_{max}, respectivement. Cette variation n'a pas été considérée comme cliniquement significative.

Inducteurs du CYP2C19 et CYP3A4

Aucune étude clinique d'interaction n'a été menée pour examiner l'effet d'une administration concomitante avec un inducteur puissant du CYP3A4 et du CYP2C19. La co-administration du mavacamten avec un inducteur puissant du CYP2C19 et du CYP3A4 (par ex. la rifampicine) devrait affecter significativement la pharmacocinétique (PK) du mavacamten et conduit à une diminution de

l'efficacité ; par conséquent, la co-administration avec des inducteurs puissants du CYP2C19 et du CYP3A4 n'est pas recommandée. En cas d'arrêt du traitement concomitant avec un inducteur puissant du CYP2C19 ou du CYP3A4, augmenter le nombre d'évaluations cliniques et diminuer la dose de mavacamten (voir rubrique 4.2).

Tableau 2 : Modification de la posologie/surveillance du mavacamten en fonction des traitements concomitants

Traitement concomitant	Phénotype métaboliseur lent du CYP2C19*	Phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19
Inhibiteurs		
Traitement concomitant avec un inhibiteur puissant du CYP2C19 et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Inhibiteur puissant du CYP2C19 (par ex. ticlopidine, fluconazole, fluvoxamine)	Aucun ajustement posologique. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2). Si le phénotype du CYP2C19 n'a pas encore été déterminé : Aucun ajustement de la dose initiale de 2,5 mg n'est nécessaire. Réduire la dose de 5 mg à 2,5 mg, ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).	Instaurer le mavacamten à une dose de 2,5 mg. Réduire la dose de 15 mg à 5 mg, de 10 mg à 2,5 mg et de 5 mg à 2,5 mg, ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).
Inhibiteur puissant du CYP3A4 (par ex. clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, voriconazole, ritonavir, cobicistat, céritinib, idélalisib, tucatinib)	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)	Aucun ajustement posologique. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).
Inhibiteur modéré du CYP2C19 (par ex. fluconazole, fluoxétine,oméprazole ^a)	Aucun ajustement posologique. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient. Ajuster la dose de mavacamten en fonction de l'évaluation clinique (voir rubrique 4.2). Si le phénotype du CYP2C19 n'a pas encore été déterminé : Aucun ajustement de la dose initiale de 2,5 mg n'est nécessaire. Réduire la dose de 5 mg à 2,5 mg ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient. Ajuster la dose de mavacamten en fonction de l'évaluation clinique (voir rubrique 4.2).	Aucun ajustement de la dose initiale de 5 mg n'est nécessaire. <i>Instauration ou augmentation de dose d'un inhibiteur modéré pendant le traitement par mavacamten :</i> Réduire la dose d'un niveau de dose ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).

Traitement concomitant	Phénotype métaboliseur lent du CYP2C19*	Phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19
Inhibiteur modéré du CYP3A4 (par ex. érythromycine, jus de pamplemousse, vérapamil, diltiazem)	<p>Si un traitement est en cours lors de l'instauration du traitement par mavacamten, aucun ajustement de la dose initiale de 2,5 mg n'est nécessaire.</p> <p><i>Instauration ou augmentation de dose d'un inhibiteur modéré pendant le traitement par mavacamten :</i></p> <p>Si le patient reçoit une dose de 5 mg de mavacamten, réduire sa dose à 2,5 mg ou interrompre le traitement pendant 4 semaines s'il est à 2,5 mg.</p> <p>Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).</p>	Aucun ajustement posologique. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).
Inhibiteur faible du CYP2C19 (par ex. cimétidine, citalopram, oméprazole ^a , ésoméprazole)	Aucun ajustement posologique. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient. Ajuster la dose de mavacamten en fonction de l'évaluation clinique (voir rubrique 4.2).	<p><i>Instauration ou augmentation de dose d'un inhibiteur faible pendant le traitement par mavacamten :</i></p> <p>Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient. Ajuster la dose de mavacamten en fonction de l'évaluation clinique (voir rubrique 4.2).</p>
Inhibiteur faible du CYP3A4 (par ex. cimétidine, ésoméprazole, oméprazole, pantoprazole)	<p>Si un traitement est en cours lors de l'instauration du traitement par mavacamten, aucun ajustement de la dose initiale de 2,5 mg n'est nécessaire.</p> <p><i>Instauration ou augmentation de dose d'un inhibiteur faible pendant le traitement par mavacamten :</i></p> <p>Si le patient reçoit une dose de 5 mg de mavacamten, réduire sa dose à 2,5 mg ou interrompre le traitement pendant 4 semaines s'il est à 2,5 mg.</p> <p>Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).</p>	<p><i>Instauration ou augmentation de dose d'un inhibiteur faible pendant le traitement par mavacamten :</i></p> <p>Aucun ajustement posologique. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient. Ajuster la dose de mavacamten en fonction de l'évaluation clinique (voir rubrique 4.2).</p>

Traitement concomitant	Phénotype métaboliseur lent du CYP2C19*	Phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19
Inducteurs		
<p>Inducteur puissant du CYP2C19 et inducteur puissant du CYP3A4 (par ex. rifampicine, apalutamide, enzalutamide, mitotane, phénytoïne, carbamazépine, éfavirenz, millepertuis)</p>	<p><i>Instauration ou augmentation de dose d'un inducteur puissant pendant le traitement par mavacamten :</i> Surveiller le gradient CCVG et la FEVG 4 semaines plus tard. Ajuster la dose de mavacamten en fonction de l'évaluation clinique, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2). La dose maximale est de 5 mg.</p> <p><i>Interruption ou diminution de dose d'un inducteur puissant pendant le traitement par mavacamten :</i> Réduire la dose de mavacamten de 5 mg à 2,5 mg ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).</p>	<p><i>Instauration ou augmentation de dose d'un inducteur puissant pendant le traitement par mavacamten :</i> Surveiller le gradient CCVG et la FEVG 4 semaines plus tard. Ajuster la dose de mavacamten en fonction de l'évaluation clinique, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).</p> <p><i>Interruption ou diminution de dose d'un inducteur puissant pendant le traitement par mavacamten :</i> Réduire le mavacamten d'un niveau de dose lorsque le traitement est à 5 mg ou plus. Maintenir la dose de mavacamten lorsqu'elle est à 2,5 mg. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).</p>

Traitement concomitant	Phénotype métaboliseur lent du CYP2C19*	Phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19
Inducteur modéré ou faible du CYP2C19 (par ex. letermovir, noréthistérone, prednisone)	Aucun ajustement posologique. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient. Ajuster la dose de mavacamten en fonction de l'évaluation clinique (voir rubrique 4.2).	<p><i>Instauration de dose d'un inducteur modéré ou faible pendant le traitement par mavacamten :</i> Surveiller le gradient CCVG et la FEVG 4 semaines plus tard. Ajuster la dose de mavacamten en fonction de l'évaluation clinique, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).</p> <p><i>Interruption d'un inducteur modéré ou faible pendant le traitement par mavacamten :</i> Réduire le mavacamten d'un niveau de dose lorsque le traitement est à 5 mg ou plus. Maintenir la dose de mavacamten lorsqu'elle est à 2,5 mg. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient. Ajuster la dose de mavacamten en fonction de l'évaluation clinique (voir rubrique 4.2).</p>
Inducteur modéré ou faible du CYP3A4 (par ex. phénobarbital, primidone)	<p><i>Instauration ou augmentation de dose d'un inducteur modéré ou faible pendant le traitement par mavacamten :</i> Surveiller le gradient CCVG et la FEVG 4 semaines plus tard. Ajuster la dose de mavacamten en fonction de l'évaluation clinique, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).</p> <p><i>Interruption ou diminution de dose d'un inducteur modéré ou faible pendant le traitement par mavacamten :</i> Réduire la dose de mavacamten à 2,5 mg ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient (voir rubrique 4.2).</p>	Aucun ajustement posologique. Surveiller la FEVG 4 semaines plus tard, puis reprendre le calendrier de suivi et de titration du patient. Ajuster la dose de mavacamten en fonction de l'évaluation clinique (voir rubrique 4.2).

* inclut les patients dont le phénotype du CYP2C19 n'a pas encore été déterminé.

^a l'oméprazole est considéré comme un inhibiteur faible du CYP2C19 à une dose de 20 mg une fois par jour et comme un inhibiteur modéré du CYP2C19 à une dose totale journalière de 40 mg.

Effet du mavacamten sur d'autres médicaments

Les données *in vitro* du mavacamten indiquent une induction potentielle des substrats du CYP3A4. La co-administration d'une cure de 17 jours de mavacamten, à des expositions cliniquement pertinentes, chez des métaboliseurs normaux, rapides et ultrarapides du CYP2C19, n'a pas diminué l'exposition à l'éthinylœstradiol et à la noréthistérone, qui sont les composants de contraceptifs oraux courants et les substrats du CYP3A4. En outre, la co-administration d'une cure de 16 jours de mavacamten chez des métaboliseurs normaux du CYP2C19, à des expositions cliniquement pertinentes, a entraîné une diminution de 13 % de la concentration plasmatique de midazolam. Cette variation n'a pas été considérée comme cliniquement significative.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les femmes

CAMZYOS est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubrique 4.3). Par conséquent, avant l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer, le résultat du test de grossesse doit être négatif et la patiente doit être informée des risques graves pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après l'arrêt de CAMZYOS, car le délai d'élimination du mavacamten dans l'organisme est d'environ 5 demi-vies (environ 45 jours pour les métaboliseurs normaux du CYP2C19 et 115 jours pour les métaboliseurs lents du CYP2C19) après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'éventualité d'un retour de l'obstruction de la CCVG et de l'importance des symptômes doit être considérée lors de l'arrêt du traitement par mavacamten dans le cadre de la planification d'une grossesse (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du mavacamten chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le mavacamten est susceptible de provoquer une toxicité embryo-fœtale lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Par conséquent, CAMZYOS est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). CAMZYOS doit être arrêté 6 mois avant le début de grossesse envisagé (voir rubrique 4.4). Si une patiente tombe enceinte, le mavacamten doit être arrêté. Des conseils médicaux doivent être donnés concernant le risque d'effets délétères pour le fœtus associé au traitement et des examens d'échographie devront être réalisés.

Allaitement

On ne sait pas si le mavacamten ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur l'excrétion du mavacamten ou de ses métabolites dans le lait animal (voir rubrique 5.3). Les conséquences en termes d'effets indésirables sur les nouveau-nés/nourrissons allaités étant inconnues, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par mavacamten.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité humaine avec le mavacamten n'est disponible. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne la fertilité chez les mâles ou les femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le mavacamten a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'utilisation du mavacamten peut occasionner des étourdissements. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire des véhicules ni utiliser des machines s'ils ressentent des étourdissements.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le mavacamten sont les étourdissements (17 %), la dyspnée (12 %), le dysfonctionnement systolique (5 %) et la syncope (5 %).

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables survenant chez les patients traités par mavacamten dans deux études de phase III. Au total, 179 patients ont reçu une dose journalière de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg de mavacamten. La durée médiane de traitement pour les patients recevant le mavacamten a été de 30,1 semaines (durée : de 1,6 à 40,3 semaines).

Les effets indésirables inclus dans le tableau 3 sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la base de données MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence et de gravité. En outre, la catégorie correspondante en matière de fréquence pour chaque effet indésirable est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Etourdissement	Très fréquent
	Syncopé	Fréquent
Affections cardiaques	Dysfonctionnement systolique ^a	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Très fréquent

^a Défini par une FEVG $< 50\%$ avec ou sans symptômes.

Description des effets indésirables sélectionnés

Dysfonctionnement systolique

Dans les études cliniques de phase III, 5 % (9/179) des patients du groupe mavacamten ont enregistré des diminutions réversibles de la FEVG $< 50\%$ (médiane 45 % : de 35 à 49 %) pendant le traitement. Chez 56 % (5/9) de ces patients, les diminutions ont été observées sans autres manifestations cliniques. La FEVG a été rétablie chez tous les patients traités par mavacamten après l'interruption du mavacamten, et ils sont parvenus au terme de l'étude en poursuivant le traitement (voir rubrique 4.4).

Dyspnée

Dans les études cliniques de phase III, une dyspnée a été rapportée chez 12,3 % des patients traités par mavacamten *versus* 8,7 % des patients sous placebo. Dans l'étude EXPLORER-HCM, la plupart des événements de dyspnée (67 %) ont été rapportés après l'arrêt du mavacamten, avec un délai médian d'apparition de 2 semaines (de 0,1 à 4,9) après la dernière dose.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration** – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les données de surdosage observées avec le mavacamten chez l'homme sont restreintes. Le mavacamten a été administré à une dose unique allant jusqu'à 144 mg chez des patients atteints d'une CMH. Un effet indésirable grave de réaction vasovagale, hypotension et asystole de 38 secondes a été rapporté à cette dose. Chez les sujets sains, des doses allant jusqu'à 25 mg ont été administrées pendant une période maximale de 25 jours. Une diminution de la FEVG de 20 % ou plus a été enregistrée chez 3 des 8 participants traités au niveau de dose de 25 mg. Le dysfonctionnement systolique est le résultat le plus probable de surdosage du mavacamten. Si nécessaire, le traitement du surdosage par mavacamten consiste à interrompre le traitement par mavacamten et à apporter des soins de soutien afin de maintenir l'état hémodynamique (par ex. instauration d'un soutien inotrope avec des agents

adrénergiques), y compris la surveillance étroite des signes vitaux et de la FEVG, et la prise en charge de l'état clinique du patient. L'administration précoce de charbon actif peut être envisagée en cas de surdosage de mavacamten pour en réduire l'absorption. Cette recommandation est basée sur le traitement standard du surdosage d'un médicament, l'utilisation de charbon actif pour réduire l'absorption de mavacamten n'ayant pas été spécifiquement étudiée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments en cardiologie, autres préparations cardiaques, Code ATC : C01EB24

Mécanisme 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 générateur d'énergie, réduisant ainsi (ou, dans le cas de la CMH, normalisant) la probabilité de formation de ponts croisés systoliques et diastoliques résiduels générateurs de force. Le mavacamten fait également évoluer la population globale de têtes de myosine dans un état super relaxé, économe en énergie, mais dans lequel elles restent mobilisables. La formation excessive de ponts croisés et le dérèglement de l'état super relaxé de la myosine sont des caractéristiques mécanistiques de la CMH, qui peuvent entraîner une hypercontractilité, une relaxation altérée, une consommation d'énergie excessive et une contrainte sur la paroi myocardique. Chez les patients atteints d'une CMH, l'inhibition de la myosine cardiaque par le mavacamten normalise la contractilité, réduit l'obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche (CCVG) et améliore les pressions de remplissage cardiaque.

Effets pharmacodynamiques

FEVG

Dans l'étude EXPLORER-HCM, la FEVG moyenne (écart-type) au repos était de 74 % (6) à l'inclusion pour les deux groupes de traitement, les diminutions de la variation absolue moyenne de la FEVG par rapport à l'inclusion étaient de -4 % (IC à 95 % : -5,3, -2,5) pour le groupe mavacamten et de 0 % (IC à 95 % : -1,2, 1,0) pour le groupe placebo, pendant la période de traitement de 30 semaines. À la semaine 38, la FEVG moyenne après une interruption du traitement par mavacamten de 8 semaines, était similaire à la FEVG moyenne à l'inclusion pour les deux groupes de traitement.

Obstruction CCVG

Dans l'étude EXPLORER-HCM, les patients ont obtenu des diminutions du gradient CCVG moyen au repos et provoqué (Valsalva) à la semaine 4, qui se sont maintenues tout au long de la durée de l'étude de 30 semaines. À la semaine 30, les variations moyennes des gradients CCVG au repos et avec manœuvre de Valsalva par rapport à l'inclusion étaient de -39 (IC à 95 % : -44,0, -33,2) mmHg et -49 (IC à 95 % : -55,4, -43,0) mmHg, respectivement, pour le groupe mavacamten et -6 (IC à 95 % : -10,5, -0,5) mmHg et -12 (IC à 95 % : -17,6, -6,6) mmHg, respectivement, pour le groupe placebo. À la semaine 38, après 8 semaines d'arrêt du mavacamten, la FEVG et les gradients CCVG moyens étaient similaires aux valeurs à l'inclusion pour les deux groupes de traitement.

Électrophysiologie cardiaque

Dans la CMH, l'intervalle QT peut être prolongé intrinsèquement par la maladie sous-jacente, en association avec la stimulation ventriculaire, ou en association avec des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, couramment utilisés dans la population atteinte de CMH. Une analyse exposition/réponse portant sur l'ensemble des études cliniques réalisées auprès de patients atteints de CMH a mis en évidence un raccourcissement de l'intervalle QTcF avec le mavacamten dépendant de la concentration. La variation moyenne corrigée par le placebo par rapport à l'inclusion chez les

patients atteints d'une CMHo était de -8,7 ms (limite supérieure et inférieure de l'IC à 90 % -6,7 ms et -10,8 ms, respectivement) à la C_{max} médiane à l'état d'équilibre de 452 ng/mL. Les patients qui présentaient les intervalles QTcF initiaux les plus longs avaient tendance à enregistrer le plus grand raccourcissement.

Conformément aux résultats non cliniques obtenus sur des cœurs normaux, une étude clinique menée chez des sujets sains a révélé que l'exposition prolongée au mavacamten à des niveaux supérieurs aux concentrations thérapeutiques et entraînant une dépression marquée de la fonction systolique, était associée à un allongement de l'intervalle QTc (< 20 ms). Aucune modification aiguë de l'intervalle QTc n'a été observée à des expositions comparables (ou supérieures) après des doses uniques. Les résultats obtenus sur des cœurs normaux sont attribués à une réponse adaptative aux changements mécaniques/fonctionnels cardiaques (dépression mécanique marquée du VG) se produisant en réponse à l'inhibition de la myosine dans les cœurs ayant une physiologie et une contractilité normales du VG.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude EXPLORER-HCM

L'efficacité du mavacamten a été évaluée dans une étude de phase III en double aveugle, randomisée, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles, multicentrique et internationale, réalisée auprès de 251 patients adultes atteints d'une CMHo de classe NYHA II et III et présentant une FEVG ≥ 55 %, un gradient CCVG maximal ≥ 50 mmHg au repos ou avec provocation au moment du diagnostic de la CMHo, et un gradient CCVG avec manœuvre de Valsalva ≥ 30 mmHg à la sélection. La majorité des patients ont reçu le traitement de fond de la CMH, pour un total de 96 % pour le groupe mavacamten (bêta-bloquants 76 %, inhibiteurs des canaux calciques 20 %) et de 87 % pour le groupe placebo (bêta-bloquants 74 %, inhibiteurs des canaux calciques 13 %).

Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir une dose initiale de mavacamten de 5 mg (123 patients) ou un placebo correspondant (128 patients) une fois par jour pendant 30 semaines. La dose était ajustée régulièrement afin d'optimiser la réponse des patients (diminution du gradient CCVG évalué avec manœuvre de Valsalva) et de maintenir la FEVG ≥ 50 % ; elle était également guidée par les concentrations plasmatiques du mavacamten. Pour les posologies allant de 2,5 mg à 15 mg, un total de 60 patients ont reçu 5 mg et 40 patients ont reçu 10 mg. Pendant l'étude, 3 des 7 patients sous mavacamten ont enregistré une FEVG < 50 % avant la visite à la semaine 30 et ont interrompu temporairement leur traitement ; 2 patients ont redémarré le traitement à la même dose et 1 patient a vu sa dose réduite de 10 mg à 5 mg.

L'attribution des traitements était stratifiée par la classe NYHA (II ou III) initiale, traitement en cours par des bêta-bloquants (oui ou non) et type d'ergomètre (tapis roulant ou bicyclette ergométrique) utilisé pour l'évaluation de la consommation maximale d'oxygène (VO_2 max). Les patients sous bithérapie de bêta-bloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques ou disopyramide ou ranolazine, étaient exclus. Les patients atteints d'un trouble infiltrant ou d'une maladie de surcharge provoquant une hypertrophie cardiaque qui ressemblerait à la CMHo, comme la maladie de Fabry, l'amylose ou le syndrome de Noonan avec hypertrophie du VG, étaient également exclus.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient équilibrées entre le groupe mavacamten et le groupe placebo. L'âge moyen était de 59 ans, 54 % (mavacamten) contre 65 % (placebo) étaient de sexe masculin, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 30 kg/m², la fréquence cardiaque moyenne de 63 bpm, la pression artérielle moyenne de 128/76 mmHg, et 90 % étaient d'origine caucasienne. À l'inclusion, environ 73 % des sujets randomisés étaient en classe NYHA II et 27 % en classe NYHA III. Le gradient moyen avec manœuvre de Valsalva était de 73 mmHg. Huit pour cent avaient déjà subi une thérapie de réduction septale, 75 % étaient sous bêta-bloquants, 17 % étaient sous inhibiteurs des canaux calciques, 14 % avaient des antécédents de fibrillation atriale, et 23 % étaient porteurs d'un défibrillateur-cardiovertteur implantable (23 %). Dans l'étude EXPLORER-HCM, 85 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 45 patients ont été traités par mavacamten.

Le critère d'évaluation principal comprenait la variation de la capacité physique à la semaine 30, mesurée par la VO₂ max, et les symptômes, mesurés par la classification fonctionnelle NYHA (définis comme une amélioration de la VO₂ max de ≥ 1,5 mL/kg/min et une amélioration de la classe NYHA d'un moins 1 OU une amélioration de la VO₂ max de ≥ 3,0 mL/kg/min et sans aggravation de la classe NYHA).

Une proportion plus importante de patients traités par mavacamten a atteint les critères d'évaluation principaux et secondaires à la semaine 30 par rapport au placebo (voir tableau 4).

Tableau 4 : Analyse des critères composites principaux et secondaires de l'étude EXPLORER-HCM

	Mavacamten N = 123	Placebo N = 128
Patients atteignant le critère d'évaluation principal à la semaine 30, n (%)	45 (37 %)	22 (17 %)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	19,4 (8,67, 30,13)	
Valeur de p	0,0005	
Variation du gradient CCVG maximal post-exercice entre l'inclusion et la semaine 30, mmHg	N = 123	N = 128
Moyenne (écart-type)	-47 (40)	-10 (30)
Différence entre les traitements* (IC à 95 %)	-35 (-43, -28)	
Valeur de p	< 0,0001	
Variation de la VO₂ max entre l'inclusion et la semaine 30, mL/kg/min	N = 123	N = 128
Moyenne (écart-type)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Différence entre les traitements* (IC à 95 %)	1,4 (0,6, 2)	
Valeur de p	< 0,0006	
Patients avec amélioration de la classe NYHA ≥ 1 à la semaine 30	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65 %)	40 (31 %)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	34 (22, 45)	
Valeur de p	< 0,0001	
Variation du score CSS du questionnaire KCCQ-23 entre l'inclusion et la semaine 30†	N = 92	N = 88
Moyenne (écart-type)	14 (14)	4 (14)
Différence entre les traitements* (IC à 95 %)	9 (5, 13)	
Valeur de p	< 0,0001	
Inclusion	N = 99	N = 97
Moyenne (écart-type)	71 (16)	71 (19)
Variation du score de domaine de l'essoufflement du questionnaire HCMSQ entre l'inclusion et la semaine 30‡	N = 85	N = 86
Moyenne (écart-type)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Différence entre les traitements* (IC à 95 %)	-1,8 (-2,4, -1,2)	
Valeur de p	< 0,0001	
Inclusion	N = 108	N = 109
Moyenne (écart-type)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Différence des moindres carrés

† Score CSS du questionnaire KCCQ-23 = score clinique global du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23. Le score CSS du questionnaire KCCQ-23 est dérivé du score total des symptômes (TSS) et du score des restrictions physiques (RP) du questionnaire KCCQ-23. Le score CSS varie de 0 à 100, les scores les plus élevés représentant un meilleur état de santé. Un effet significatif du traitement sur le score CSS du

questionnaire KCCQ-23 favorisant le mavacamten a d'abord été observé à la semaine 6 et s'est stabilisé jusqu'à la semaine 30.

‡ HCMSQ SoB = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath. Le score de domaine de l'essoufflement du questionnaire HCMSQ SoB mesure la fréquence et la sévérité de l'essoufflement. Le score de domaine de l'essoufflement du questionnaire HCMSQ SoB varie de 0 à 18, les scores les plus faibles représentant un essoufflement moins important. Un effet significatif du traitement sur l'essoufflement du questionnaire HCMSQ SoB favorisant le mavacamten a d'abord été observé à la semaine 4 et s'est stabilisé jusqu'à la semaine 30.

Une série de caractéristiques démographiques, de caractéristiques pathologiques initiales et de médicaments concomitants pris à l'inclusion ont été examinés pour leur retentissement sur les résultats. Les résultats de l'analyse principale étaient systématiquement en faveur du mavacamten pour tous les sous-groupes analysés.

Étude VALOR-HCM

L'efficacité du mavacamten a été évaluée dans une étude de phase III de 16 semaines, randomisée, contrôlée *versus* placebo, menée en double aveugle auprès de 112 patients atteints de CMHo symptomatique qui étaient éligibles à la thérapie de réduction septale (TRS). Les patients atteints de CMHo symptomatique sévère réfractaire au traitement et de classe NYHA III/IV ou NYHA II avec syncope ou quasi-syncope à l'effort ont été inclus dans l'étude. Les patients devaient présenter un gradient CCVG maximal ≥ 50 mmHg au repos ou avec provocation, et une FEVG ≥ 60 %. Les patients devaient avoir été adressés par un professionnel de santé ou avoir fait l'objet d'un examen approfondi dans les 12 derniers mois aux fins de la TRS et ont activement envisagé la programmation de la procédure.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir le traitement par mavacamten ou le placebo une fois par jour. La dose était ajustée régulièrement dans l'intervalle de doses de 2,5 mg à 15 mg afin d'optimiser la réponse du patient.

Les caractéristiques initiales démographiques et relatives à la maladie étaient équilibrées entre le groupe mavacamten et le groupe placebo. L'âge moyen était de 60,3 ans, 51 % étaient de sexe masculin, l'IMC moyen était de 31 kg/m², la fréquence cardiaque moyenne de 64 bpm, la pression artérielle moyenne de 131/74 mmHg, et 89 % étaient d'origine caucasienne. À l'inclusion, environ 7 % des sujets randomisés étaient de classe NYHA II et 92 % étaient de classe NYHA III. 46 % étaient sous monothérapie par bêta-bloquants, 15 % étaient sous monothérapie par inhibiteurs des canaux calciques, 33 % étaient sous bithérapie de bêta-bloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques, et 20 % étaient sous disopyramide seul ou en association avec d'autres traitements. Dans l'étude VALOR-HCM, 45 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 24 patients ont été traités par mavacamten.

Le mavacamten s'est montré supérieur au placebo dans la réponse au critère composite principal à la semaine 16 (voir tableau 5). Le critère d'évaluation principal était un critère composite de

- la proportion de patients décidant de procéder à une TRS à la semaine 16 ou avant, ou
- la proportion de patients demeurant éligibles à la TRS (gradient CCVG ≥ 50 mmHg et classe NYHA III/IV ou classe NYHA II avec syncope ou quasi-syncope à l'effort) à la semaine 16.

Les effets du traitement par mavacamten sur l'obstruction de la CCVG, la capacité fonctionnelle, l'état de santé et les biomarqueurs cardiaques ont été évalués entre l'inclusion et la semaine 16 à partir de la variation post-exercice des paramètres suivants : gradient CCVG, proportion de patients présentant une amélioration de la classe NYHA, score CSS du questionnaire KCCQ-23, NT-proBNP et troponine cardiaque I. Dans l'étude VALOR-HCM, les tests hiérarchiques des critères d'efficacité secondaires ont montré une amélioration significative dans le groupe mavacamten par rapport au groupe placebo (tableau 5).

Tableau 5 : Analyse des critères composites principaux et secondaires de l'étude VALOR-HCM

	Mavacamten N = 56	Placebo N = 56
Patients atteignant le critère composite principal à la semaine 16, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	58,9 (44,0 ; 73,9)	
Valeur de p	< 0,0001	
Décision du patient de procéder à une TRS	2 (3,6)	2 (3,6)
Éligibilité à la TRS selon les critères des recommandations	8 (14,3)	39 (69,6)
Statut de la TRS impossible à évaluer (imputé comme répondant au critère d'évaluation principal)	0 (0,0)	2 (3,6)
Variation du gradient CCVG maximal post-exercice entre l'inclusion et la semaine 16, (mmHg)	N = 55	N = 53
Moyenne (écart-type)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Différence entre les traitements* (IC à 95 %)	-37,2 (-48,1 ; -26,2)	
Valeur de p	< 0,0001	
Patients présentant une amélioration de la classe NYHA \geq 1 à la semaine 16	N = 55	N = 53
N (%)	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	41,1 (24,5 %, 57,7 %)	
Valeur de p	< 0,0001	
Variation du score CSS du questionnaire KCCQ-23 entre l'inclusion et la semaine 16[†]	N = 55	N = 53
Moyenne (écart-type)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Différence entre les traitements* (IC à 95 %)	9,5 (4,9 ; 14,0)	
Valeur de p	< 0,0001	
Inclusion	N = 56	N = 56
Moyenne (écart-type)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Variation du NT-proBNP entre l'inclusion et la semaine 16	N = 55	N = 53
Ratio des moyennes géométriques en ng/L	0,35	1,13
Ratio des moyennes géométriques pour le mavacamten/placebo (IC à 95 %)	0,33 (0,27 ; 0,42)	
Valeur de p	< 0,0001	
Variation de la troponine cardiaque I entre l'inclusion et la semaine 16	N = 55	N = 53
Ratio des moyennes géométriques en ng/L	0,50	1,03
Ratio des moyennes géométriques pour le mavacamten/placebo (IC à 95 %)	0,53 (0,41 ; 0,70)	
Valeur de p	< 0,0001	

* Différence des moindres carrés.

[†] Score CSS du questionnaire KCCQ-23 = score clinique global du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23. Le score CSS du questionnaire KCCQ-23 est dérivé du score total des symptômes (TSS) et du score des restrictions physiques (RP) du questionnaire KCCQ-23. Le score CSS varie de 0 à 100, les scores les plus élevés représentant un meilleur état de santé.

Dans l'étude VALOR-HCM, le critère d'évaluation secondaire du NT-proBNP à la semaine 16 (voir tableau 5) a montré une diminution durable, à partir de l'inclusion après le traitement par mavacamten par rapport au placebo, similaire à celle observée dans l'étude EXPLORER-HCM à la semaine 30. L'analyse exploratoire de l'indice de masse ventriculaire gauche (IMVG) et de l'indice de volume atrial gauche (IVAG) a montré des réductions chez les patients traités par mavacamten par rapport au placebo dans les études EXPLORER-HCM et VALOR-HCM.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec CAMZYOS dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la CMH (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le mavacamten est facilement absorbé, avec un t_{max} médian de 1 heure (de 0,5 à 3 heures) après administration orale et une biodisponibilité orale estimée à environ 85 % dans la plage de doses cliniques. L'augmentation de l'exposition au mavacamten est généralement proportionnelle à la dose, après des doses une fois par jour de mavacamten (2 mg à 48 mg).

Après une dose unique de 15 mg de mavacamten, la C_{max} et l' ASC_{inf} sont 47 % et 241 % plus élevées, respectivement, chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 par rapport aux métaboliseurs normaux. La demi-vie moyenne est prolongée chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 par rapport aux métaboliseurs normaux (23 jours *versus* 6 à 9 jours, respectivement).

La variabilité PK interindividuelle est modérée, avec un coefficient de variation pour l'exposition d'environ 30-50 % pour la C_{max} et l'ASC.

Un repas riche en graisses et en calories a retardé l'absorption, avec un t_{max} médian de 4 heures (de 0,5 à 8 heures) lorsque les patients étaient alimentés *versus* un t_{max} médian de 1 h à jeun. L'administration au cours des repas a entraîné une diminution de 12 % de l' ASC_{0-inf} , mais cette diminution n'est pas considérée comme cliniquement significative. Le mavacamten peut être administré au cours ou en dehors des repas.

La posologie du mavacamten étant ajustée en fonction de la réponse clinique (voir rubrique 4.2), les expositions à l'état d'équilibre simulées sont résumées sur la base de la posologie individualisée en fonction du phénotype (tableau 6).

Tableau 6 Concentration moyenne simulée à l'état d'équilibre selon la dose et le phénotype du CYP2C19 chez les patients dont la dose a été ajustée pour obtenir l'effet souhaité sur la base de la CCVG avec manœuvre de Valsalva et de la FEVG

Dose	Concentration médiane (ng/mL)				
	Métaboliseurs lents	Métaboliseurs intermédiaires	Métaboliseurs normaux	Métaboliseurs rapides	Métaboliseurs ultrarapides
2,5 mg	451,9	274,0	204,9	211,3	188,3
5 mg	664,9	397,8	295,4	311,5	300,5

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques du mavacamten est de 97-98 % dans les études cliniques. Le rapport de concentration sang/plasma est de 0,79. Le volume de distribution apparent (V_d/F) allait de 114 L à 206 L. Aucune étude spécifique pour évaluer la distribution du mavacamten n'a été menée chez l'homme, mais les données disponibles sont cohérentes avec un volume de distribution élevé.

Sur la base de 10 sujets de sexe masculin ayant été traités pendant une durée maximale de 28 jours, la quantité de mavacamten distribuée dans le sperme a été considérée comme faible.

Biotransformation

Le mavacamten est largement métabolisé, principalement par le CYP2C19 (74 %), le CYP3A4 (18 %) et le CYP2C9 (7,6 %) d'après le phénotypage *in vitro*. Le métabolisme devrait faire intervenir les trois voies, et principalement celle du CYP2C19 chez les métaboliseurs intermédiaires, normaux, rapides et ultrarapides du CYP2C19. Trois métabolites ont été détectés dans le plasma humain. L'exposition du métabolite le plus abondant, le MYK-1078, dans le plasma humain, était inférieure à 4 % de l'exposition du mavacamten, et les deux autres métabolites enregistraient des expositions inférieures à 3 % de l'exposition du mavacamten, indiquant que ceux-ci auraient une incidence minime, voire nulle, sur l'activité globale du mavacamten. Chez les métaboliseurs lents du CYP2C19, le mavacamten est principalement métabolisé par le CYP3A4. Aucune donnée sur le profil métabolique des métaboliseurs lents du CYP2C19 n'est disponible.

Effet du mavacamten sur d'autres enzymes CYP

Selon les données pré-cliniques, pour une dose allant jusqu'à 5 mg chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 et jusqu'à 15 mg chez les métaboliseurs intermédiaires à ultrarapides du CYP2C19, le mavacamten n'est pas un inhibiteur du CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 ou 3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Effet du mavacamten sur les transporteurs

Les données *in vitro* indiquent que, pour une dose allant jusqu'à 5 mg chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 et jusqu'à 15 mg chez les métaboliseurs intermédiaires à ultrarapides du CYP2C19, le mavacamten n'est pas un inhibiteur des principaux transporteurs d'efflux (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 ou MATE2-K) ou des principaux transporteurs d'absorption (polypeptides transporteurs d'anions organiques [OATP], transporteurs de cations organiques [OCT] ou transporteurs d'anions organiques [OAT]) à des concentrations thérapeutiques.

Élimination

Le mavacamten est éliminé du plasma principalement par métabolisation par les enzymes du cytochrome P450. Sa demi-vie terminale est de 6 à 9 jours chez les métaboliseurs normaux du CYP2C19 et de 23 jours chez les métaboliseurs lents du CYP2C19.

Sa demi-vie est estimée à 6 jours chez les métaboliseurs ultrarapides du CYP2C19, 8 jours chez les métaboliseurs rapides du CYP2C19 et 10 jours chez les métaboliseurs intermédiaires du CYP2C19.

L'accumulation de médicament se produit dans un rapport d'accumulation d'environ 2 fois pour la C_{max} et d'environ 7 fois pour l'ASC chez les métaboliseurs normaux du CYP2C19. L'accumulation dépend du statut de métaboliseur du CYP2C19, avec l'accumulation la plus importante observée chez les métaboliseurs lents du CYP2C19. À l'état d'équilibre, le rapport entre la concentration plasmatique maximale et la concentration plasmatique minimale avec une administration une fois par jour est d'environ 1,5.

Après une dose unique de 25 mg de mavacamten marqué au ^{14}C chez des métaboliseurs normaux du CYP2C19, 7 % et 85 % de la radioactivité totale ont été retrouvés respectivement dans les selles et l'urine des métaboliseurs normaux du CYP2C19. La substance active inchangée représentait environ 1 % et 3 % de la dose administrée dans les selles et l'urine, respectivement.

Phénotype du CYP2C19

Le CYP2C19 polymorphe constitue la principale enzyme impliquée dans le métabolisme du mavacamten. Un individu porteur de deux allèles avec une fonction normale est un métaboliseur normal du CYP2C19 (par ex. *1/*1). Un individu porteur de deux allèles défectueux est un métaboliseur lent du CYP2C19 (par ex. *2/*2, *2/*3, *3/*3).

L'incidence du phénotype métaboliseur lent du CYP2C19 varie d'environ 2 % dans les populations caucasiennes à 18 % dans les populations asiatiques.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition au mavacamten a augmenté à peu près proportionnellement à la dose entre 2 mg et 48 mg et devrait entraîner une augmentation de l'exposition proportionnelle à la dose dans l'intervalle thérapeutique de 2,5 mg à 5 mg chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 et de 2,5 mg à 15 mg chez les métaboliseurs intermédiaires à ultrarapides du CYP2C19.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la PK du mavacamten n'a été observée en utilisant la modélisation PK de la population basée sur l'âge, le sexe, la race ou l'origine ethnique.

Insuffisance hépatique

Une étude PK de dose unique a été menée chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B), ainsi qu'un groupe contrôle présentant une fonction hépatique normale. Les expositions (ASC) au mavacamten ont augmenté de 3,2 fois et 1,8 fois chez les patients atteints d'une insuffisance légère et modérée, respectivement, par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale. La fonction hépatique n'a eu aucun effet sur la C_{max} , ce qui est cohérent avec l'absence de modification du taux d'absorption et/ou du volume de distribution. La quantité de mavacamten excrétée dans l'urine dans les 3 groupes étudiés était de 3 %. Aucune étude PK dédiée n'a été menée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).

Insuffisance rénale

Environ 3 % d'une dose de mavacamten est excrétée dans l'urine en tant que substance parente. Une analyse PK de population, qui comprenait un DFG estimé de seulement 29,5 mL/min/1,73m², n'a démontré aucune corrélation entre la fonction rénale et l'exposition. Aucune étude PK dédiée n'a été menée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG estimé < 30 mL/min/1,73m²).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie après administrations répétées, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les résultats toxicologiques étaient généralement liés à des effets indésirables sur la fonction cardiaque et étaient cohérents avec les effets pharmacologiques primaires exagérés observés chez les animaux sains. Ces effets sont survenus à des expositions cliniquement pertinentes.

Toxicité pour la reproduction et fertilité

Dans les études de toxicité pour la reproduction, il n'y avait aucune preuve d'effets du mavacamten sur l'accouplement et la fertilité chez les rats mâles ou femelles ni sur la viabilité et la fertilité de la progéniture des mères quelle que soit la dose testée. Cependant, les expositions plasmatiques (ASC) du mavacamten aux doses les plus élevées testées étaient inférieures à celles chez l'homme à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

Développement embryo-fœtal et postnatal

Le mavacamten a eu des effets défavorables sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin. Lorsque le mavacamten a été administré par voie orale à des rates gravides pendant la période d'organogenèse, une diminution du poids moyen du fœtus et des augmentations des pertes post-implantatoires et des malformations fœtales (viscérales et squelettiques), ont été observées à des expositions cliniquement pertinentes. Les malformations viscérales impliquaient une malformation cardiaque chez les fœtus, notamment un *situs inversus* total, tandis que les malformations squelettiques se manifestaient principalement par une incidence accrue de sternèbres fusionnés.

Lorsque le mavacamten a été administré par voie orale à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse, des malformations viscérales et squelettiques ont été observées, à savoir des malformations des gros vaisseaux (dilatation du tronc pulmonaire et/ou de la crosse aortique), une fente palatine et une incidence plus élevée de sternèbres fusionnées. Les niveaux d'exposition plasmatique maternelle (ASC) à la dose sans effet sur le développement embryo-fœtal chez les deux espèces étaient inférieurs à ceux observés chez l'homme à la DMRH.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal, l'administration du mavacamten à des rates gravides entre le jour de gestation 6 et le jour 20 de lactation/post-partum n'a pas entraîné d'effets indésirables chez les mères ou leur progéniture exposées quotidiennement avant la naissance (*in utero*) et au cours de la lactation. L'exposition maternelle était inférieure à la DMRH. Aucune information n'est disponible sur l'excrétion du mavacamten dans le lait animal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Silice colloïdale hydratée
Mannitol (E421)
Hypromellose (E464)
Croscarmellose de sodium (E468)
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Tous les dosages

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

CAMZYOS 2,5 mg gélules

Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

CAMZYOS 5 mg gélules

Oxyde de fer jaune (E172)

CAMZYOS 10 mg gélules

Oxyde de fer rouge (E172)

CAMZYOS 15 mg gélules

Oxyde de fer noir (E172)

Encre d'imprimerie

Oxyde de fer noir (E172)
Shellac (E904)
Propylène glycol (E1520)
Solution d'ammoniaque concentrée (E527)
Hydroxyde de potassium (E525)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Polychlorure de vinyle (PVC) / Polychlore-trifluoroéthylène (PCTFE) / Plaquette thermoformée en aluminium contenant 14 gélules.

Boîte de 14 ou 28 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1716/001 008

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant le lancement de CAMZYOS dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du programme éducatif, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le programme éducatif vise à sensibiliser les professionnels de santé et les patients sur les risques importants associés à CAMZYOS.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assure que, dans chaque État membre où CAMZYOS est commercialisé, tous les professionnels de santé qui prescrivent CAMZYOS ont accès au/disposent du dossier destiné aux professionnels de santé :

- Information permettant d'accéder à la dernière version du Résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- Checklist pour les professionnels de santé
- Guide patients
- Carte patients

La **Checklist pour les professionnels de santé** contiendra les messages ci-après :

Avant le début du traitement

Pour les patientes en âge de procréer

- Obtenir un résultat de test de grossesse négatif ;
- Sensibiliser au risque de toxicité embryo-fœtale associé à CAMZYOS ;
- Sensibiliser à la nécessité d'éviter une grossesse et d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par CAMZYOS et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement ;
- Donner pour instructions à vos patientes de vous contacter ou de contacter un membre de votre équipe soignante immédiatement si elles tombent enceintes ou si elles pensent être enceintes.

Pour tous les patients

- Réaliser une échocardiographie et confirmer que la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) du patient est $\geq 55\%$ avant d'instaurer le traitement ;
- Le phénotype du CYP2C19 des patients devrait être déterminé par génotypage afin d'identifier la dose de CAMZYOS appropriée ;
- Vérifier les interactions potentielles impliquant CAMZYOS et tout médicament (y compris les médicaments sur ordonnance et les médicaments en vente libre), les compléments alimentaires à base de plantes et le jus de pamplemousse. Des recommandations détaillées sur les modifications posologiques/contre-indications avec des médicaments concomitants, en fonction du phénotype du CYP2C19 des patients, sont incluses dans le Résumé des caractéristiques du produit (Tableau 1 et Tableau 2 de la rubrique 4) ;
- Informer les patients des risques d'insuffisance cardiaque associés à CAMZYOS et leur indiquer qu'ils doivent consulter leur médecin traitant ou demander un avis médical immédiatement en cas d'apparition, d'aggravation ou de persistance d'un essoufflement, d'une douleur thoracique, de fatigue, de palpitations ou d'un gonflement des jambes ;
- Sensibiliser le patient aux interactions potentielles liées à CAMZYOS et lui indiquer de ne pas commencer ou arrêter la prise de médicaments, ni de modifier la dose de tout médicament qu'il prend sans vous en parler au préalable ;
- Remettre au patient le guide patients et mettre en évidence la présence de la carte pour les patients dans le guide.

Pendant le traitement à chaque consultation (tel que décrit dans le Résumé des caractéristiques du produit)

Pour les patientes en âge de procréer

- Rappeler aux patientes le risque de toxicité embryo-fœtale associé à CAMZYOS ;
- Sensibiliser à la nécessité d'éviter une grossesse et d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement ;
- Contrôler l'absence de grossesse à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement ;
- Donner pour instruction à vos patientes de vous contacter ou de contacter un autre membre de votre équipe soignante immédiatement si elles tombent enceintes ou si elles pensent être enceintes.

Pour tous les patients

- Confirmer par échocardiographie que la FEVG est $\geq 50\%$. Si, lors d'une visite, la FEVG est $< 50\%$, interrompre le traitement pendant au moins 4 semaines et jusqu'à ce que la FEVG soit $\geq 50\%$;
- Évaluer le gradient CCVG avec manœuvre de Valsalva et ajuster la dose conformément aux directives fournies dans le Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2 ;

- Évaluer les signes, les symptômes et les résultats cliniques de l'insuffisance cardiaque chez le patient conformément aux recommandations fournies dans le Résumé des caractéristiques du produit, rubriques 4.2 et 4.4 ;
- Évaluer les affections intercurrentes comme les infections ou l'arythmie (par ex. une fibrillation atriale ou une autre tachyarythmie non contrôlée) ;
- Vérifier les interactions impliquant CAMZYOS et tout médicament (y compris les médicaments sur ordonnance et les médicaments en vente libre), les compléments alimentaires à base de plantes et le jus de pamplemousse que le patient a récemment débuté, dont la posologie a été modifiée ou qu'il prévoit de prendre. Des recommandations détaillées sur les modifications posologiques/contre-indications avec des médicaments concomitants, en fonction du phénotype du CYP2C19 des patients, sont incluses dans le Résumé des caractéristiques du produit (Tableau 1 et Tableau 2 de la rubrique 4) ;
- Rappeler aux patients les risques associés à CAMZYOS et leur indiquer qu'ils doivent consulter leur médecin traitant ou demander un avis médical immédiatement en cas d'apparition, d'aggravation ou de persistance d'un essoufflement, d'une douleur thoracique, de fatigue, de palpitations ou d'un gonflement des jambes ;
- Informer le patient à propos des risques d'interactions liés à CAMZYOS ;
- Informer le patient à propos des mesures à prendre en cas de surdosage, de doses oubliées ou retardées ;
- Remettre au patient le guide patients ainsi que la carte patients si besoin.

Après le traitement

Pour les patientes en âge de procréer

- Sensibiliser les patientes à la nécessité d'éviter une grossesse et d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant 6 mois après l'arrêt du traitement par CAMZYOS.

La **carte patients** contiendra les messages clés ci-après :

- Instructions destinées au patient : conservez cette carte avec vous de façon permanente. Informez tout professionnel de santé que vous consultez que vous êtes traité(e) par CAMZYOS.
- CAMZYOS est indiqué pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique. Pour plus d'informations, consultez le guide patients et la notice ou contactez <insert local BMS contact>.

Informations relatives à la sécurité pour les patientes en âge de procréer (doivent apparaître en premier sur la carte) :

- CAMZYOS peut être nocif pour le bébé à naître s'il est utilisé pendant la grossesse.
- CAMZYOS ne doit pas être pris si vous êtes enceinte ou en âge de procréer et si vous n'utilisez pas de méthode de contraception efficace.
- Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 6 mois après votre dernière dose.
- Entretenez-vous avec votre médecin si vous prévoyez une grossesse.
- Si vous pensez être enceinte ou si vous êtes enceinte, informez immédiatement votre prescripteur ou votre médecin traitant.

Informations relatives à la sécurité pour tous les patients :

- Informez immédiatement votre prescripteur, votre médecin traitant ou tout autre professionnel de santé en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes d'insuffisance cardiaque, y compris un essoufflement, une douleur thoracique, de la fatigue, une accélération du rythme cardiaque (palpitations) ou un gonflement des jambes.
- Informez votre prescripteur ou votre médecin traitant de toute pathologie nouvelle ou existante.
- Informez votre prescripteur, votre médecin traitant ou votre pharmacien que vous êtes traité(e) par CAMZYOS avant de commencer à prendre tout nouveau médicament (y compris les médicaments sur ordonnance et les médicaments en vente libre) ou complément alimentaire à base de plantes, car certains d'entre eux peuvent augmenter les quantités de CAMZYOS dans l'organisme et augmenter la probabilité pour vous de présenter des effets indésirables (potentiellement sévères). N'arrêtez pas de prendre tout médicament ou complément alimentaire

à base de plantes que vous prenez déjà et n'en modifiez pas la dose sans en parler au préalable à votre médecin ou à votre pharmacien, car d'autres médicaments peuvent influencer sur le fonctionnement de CAMZYOS.

Veillez compléter cette section ou demandez à votre prescripteur de CAMZYOS de le faire.

Nom du patient :

Nom du prescripteur :

Numéro de téléphone du cabinet/hôpital :

Numéro de téléphone en dehors des horaires de consultation :

Nom de l'hôpital (si applicable) :

Le **guide patients** contiendra les messages clés ci-après :

Messages concernant les risques de toxicité embryo-fœtale énumérés en premier sous forme de page détachable :

Si vous êtes en âge de procréer, veuillez prendre connaissance des informations ci-dessous avant de commencer votre traitement par CAMZYOS et conservez cette page pour pouvoir vous y référer.

- CAMZYOS ne doit pas être pris si vous êtes enceinte ou en âge de procréer et si vous n'utilisez pas de méthode de contraception efficace, car CAMZYOS peut être nocif pour le bébé à naître.
- Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, vous devrez obtenir la confirmation d'un résultat de test de grossesse négatif avant de commencer à prendre CAMZYOS.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 6 mois après votre dernière dose de CAMZYOS. Parlez-en à votre médecin afin de déterminer ensemble quelle(s) méthode(s) de contraception vous conviendrait(en)t le mieux.
- Entretenez-vous avec votre médecin si vous prévoyez une grossesse.
- Si vous pensez être enceinte ou si vous êtes enceinte pendant que vous recevez CAMZYOS, informez immédiatement votre prescripteur ou votre médecin traitant. Votre prescripteur ou médecin discutera avec vous de vos options de traitement.

Sur les pages suivantes :

- Gardez la carte patients sur vous en permanence et informez tout professionnel de santé que vous consultez que vous êtes traité(e) par CAMZYOS ;
- Courte description des échocardiographies et de leur importance ;
- CAMZYOS et l'insuffisance cardiaque
 - L'insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement systolique est une pathologie grave et parfois mortelle.
 - Informez immédiatement votre prescripteur, votre médecin traitant ou tout autre professionnel de santé en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes d'insuffisance cardiaque, y compris un essoufflement, une douleur thoracique, de la fatigue, une accélération du rythme cardiaque (palpitations) ou un gonflement des jambes.
 - Informez votre prescripteur ou votre médecin traitant de toute pathologie nouvelle ou existante que vous observez avant et pendant le traitement par CAMZYOS.
- CAMZYOS et les interactions
 - Certains médicaments, y compris ceux en vente libre, et certains compléments alimentaires à base de plantes peuvent influencer sur les quantités de CAMZYOS dans l'organisme et augmenter la probabilité pour vous de présenter des effets indésirables (potentiellement sévères).
 - Informez votre prescripteur, votre médecin traitant ou votre pharmacien de tout médicament sur ordonnance, médicament en vente libre et complément alimentaire à base de plantes que vous prenez, même si vous ne les prenez pas tous les jours.
 - Ne commencez pas à prendre ou n'arrêtez pas de prendre tout médicament ou complément alimentaire à base de plantes, ou n'en modifiez pas la dose, sans en parler à votre prescripteur, votre médecin traitant ou votre pharmacien.
 - Des exemples de produits qui peuvent influencer sur les quantités de CAMZYOS dans l'organisme figurent dans le Tableau 1. Veuillez noter que ces exemples servent de guide et ne représentent pas une liste exhaustive de tous les médicaments qui peuvent entrer dans cette catégorie. L'utilisation intermittente de produits susceptibles d'influer sur les

quantités de CAMZYOS dans l'organisme, dont les médicaments sur ordonnance et les médicaments en vente libre, les compléments alimentaires à base de plantes et le jus de pamplemousse, n'est pas recommandée.

Produits énumérés dans le tableau 1 « Exemples de produits susceptibles d'influer sur CAMZYOS » :

- Oméprazole, ésoméprazole
 - Vérapamil, diltiazem
 - Clarithromycine, rifampicine
 - Fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole
 - Fluoxétine, fluvoxamine
 - Ritonavir, cobicistat
 - Jus de pamplemousse
- Quand dois-je consulter un professionnel de santé ?
- Informez tout professionnel de santé que vous consultez en cas d'apparition d'effets indésirables pendant que vous êtes traité(e) par CAMZYOS, même ceux qui n'ont pas été évoqués dans ce guide patients.
 - Informez immédiatement votre prescripteur, votre médecin traitant ou tout autre professionnel de santé en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes d'insuffisance cardiaque, y compris un essoufflement, une douleur thoracique, de la fatigue, une accélération du rythme cardiaque (palpitations) ou un gonflement des jambes.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAMZYOS 2,5 mg gélules
mavacamten

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 2,5 mg de mavacamten.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules

14 gélules

28 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

Utiliser une seule gélule par dose prescrite.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1716/001 (Boîte de 14 gélules)
EU/1/23/1716/002 (Boîte de 28 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CAMZYOS 2,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAMZYOS 2,5 mg gélules
mavacamten

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAMZYOS 5 mg gélules
mavacamten

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 5 mg de mavacamten.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules

14 gélules

28 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

Utiliser une seule gélule par dose prescrite.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1716/003 (Boîte de 14 gélules)
EU/1/23/1716/004 (Boîte de 28 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CAMZYOS 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAMZYOS 5 mg gélules
mavacamten

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAMZYOS 10 mg gélules
mavacamten

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 10 mg de mavacamten.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules

14 gélules

28 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

Utiliser une seule gélule par dose prescrite.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1716/005 (Boîte de 14 gélules)
EU/1/23/1716/006 (Boîte de 28 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CAMZYOS 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAMZYOS 10 mg gélules
mavacamten

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAMZYOS 15 mg gélules
mavacamten

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 15 mg de mavacamten.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules

14 gélules

28 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

Utiliser une seule gélule par dose prescrite.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1716/007 (Boîte de 14 gélules)
EU/1/23/1716/008 (Boîte de 28 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CAMZYOS 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAMZYOS 15 mg gélules
mavacamten

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

CAMZYOS 2,5 mg gélules
CAMZYOS 5 mg gélules
CAMZYOS 10 mg gélules
CAMZYOS 15 mg gélules
mavacamten

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous donnera une carte patients et un guide patients. Lisez les documents attentivement et suivez les instructions indiquées.
- Présentez toujours votre carte patients au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère lorsque vous les voyez ou si vous allez à l'hôpital.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CAMZYOS et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CAMZYOS
3. Comment prendre CAMZYOS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CAMZYOS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que CAMZYOS et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que CAMZYOS

CAMZYOS contient la substance active mavacamten. Le mavacamten est un inhibiteur réversible de la myosine cardiaque, ce qui signifie qu'il modifie l'action de la myosine, une protéine musculaire, dans les cellules du muscle cardiaque.

Dans quels cas CAMZYOS est-il utilisé

CAMZYOS est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un type de maladie cardiaque appelée cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo).

À propos de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une affection dans laquelle les parois de la cavité cardiaque gauche (ventricule) se contractent plus fortement et deviennent plus épaisses que la normale. À mesure que les parois s'épaississent, elles peuvent bloquer (obstruer) la circulation du sang hors du cœur et peuvent également entraîner une rigidité du cœur. Cette obstruction rend plus difficiles la circulation du sang dans et hors du cœur et son acheminement vers le corps à chaque battement de cœur, on parle alors de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo). Les symptômes de la CMHo sont : douleur thoracique et essoufflement (en particulier pendant l'exercice physique) ; fatigue, rythme cardiaque anormal, étourdissement, sentiment que vous êtes sur le point de vous

évanouir, évanouissement (syncope) et gonflement des chevilles, des pieds, des jambes, de l'abdomen et/ou des veines du cou.

Comment fonctionne CAMZYOS

CAMZYOS agit en réduisant la contraction excessive du cœur et l'obstruction du flux sanguin vers le corps. En conséquence, il peut améliorer vos symptômes et votre capacité à être actif.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CAMZYOS

Ne prenez jamais CAMZYOS si :

- vous êtes allergique au mavacamten ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- vous êtes enceinte ou vous êtes une femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.
- vous prenez des médicaments qui pourraient augmenter les taux de CAMZYOS dans le sang, par ex. :
 - médicaments par voie orale utilisés pour traiter les infections fongiques tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole et le voriconazole ;
 - certains médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, tels que la clarithromycine (un antibiotique) ;
 - certains médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH, tels que le cobicistat, le ritonavir ;
 - certains médicaments utilisés pour traiter les cancers, tels que le cécitinib, l'idélalisib, le tucatinib.

Demandez à votre médecin si le médicament que vous prenez vous empêche de prendre du mavacamten. Voir rubrique « Autres médicaments et CAMZYOS »

Avertissements et précautions

Examens de routine

Votre médecin évaluera le bon fonctionnement de votre cœur (fonction cardiaque) par échocardiographie (examen permettant d'obtenir des images de votre cœur) avant votre première dose puis à intervalles réguliers pendant votre traitement par CAMZYOS. Il est très important de respecter ces rendez-vous d'échocardiographie, car votre médecin a besoin de vérifier l'effet de CAMZYOS sur votre cœur. La posologie de votre traitement pourra être ajustée pour améliorer votre réponse ou réduire les effets indésirables.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin peut effectuer un test de grossesse avant l'instauration du traitement par CAMZYOS.

Votre médecin effectuera peut-être un test pour vérifier comment votre organisme élimine (métabolise) ce médicament, car cela peut orienter votre traitement par CAMZYOS (voir rubrique 3).

Informez immédiatement votre médecin ou pharmacien :

- **si vous présentez l'un de ces symptômes pendant votre traitement par CAMZYOS :**
 - essoufflement nouveau ou aggravé,
 - douleur thoracique,
 - fatigue,
 - palpitations (battements cardiaques forts qui peuvent être rapides ou irréguliers) ou

- gonflement des jambes.

Ils pourraient être des signes et symptômes d'un dysfonctionnement systolique, une affection dans laquelle le cœur ne parvient plus à pomper le sang avec suffisamment de force, ce qui peut engager le pronostic vital de la personne qui en est atteinte et entraîner une insuffisance cardiaque.

- **si vous développez** une infection grave ou ressentez des battements cardiaques irréguliers (arythmie), car cela pourrait vous exposer à un risque accru de développer une insuffisance cardiaque.

Votre médecin pourrait avoir besoin de réaliser des évaluations supplémentaires de votre fonction cardiaque, interrompre le traitement ou modifier votre dose en fonction de votre état de santé.

Femmes en âge de procréer

S'il est utilisé pendant la grossesse, CAMZYOS peut être nocif pour le bébé à naître. Avant de commencer le traitement par CAMZYOS, votre médecin vous expliquera les risques et vous demandera d'effectuer un test de grossesse afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Votre médecin vous remettra une carte expliquant pourquoi vous ne devez pas tomber enceinte pendant le traitement par CAMZYOS. Cette carte indiquera également les mesures à prendre pour ne pas tomber enceinte pendant que vous prenez CAMZYOS. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique « Grossesse et allaitement »). Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par CAMZYOS, informez-en immédiatement votre médecin. Dans ce cas, votre médecin arrêtera votre traitement (voir « Si vous arrêtez de prendre CAMZYOS » à la rubrique 3).

Enfants et adolescents

Ne pas donner ce médicament à des enfants (moins de 18 ans) puisque l'efficacité et la sécurité de CAMZYOS n'ont pas été étudiées chez les enfants et adolescents.

Autres médicaments et CAMZYOS

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci est important car certains médicaments peuvent modifier la manière dont CAMZYOS agit.

Certains médicaments peuvent augmenter les quantités de CAMZYOS dans l'organisme et augmenter la probabilité que vous ayez des effets secondaires potentiellement sévères. D'autres médicaments peuvent réduire les quantités de CAMZYOS dans l'organisme et peuvent réduire ses effets bénéfiques. En particulier, avant de prendre CAMZYOS, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou si vous avez modifié la posologie de l'un des médicaments ci-après :

- certains médicaments utilisés pour réduire la quantité d'acide produit par l'estomac (cimétidine, oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole) ;
- antibiotiques contre les infections bactériennes (tels que la clarithromycine, érythromycine) ;
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (tels qu'itraconazole, fluconazole, kétoconazole, posaconazole et voriconazole) ;
- médicaments utilisés pour traiter la dépression (tels que fluoxétine, fluvoxamine, citalopram) ;
- médicaments pour les infections par le VIH (tels que ritonavir, cobicistat, éfavirenz) ;
- rifampicine (un antibiotique contre les infections bactériennes comme la tuberculose) ;
- apalutamide, enzalutamide, mitotane, céritinib, idélalisib, ribociclib, tucatinib (médicaments utilisés pour traiter certains types de cancer) ;
- médicaments contre les convulsions (crises) ou l'épilepsie (tels que carbamazépine et phénytoïne, phénobarbital, primidone) ;
- millepertuis (un médicament à base de plantes contre la dépression) ;
- médicaments qui agissent sur le cœur (tels que les bêta-bloquants et les inhibiteurs des canaux calciques, par ex. vérapamil et diltiazem) ;
- médicaments qui rendent votre cœur plus résistant à une activité anormale (tels que les inhibiteurs des canaux sodiques, comme le disopyramide) ;
- ticlopidine (médicament utilisé pour prévenir les crises cardiaques et les AVC) ;
- létermovir (un médicament utilisé pour traiter les infections à cytomégalovirus) ;
- noréthistérone (un médicament utilisé pour traiter divers problèmes menstruels) ;
- prednisone (stéroïde).

Si vous prenez ou avez pris l'un de ces médicaments, ou si leur dose a été modifiée, votre médecin devra effectuer un suivi étroit de votre santé. Il pourrait avoir besoin de modifier votre dose de CAMZYOS ou envisager d'autres traitements.

Si vous n'êtes pas sûr(e) de prendre l'un des médicaments susmentionnés, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre CAMZYOS. Avant d'arrêter ou de modifier la dose d'un médicament, ou de commencer un nouveau traitement, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez aucun des médicaments ci-dessus occasionnellement ou de temps à autre (hors traitement régulier) car cela pourrait modifier les quantités de CAMZYOS dans l'organisme.

CAMZYOS avec des aliments et boissons

Vous devez faire preuve de prudence lorsque vous buvez du jus de pamplemousse pendant un traitement par CAMZYOS car cela pourrait modifier les quantités de CAMZYOS dans l'organisme.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Ne prenez pas CAMZYOS pendant la grossesse et pendant 6 mois avant le début d'une grossesse, ou si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte et que vous n'utilisez pas de contraception efficace. CAMZYOS peut être nocif pour le bébé à naître. Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vous informera sur ce risque et vérifiera que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement et régulièrement pendant le traitement. Votre médecin vous remettra une carte qui vous expliquera pourquoi vous ne devez pas tomber enceinte pendant le traitement par CAMZYOS. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse pendant le traitement par CAMZYOS, informez-en immédiatement votre médecin.

Allaitement

On ne sait pas si CAMZYOS passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par CAMZYOS.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le mavacamten peut avoir une légère influence sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous ressentez des étourdissements pendant votre traitement, ne conduisez pas de véhicule, ne faites pas de vélo et n'utilisez pas d'outils ni de machines.

CAMZYOS contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre CAMZYOS

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Quelle dose prendre

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg ou 5 mg par voie orale, une fois par jour. Votre médecin effectuera peut-être un test pour vérifier comment votre organisme décompose (métabolise) ce médicament. Le résultat de ce test peut orienter votre traitement par CAMZYOS. Si vous souffrez de troubles hépatiques, votre médecin peut également vous prescrire une posologie initiale réduite.

Votre médecin contrôlera le bon fonctionnement de votre cœur pendant votre traitement par CAMZYOS à l'aide d'échocardiographies ; il pourrait modifier votre dose (l'augmenter, la diminuer ou interrompre temporairement le traitement) en fonction de vos résultats.

Votre médecin vous dira quelle dose de CAMZYOS prendre.

Votre médecin vous prescrira une dose journalière unique de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg. La dose unique maximale est de 15 mg une fois par jour. Vous ne devez prendre qu'une gélule par jour pour la dose prescrite par votre médecin pour garantir que vous recevez la bonne quantité de CAMZYOS.

Veillez à toujours prendre CAMZYOS selon les prescriptions de votre médecin.

La première échocardiographie sera réalisée avant de commencer le traitement, puis une nouvelle fois pendant les visites de suivi aux semaines 4, 8 et 12 pour évaluer votre réponse à CAMZYOS. Des échocardiographies de routine seront ensuite réalisées toutes les 12 semaines. Si votre médecin modifie votre posologie de CAMZYOS à tout moment, une échocardiographie sera réalisée après 4 semaines pour s'assurer que la dose que vous recevez a un effet bénéfique.

Comment prendre ce médicament

- Avalez la gélule entière avec un verre d'eau à la même heure environ chaque jour.
- Vous pouvez prendre le médicament avec des aliments ou entre les repas.

Si vous avez pris plus de CAMZYOS que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de gélules que vous n'auriez dû : contactez votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital si vous avez pris 3 à 5 fois la dose recommandée. Si possible, prenez la boîte du médicament et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre CAMZYOS

Si vous oubliez de prendre CAMZYOS à l'heure habituelle, prenez votre dose dès que vous vous en rendez compte le même jour et prenez votre dose suivante à l'heure habituelle le jour suivant. Ne prenez pas de dose double pour compenser la gélule oubliée.

Si vous arrêtez de prendre CAMZYOS

N'arrêtez pas de prendre CAMZYOS à moins que votre médecin ne vous le demande. Si vous souhaitez arrêter de prendre CAMZYOS, informez-en votre médecin pour discuter avec lui de la meilleure façon d'arrêter le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets secondaires graves

Informez immédiatement votre médecin ou pharmacien si vous présentez l'un de ces symptômes pendant votre traitement par CAMZYOS :

- essoufflement nouveau ou aggravé, douleur thoracique, fatigue, palpitations (battements cardiaques forts qui peuvent être rapides ou irréguliers) ou gonflement des jambes. Ils pourraient être des signes et symptômes d'un dysfonctionnement systolique (une affection dans laquelle le cœur ne parvient plus à pomper le sang avec suffisamment de force), ce qui peut entraîner une insuffisance cardiaque et engager le pronostic vital de la personne qui en est atteinte. (*Effet indésirable fréquent*)

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- étourdissements
- difficultés à respirer

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- évanouissement

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver CAMZYOS

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage en carton après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CAMZYOS

- La (les) substance(s) active(s) est (sont) le mavacamten. Chaque gélule contient 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg de mavacamten.
- Les autres composants sont :
 - contenu de la gélule : silice colloïdale hydratée, mannitol (E421), hypromellose (E464), croscarmellose de sodium (E468, voir rubrique 2 « CAMZYOS contient du sodium »), stéarate de magnésium
 - enveloppe de la gélule :
 - CAMZYOS 2,5 mg gélules*
gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172)
 - CAMZYOS 5 mg gélules*
gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172)
 - CAMZYOS 10 mg gélules*
gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172)
 - CAMZYOS 15 mg gélules*
gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172)
 - encre d'imprimerie : oxyde de fer noir (E172), shellac (E904), propylène glycol (E1520), solution d'ammoniaque concentrée (E527), hydroxyde de potassium (E525).

Comment se présente CAMZYOS et contenu de l'emballage extérieur

- Les gélules CAMZYOS 2,5 mg, d'environ 18,0 mm de longueur, présentent une tête opaque de couleur violet clair avec la mention « 2,5 mg » imprimée en noir et un corps opaque de couleur blanche avec la mention « Mava » imprimée en noir.
- Les gélules CAMZYOS 5 mg, d'environ 18,0 mm de longueur, présentent une tête opaque de couleur jaune avec la mention « 5 mg » imprimée en noir et un corps opaque de couleur blanche avec la mention « Mava » imprimée en noir.

- Les gélules CAMZYOS 10 mg, d'environ 18,0 mm de longueur, présentent une tête opaque de couleur rose avec la mention « 10 mg » imprimée en noir et un corps opaque de couleur blanche avec la mention « Mava » imprimée en noir.
- Les gélules CAMZYOS 15 mg, d'environ 18,0 mm de longueur, présentent une tête opaque de couleur grise avec la mention « 15 mg » imprimée en noir et un corps opaque de couleur blanche avec la mention « Mava » imprimée en noir.

Les gélules sont conditionnées dans des plaquettes thermoformées en aluminium contenant 14 gélules.

Chaque boîte contient 14 ou 28 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.