

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CAMZYOS 2,5 mg cápsulas duras
CAMZYOS 5 mg cápsulas duras
CAMZYOS 10 mg cápsulas duras
CAMZYOS 15 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CAMZYOS 2,5 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 2,5 mg de mavacamten.

CAMZYOS 5 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 5 mg de mavacamten.

CAMZYOS 10 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 10 mg de mavacamten.

CAMZYOS 15 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 15 mg de mavacamten.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

CAMZYOS 2,5 mg cápsulas duras

Tapa opaca de color púrpura claro que lleva impreso "2.5 mg" en negro y cuerpo opaco de color blanco que lleva impreso "Mava" en negro, ambos en dirección radial. Tamaño de la cápsula de aproximadamente 18,0 mm de longitud.

CAMZYOS 5 mg cápsulas duras

Tapa opaca de color amarillo que lleva impreso "5 mg" en negro y cuerpo opaco de color blanco que lleva impreso "Mava" en negro, ambos en dirección radial. Tamaño de la cápsula de aproximadamente 18,0 mm de longitud.

CAMZYOS 10 mg cápsulas duras

Tapa opaca de color rosa que lleva impreso "10 mg" en negro y cuerpo opaco de color blanco que lleva impreso "Mava" en negro, ambos en dirección radial. Tamaño de la cápsula de aproximadamente 18,0 mm de longitud.

CAMZYOS 15 mg cápsulas duras

Tapa opaca de color gris que lleva impreso "15 mg" en negro y cuerpo opaco de color blanco que lleva impreso "Mava" en negro, ambos en dirección radial. Tamaño de la cápsula de aproximadamente 18,0 mm de longitud.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CAMZYOS está indicado para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática (New York Heart Association, NYHA, clase II-III) en pacientes adultos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con miocardiopatía.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de los pacientes mediante ecocardiografía (ver sección 4.4). Si la FEVI es < 55 %, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento, las mujeres con capacidad de gestación deben presentar una prueba de embarazo negativa (ver secciones 4.4 y 4.6).

Se debe genotipar el citocromo P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) de los pacientes para determinar la dosis adecuada de mavacamten. Los pacientes con fenotipo de metabolizadores lentos del CYP2C19 pueden presentar exposiciones aumentadas a mavacamten (hasta 3 veces) que pueden conducir a un incremento del riesgo de padecer disfunción sistólica, en comparación con los metabolizadores normales (ver secciones 4.4 y 5.2). Si se inicia el tratamiento antes de determinar el fenotipo CYP2C19, los pacientes deben seguir las instrucciones de dosificación para metabolizadores lentos (ver figura 1 y tabla 1) hasta que se determine el fenotipo CYP2C19.

Posología

El intervalo de dosis es de 2,5 mg a 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg).

Fenotipo de metabolizadores lentos del CYP2C19

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg por vía oral una vez al día. La dosis máxima es de 5 mg una vez al día. Se debe evaluar la respuesta clínica temprana del paciente mediante el gradiente del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) con la maniobra de Valsalva a las 4 y a las 8 semanas del inicio del tratamiento (ver figura 1).

Fenotipo de metabolizadores intermedios, normales, rápidos y ultrarrápidos del CYP2C19

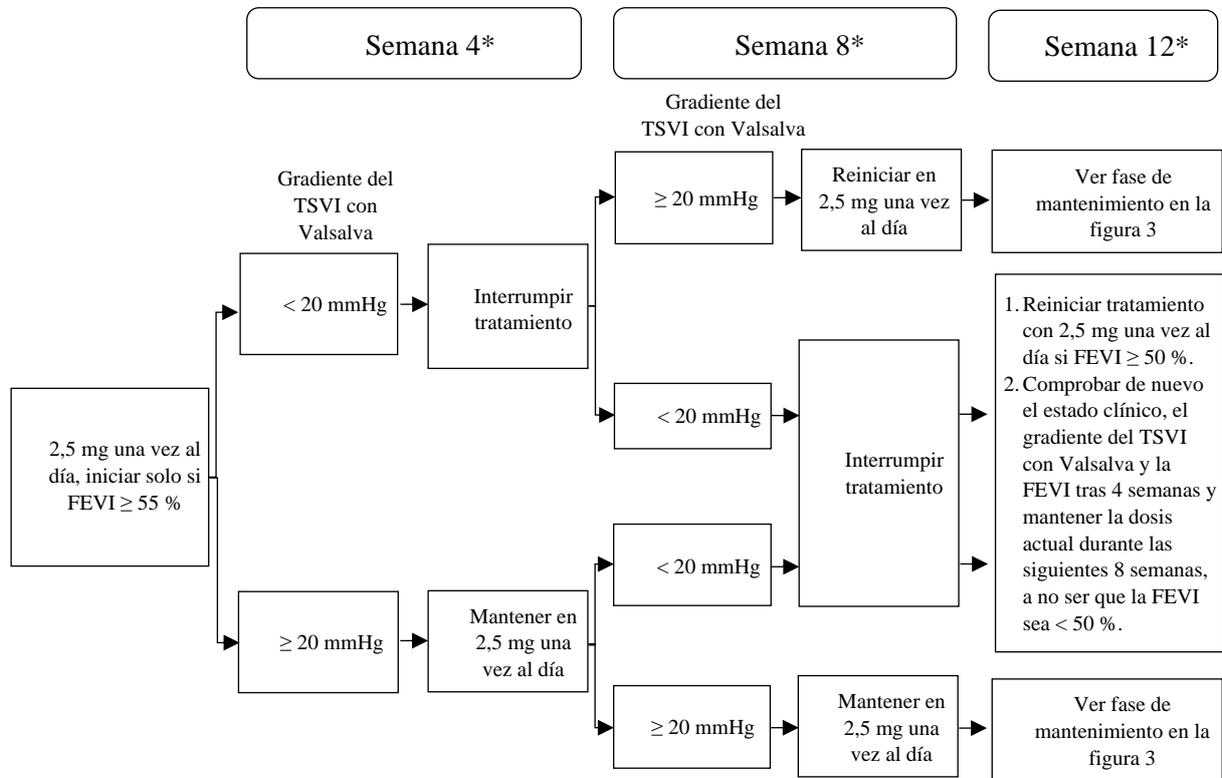
La dosis inicial recomendada es de 5 mg por vía oral una vez al día. La dosis máxima es de 15 mg una vez al día. Se debe evaluar la respuesta clínica temprana del paciente mediante el gradiente del TSVI tras la maniobra de Valsalva a las 4 y a las 8 semanas del inicio del tratamiento (ver figura 2).

Una vez alcanzada una dosis de mantenimiento individualizada, se debe evaluar a los pacientes cada 12 semanas (ver figura 3). Si en alguna visita la FEVI del paciente es < 50 %, el tratamiento se debe interrumpir temporalmente durante 4 semanas y hasta que la FEVI vuelva a ser ≥ 50 % (ver figura 4).

En pacientes que experimenten una enfermedad intercurrente, como una infección grave o arritmia (incluida la fibrilación auricular u otra taquiarritmia no controlada) que pueda afectar a la función sistólica, se recomienda evaluar la FEVI y no aumentar la dosis hasta que se resuelva la enfermedad intercurrente (ver sección 4.4).

Se debe considerar la posibilidad de discontinuar el tratamiento en pacientes que no hayan mostrado respuesta (p. ej., que no hayan tenido mejoría en los síntomas, la calidad de vida, la capacidad de ejercicio o el gradiente del TSVI) después de 4-6 meses con la dosis máxima tolerada.

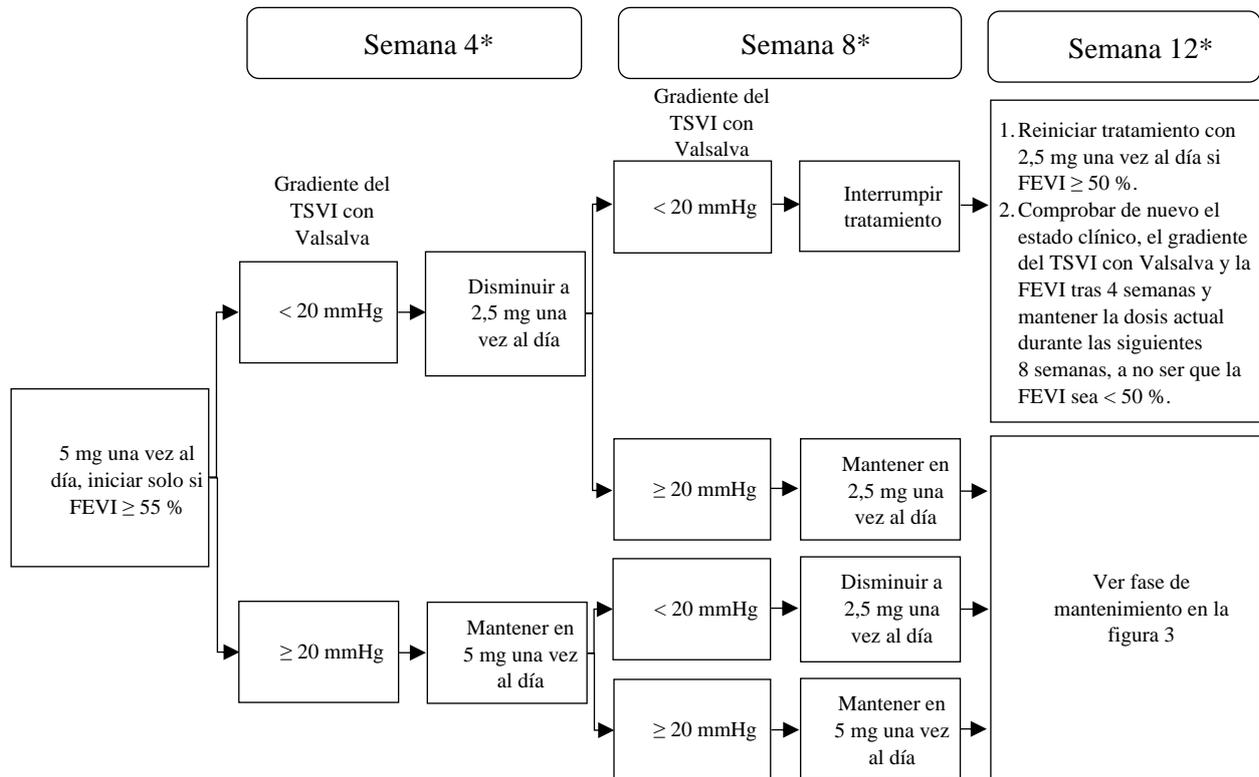
Figura 1: Inicio del tratamiento en el fenotipo de metabolizadores lentos del CYP2C19



* Interrumpir el tratamiento si la FEVI es $< 50\%$ en cualquier visita clínica; reiniciar el tratamiento tras 4 semanas si la FEVI $\geq 50\%$ (ver figura 4).

FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo

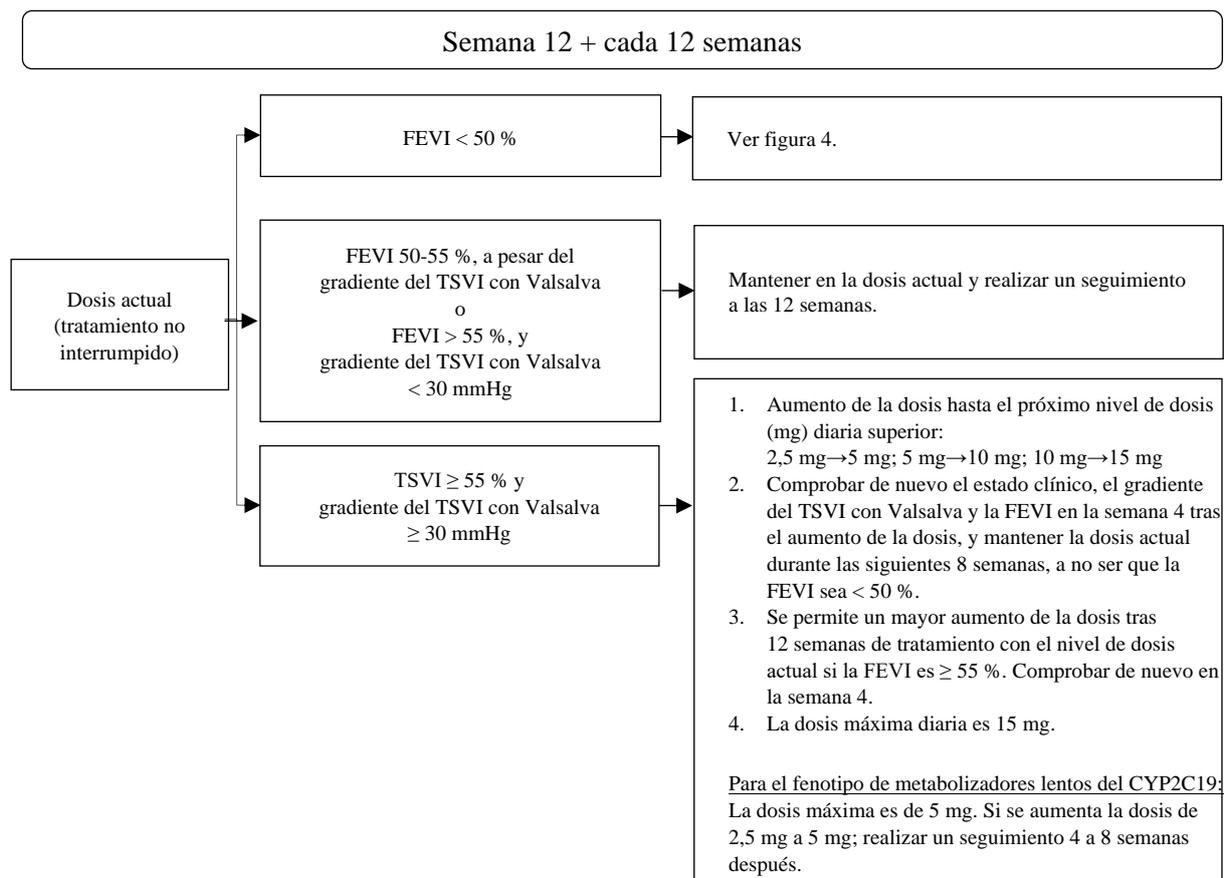
Figura 2: Inicio del tratamiento en el fenotipo de metabolizadores intermedios, normales, rápidos y ultrarrápidos del CYP2C19



* Interrumpir el tratamiento si la FEVI es < 50 % en cualquier visita clínica; reiniciar el tratamiento tras 4 semanas si la FEVI ≥ 50 % (ver figura 4).

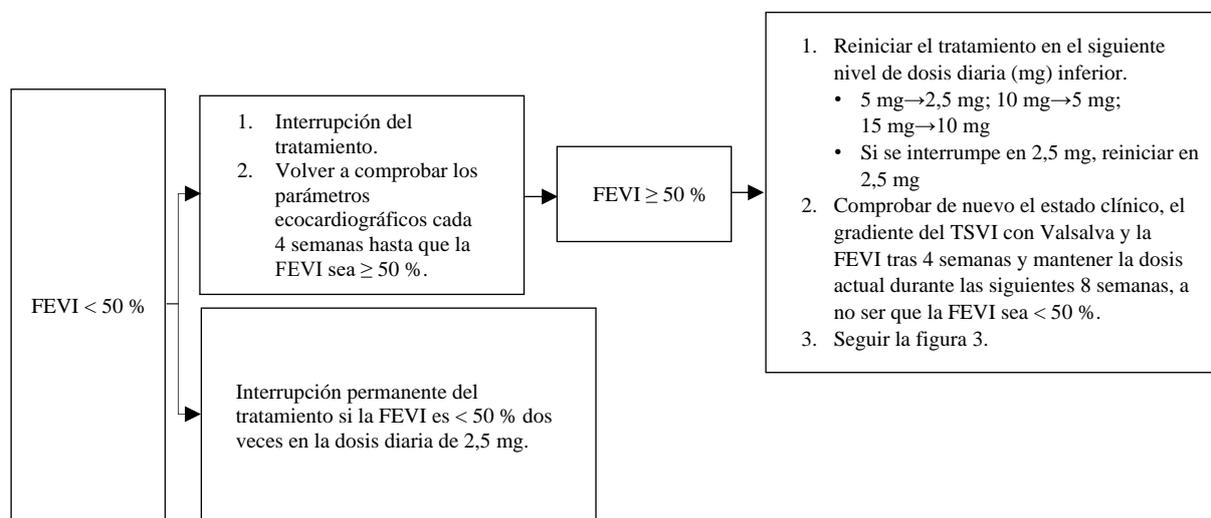
FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo

Figura 3: Fase de mantenimiento



FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo

Figura 4: Interrupción del tratamiento en cualquier visita clínica si la FEVI es < 50 %



FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TSVI = tracto de salida del ventrículo izquierdo

Modificación de la dosis con medicamentos concomitantes

Para el tratamiento concomitante con inhibidores e inductores del CYP2C19 o del CYP3A4, sigan los pasos indicados en la tabla 1 (ver también la sección 4.5).

Tabla 1: Modificación de la dosis de mavacamten con medicamentos concomitantes

Medicamento concomitante	Fenotipo de metabolizadores lentos del CYP2C19*	Fenotipo de metabolizadores intermedios, normales, rápidos y ultrarrápidos del CYP2C19
Inhibidores		
Uso combinado de un inhibidor potente del CYP2C19 y un inhibidor potente del CYP3A4	Contraindicado (ver sección 4.3).	Contraindicado (ver sección 4.3).
Inhibidor potente del CYP2C19	No ajustar la dosis (ver sección 4.5). Si el fenotipo CYP2C19 aún no se ha determinado: No es necesario ajustar la dosis inicial de 2,5 mg. La dosis se debe reducir de 5 mg a 2,5 mg o interrumpir el tratamiento si se está en la dosis de 2,5 mg (ver sección 4.5).	Iniciar mavacamten a una dosis de 2,5 mg. La dosis se debe reducir de 15 mg a 5 mg y de 10 mg y 5 mg a 2,5 mg o interrumpir el tratamiento si es de 2,5 mg (ver sección 4.5).
Inhibidor potente del CYP3A4	Contraindicado (ver sección 4.3).	No ajustar la dosis (ver sección 4.5).
Inhibidor moderado del CYP2C19	No ajustar la dosis. Si el fenotipo CYP2C19 aún no se ha determinado: No es necesario ajustar la dosis inicial de 2,5 mg. Se debe reducir la dosis de 5 mg a 2,5 mg o interrumpir el tratamiento si se está en la dosis de 2,5 mg (ver sección 4.5).	No es necesario ajustar la dosis inicial de 5 mg. Se debe reducir la dosis en un nivel o interrumpir el tratamiento si es de 2,5 mg (ver sección 4.5).
Inhibidor moderado o débil del CYP3A4	No es necesario ajustar la dosis inicial de 2,5 mg. Si los pacientes están recibiendo una dosis de 5 mg de mavacamten, su dosis se debe reducir a 2,5 mg (ver sección 4.5).	No ajustar la dosis (ver sección 4.5).
Inductores		
Discontinuar o disminuir la dosis del inductor potente del CYP2C19 y del inductor potente del CYP3A4	La dosis se debe reducir de 5 mg a 2,5 mg o interrumpir el tratamiento si se está en la dosis de 2,5 mg (ver sección 4.5).	La dosis se debe reducir en un nivel si es de 5 mg o superior al discontinuar o disminuir la dosis de los inductores potentes mientras se administra mavacamten (ver sección 4.5). No ajustar la dosis si es de 2,5 mg.
Discontinuar o disminuir la dosis del inductor moderado o débil del CYP3A4	Disminuir la dosis de mavacamten a 2,5 mg o interrumpir el tratamiento si se está en la dosis de 2,5 mg (ver sección 4.5).	No ajustar la dosis (ver sección 4.5).

* Se incluyen los pacientes para los que aún no se ha determinado el fenotipo CYP2C19.

Dosis omitidas o retrasadas

Si se omite una dosis, se debe tomar lo antes posible; la siguiente dosis programada se debe tomar a la hora habitual del día siguiente. No se deben tomar dos dosis en el mismo día.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis estándar ni el esquema de escalado en pacientes a partir de 65 años (ver sección 5.2).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis estándar ni el esquema de escalado en pacientes con disfunción renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] 60-89 ml/min/1,73 m²) o moderada (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m²). No se puede recomendar ninguna dosis a los pacientes con disfunción renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²), ya que no se ha llevado a cabo ningún estudio de mavacamten en pacientes con disfunción renal grave (ver sección 5.2).

Disfunción hepática

La dosis inicial de mavacamten debe ser 2,5 mg para todos los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) y moderada (clase B de Child-Pugh), ya que probablemente se aumente la exposición a mavacamten (ver sección 5.2). No se puede recomendar ninguna dosis a los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh), ya que no se ha llevado a cabo ningún estudio de mavacamten en pacientes con disfunción hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mavacamten en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Mavacamten no debe utilizarse en niños menores de 12 años por razones de seguridad.

Forma de administración

Por vía oral.

El tratamiento debe tomarse una vez al día, con o sin comidas, aproximadamente a la misma hora cada día. La cápsula debe tragarse entera con agua.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen un método anticonceptivo eficaz (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes con fenotipo de metabolizadores lentos del CYP2C19 y fenotipo CYP2C19 no determinado (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).
- Tratamiento concomitante con la combinación de un inhibidor potente del CYP2C19 y un inhibidor potente del CYP3A4 (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Disfunción sistólica definida como una FEVI < 50 % sintomática

Mavacamten reduce la FEVI y puede causar insuficiencia cardíaca debido a disfunción sistólica, definida como una FEVI < 50 % sintomática. Los pacientes con una enfermedad grave intercurrente, como una infección o arritmia (incluidas la fibrilación auricular u otra taquiarritmia no controlada), o aquellos que se sometan a cirugía cardíaca mayor pueden tener un mayor riesgo de disfunción sistólica y de evolucionar hacia la insuficiencia cardíaca (ver sección 4.8). La aparición o el empeoramiento de disnea, dolor torácico, fatiga, palpitaciones, edema de piernas o elevaciones de la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) pueden ser signos y síntomas de disfunción sistólica, por lo que justifican la realización de una evaluación de la función cardíaca. La FEVI se debe medir antes de iniciar el tratamiento y monitorizar exhaustivamente a partir de entonces. Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento para asegurar que la FEVI se mantiene $\geq 50\%$ (ver sección 4.2).

Riesgo de insuficiencia cardiaca o pérdida de respuesta a mavacamten debido a interacciones

Mavacamten se metaboliza principalmente a través del CYP2C19 y, en menor medida, a través del CYP3A4, y en los metabolizadores lentos del CYP2C19 a través del CYP3A4 principalmente, lo que puede dar lugar a las siguientes interacciones (ver sección 4.5):

- El inicio o el aumento de la dosis de un inhibidor potente o moderado del CYP3A4 o de cualquier inhibidor del CYP2C19 puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca debido a la disfunción sistólica.
- La interrupción o la disminución de la dosis de cualquier inhibidor del CYP3A4 o del CYP2C19 puede dar lugar a una pérdida de la respuesta terapéutica a mavacamten.
- El inicio del tratamiento con un inductor potente del CYP3A4 o del CYP2C19 puede dar lugar a una pérdida de la respuesta terapéutica a mavacamten.
- La interrupción del tratamiento con un inductor potente del CYP3A4 o del CYP2C19 puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca debido a la disfunción sistólica.

Antes y durante la administración del tratamiento de mavacamten, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan interacciones, incluidas interacciones con medicamentos sin receta (como omeprazol o esomeprazol).

- Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes con fenotipo de metabolizadores lentos del CYP2C19 y fenotipo CYP2C19 no determinado (ver sección 4.3).
- El tratamiento concomitante con la combinación de un inhibidor potente del CYP2C19 y un inhibidor potente del CYP3A4 está contraindicado (ver sección 4.3).
- Puede ser necesario un ajuste de la dosis de mavacamten y/o una monitorización exhaustiva de los pacientes que inician o discontinúan el tratamiento o cambian la dosis de medicamentos concomitantes que son inhibidores o inductores del CYP2C19 o del CYP3A4 (ver secciones 4.2 y 4.5). No se recomienda la administración intermitente de estos medicamentos (ver sección 4.5).

Uso concomitante de inotropos negativos

No se ha establecido la seguridad del uso concomitante de mavacamten con disopiramida, ni del uso de mavacamten en pacientes que toman betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem. Por lo tanto, se debe realizar una monitorización exhaustiva de los pacientes cuando tomen estos medicamentos de manera concomitante (ver sección 4.5).

Toxicidad embriofetal

En base a los estudios realizados en animales, se sospecha que mavacamten causa toxicidad embriofetal cuando se administra durante el embarazo (ver sección 5.3). Debido al riesgo para el feto, CAMZYOS está contraindicado durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen un método anticonceptivo eficaz. Antes de iniciar el tratamiento, las mujeres con capacidad de gestación deben ser informadas del riesgo para el feto, presentar una prueba de embarazo negativa y utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de este (ver secciones 4.3 y 4.6).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Si se inicia el tratamiento con un nuevo inótropo negativo, o si se aumenta la dosis de un inótropo negativo, en un paciente que está recibiendo mavacamten, se debe realizar un exhaustivo seguimiento

médico con monitorización de la FEVI hasta que se hayan alcanzado una dosis y una respuesta clínica estables (ver secciones 4.2 y 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de otros medicamentos sobre mavacamten

En los metabolizadores intermedios, normales, rápidos y ultrarrápidos del CYP2C19, mavacamten se metaboliza principalmente a través del CYP2C19 y, en menor medida, a través del CYP3A4. En los metabolizadores lentos del CYP2C19, la metabolización la lleva a cabo principalmente el CYP3A4 (ver sección 5.2). Por lo tanto, los inhibidores/inductores del CYP2C19 y los inhibidores/inductores del CYP3A4 pueden afectar al aclaramiento de mavacamten y aumentar/disminuir la concentración plasmática de mavacamten, lo que dependerá del fenotipo CYP2C19.

Todos los estudios clínicos de interacción farmacológica incluyeron principalmente metabolizadores normales del CYP2C19 y no incluyeron metabolizadores lentos del CYP2C19 en la evaluación de la interacción farmacológica; por tanto, no se conoce completamente el efecto de la administración concomitante de los inhibidores del CYP2C19 y del CYP3A4 con mavacamten en los metabolizadores lentos del CYP2C19.

En la tabla 2 se proporcionan recomendaciones para la modificación de la dosis y/o monitorización adicional de los pacientes que inician o discontinúan el tratamiento o cambian la dosis de medicamentos concomitantes que son inhibidores del CYP2C19 o CYP3A4 o inductores del CYP2C19 o CYP3A4.

Inhibidores potentes del CYP2C19 más inhibidores potentes del CYP3A4

La administración concomitante de mavacamten con la combinación de un inhibidor potente del CYP2C19 y un inhibidor potente del CYP3A4 está contraindicada (ver sección 4.3).

Inhibidores del CYP2C19

No se ha investigado el efecto de inhibidores moderados y potentes del CYP2C19 sobre la farmacocinética de mavacamten en estudios clínicos de interacción farmacológica. El efecto de un inhibidor potente del CYP2C19 (p. ej., ticlopidina) será similar al efecto del estado de metabolismo lento del CYP2C19 (ver tabla 1).

La administración concomitante de mavacamten con un inhibidor débil del CYP2C19 (omeprazol) produjo un aumento del 48 % en el AUC_{inf} de mavacamten sin efectos en la $C_{máx}$ en metabolizadores normales del CYP2C19.

No se recomienda la administración intermitente de un inhibidor del CYP2C19 (como omeprazol o esomeprazol) (ver sección 4.4).

Inhibidores del CYP3A4

La administración concomitante de mavacamten con un inhibidor potente del CYP3A4 (itraconazol) en metabolizadores normales del CYP2C19 produjo un aumento de la concentración plasmática de mavacamten de hasta un 59 % y un 40 % en el AUC_{0-24} y la $C_{máx}$, respectivamente.

La administración concomitante de mavacamten con un inhibidor moderado del CYP3A4 (verapamilo) en metabolizadores normales del CYP2C19 produjo un aumento de la concentración plasmática de mavacamten del 16 % y del 52 % en el AUC_{inf} y en la $C_{máx}$, respectivamente. Este cambio no se consideró clínicamente significativo.

Inductores del CYP2C19 y del CYP3A4

No se llevó a cabo ningún estudio clínico de interacción para investigar el efecto de la administración concomitante con un inductor potente del CYP3A4 y del CYP2C19. Se espera que la administración concomitante de mavacamten con un inductor potente tanto del CYP2C19 como del CYP3A4 (p. ej., rifampicina) afecte de forma significativa a la farmacocinética (FC) de mavacamten y reduzca su eficacia, por lo que no se recomienda la administración concomitante con inductores potentes del CYP2C19 y del CYP3A4. Si se interrumpe el tratamiento concomitante con un inductor potente del CYP2C19 o del CYP3A4, aumente las evaluaciones clínicas y se debe reducir la dosis de mavacamten (ver sección 4.2).

Tabla 2: Modificación/monitorización de la dosis de mavacamten con medicamentos concomitantes

Medicamento concomitante	Fenotipo de metabolizadores lentos del CYP2C19*	Fenotipo de metabolizadores intermedios, normales, rápidos y ultrarrápidos del CYP2C19
Inhibidores		
Uso combinado de un inhibidor potente del CYP2C19 y un inhibidor potente del CYP3A4	Contraindicado (ver sección 4.3).	Contraindicado (ver sección 4.3).
Inhibidor potente del CYP2C19 (p. ej., ticlopidina, fluconazol y fluvoxamina)	<p>No ajustar la dosis. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p> <p>Si el fenotipo del CYP2C19 aún no se ha determinado: No es necesario ajustar la dosis inicial de 2,5 mg. La dosis se debe reducir de 5 mg a 2,5 mg o interrumpir el tratamiento si se está en la dosis de 2,5 mg. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p>	<p>Iniciar mavacamten a una dosis de 2,5 mg. La dosis se debe reducir de 15 mg a 5 mg y de 10 mg y 5 mg a 2,5 mg o interrumpir el tratamiento si es de 2,5 mg. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p>
Inhibidor potente del CYP3A4 (p. ej., claritromicina, ketoconazol, voriconazol, ritonavir, cobicistat, ceritinib, idelalisib y tucatinib)	Contraindicado (ver sección 4.3)	No ajustar la dosis. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).
Inhibidor moderado del CYP2C19 (p. ej., fluconazol, fluoxetina y omeprazol ^a)	<p>No ajustar la dosis. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente. Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica (ver sección 4.2).</p> <p>Si el fenotipo del CYP2C19 aún no se ha determinado: No es necesario ajustar la dosis inicial de 2,5 mg. Se debe reducir la dosis de 5 mg a 2,5 mg o interrumpir el tratamiento si se está en la dosis de 2,5 mg. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente. Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica (ver sección 4.2).</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis inicial de 5 mg. <i>Inicio o aumento de la dosis del inhibidor moderado mientras se administra mavacamten:</i> Se debe reducir la dosis en un nivel o interrumpir el tratamiento si es de 2,5 mg. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p>

Medicamento concomitante	Fenotipo de metabolizadores lentos del CYP2C19*	Fenotipo de metabolizadores intermedios, normales, rápidos y ultrarrápidos del CYP2C19
Inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej., eritromicina, zumo de pomelo, verapamilo y diltiazem)	<p>Si el paciente está tomando medicación al iniciar el tratamiento con mavacamten, no es necesario ajustar la dosis inicial de 2,5 mg.</p> <p><i>Inicio o aumento de la dosis del inhibidor moderado mientras se administra mavacamten:</i></p> <p>Si los pacientes están recibiendo una dosis de 5 mg de mavacamten, su dosis se debe reducir a 2,5 mg o interrumpir el tratamiento durante 4 semanas si se está en la dosis de 2,5 mg. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p>	<p>No ajustar la dosis. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p>
Inhibidor débil del CYP2C19 (p. ej., cimetidina, citalopram, omeprazol ^a y esomeprazol)	<p>No ajustar la dosis. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente. Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica (ver sección 4.2).</p>	<p><i>Inicio o aumento de la dosis del inhibidor débil mientras se administra mavacamten:</i></p> <p>Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente. Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica (ver sección 4.2).</p>
Inhibidor débil del CYP3A4 (p. ej., cimetidina, esomeprazol, omeprazol y pantoprazol)	<p>Si el paciente está tomando medicación al iniciar el tratamiento con mavacamten, no es necesario ajustar la dosis inicial de 2,5 mg.</p> <p><i>Inicio o aumento de la dosis del inhibidor débil mientras se administra mavacamten:</i></p> <p>Si los pacientes están recibiendo una dosis de 5 mg de mavacamten, su dosis se debe reducir a 2,5 mg o interrumpir el tratamiento durante 4 semanas si se está en la dosis de 2,5 mg. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p>	<p><i>Inicio o aumento de la dosis del inhibidor débil mientras se administra mavacamten:</i></p> <p>No ajustar la dosis. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente. Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica (ver sección 4.2).</p>

Medicamento concomitante	Fenotipo de metabolizadores lentos del CYP2C19*	Fenotipo de metabolizadores intermedios, normales, rápidos y ultrarrápidos del CYP2C19
Inductores		
<p>Inductor potente del CYP2C19 e inductor potente del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, apalutamida, enzalutamida, mitotano, fenitoína, carbamazepina, efavirenz y hierba de San Juan)</p>	<p><i>Inicio o aumento de la dosis del inductor potente mientras se administra mavacamten:</i> Monitorizar el gradiente del TSVI y la FEVI 4 semanas después. Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2). La dosis máxima diaria es de 5 mg.</p> <p><i>Interrupción o disminución de la dosis del inductor potente mientras se administra mavacamten:</i> Disminuir la dosis de mavacamten de 5 mg a 2,5 mg o interrumpir el tratamiento si es de 2,5 mg. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p>	<p><i>Inicio o aumento de la dosis del inductor potente mientras se administra mavacamten:</i> Monitorizar el gradiente del TSVI y la FEVI 4 semanas después. Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p> <p><i>Interrupción o disminución de la dosis del inductor potente mientras se administra mavacamten:</i> Disminuir la dosis de mavacamten en un nivel cuando las dosis sean de 5 mg o superiores. Mantener la dosis de mavacamten a 2,5 mg. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p>
<p>Inductor moderado o débil del CYP2C19 (p. ej., letermovir, noretindrona y prednisona)</p>	<p>No ajustar la dosis. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente. Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica (ver sección 4.2).</p>	<p><i>Inicio de la dosis del inductor débil o moderado mientras se administra mavacamten:</i> Monitorizar el gradiente del TSVI y la FEVI 4 semanas después. Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p> <p><i>Interrupción del inductor débil o moderado mientras se administra mavacamten:</i> Disminuir la dosis de mavacamten en un nivel cuando las dosis sean de 5 mg o superiores. Mantener la dosis de mavacamten cuando esta sea de 2,5 mg. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente. Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica (ver sección 4.2).</p>

Medicamento concomitante	Fenotipo de metabolizadores lentos del CYP2C19*	Fenotipo de metabolizadores intermedios, normales, rápidos y ultrarrápidos del CYP2C19
Inductor moderado o débil del CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, primidona)	<p><i>Inicio o aumento de la dosis del inductor moderado o débil mientras se administra mavacamten:</i> Monitorizar el gradiente del TSVI y la FEVI 4 semanas después. Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p> <p><i>Interrupción o disminución de la dosis del inductor moderado o débil mientras se administra mavacamten:</i> Disminuir la dosis de mavacamten a 2,5 mg o interrumpir el tratamiento si es de 2,5 mg. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente (ver sección 4.2).</p>	No ajustar la dosis. Monitorizar la FEVI 4 semanas después y, posteriormente, reanudar el programa de monitorización y ajuste de dosis del paciente. Ajustar la dosis de mavacamten en función de la evaluación clínica (ver sección 4.2).

* Se incluyen los pacientes para los que aún no se ha determinado el fenotipo CYP2C19.

^a El omeprazol se considera un inhibidor débil del CYP2C19 a una dosis de 20 mg una vez al día y un inhibidor moderado del CYP2C19 a una dosis diaria total de 40 mg.

Efecto de mavacamten sobre otros medicamentos

Los datos sobre mavacamten *in vitro* sugieren una posible inducción del CYP3A4. La administración concomitante durante 17 días de mavacamten en exposiciones clínicamente relevantes en metabolizadores normales, rápidos y ultrarrápidos del CYP2C19 no disminuyó la exposición a etinilestradiol ni a noretindrona, que son los componentes de los anticonceptivos orales habituales y sustratos del CYP3A4. Asimismo, la administración concomitante durante 16 días de mavacamten en metabolizadores normales del CYP2C19, en exposiciones clínicamente relevantes, dio lugar a una disminución del 13 % en la concentración plasmática de midazolam. Este cambio no se consideró clínicamente significativo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación/Anticoncepción en mujeres

CAMZYOS está contraindicado en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen un método anticonceptivo eficaz (ver sección 4.3). Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento en mujeres con capacidad de gestación, se debe obtener una prueba de embarazo negativa y se debe informar del riesgo grave para el feto. Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con CAMZYOS y durante al menos 6 meses después de este, ya que mavacamten tarda aproximadamente 5 semividas (aproximadamente 45 días para los metabolizadores normales del CYP2C19 y 115 días para los metabolizadores lentos del CYP2C19) en eliminarse del organismo tras la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.2).

Cuando se interrumpa el tratamiento con mavacamten para la planificación de un embarazo, debe considerarse la posibilidad de que los síntomas y la obstrucción del TSVI vuelvan a la situación clínica basal (ver sección 4.4).

Embarazo

No hay datos relativos al uso de mavacamten en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se sospecha que mavacamten causa toxicidad embriofetal cuando se administra durante el embarazo. Por lo tanto, CAMZYOS está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). CAMZYOS debe interrumpirse 6 meses antes

de la planificación de un embarazo (ver sección 4.4). Si la paciente se queda embarazada, se debe discontinuar la administración de mavacamten. El médico debe informar sobre el riesgo de los efectos perjudiciales para el feto relacionados con el tratamiento y se deben realizar ecografías del embarazo.

Lactancia

Se desconoce si mavacamten/metabolitos se excretan en la leche materna. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de mavacamten/metabolitos en la leche de animales (ver sección 5.3). Debido a que no se conocen los efectos adversos de mavacamten en niños/recién nacidos lactantes, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con mavacamten.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad en humanos que reciben mavacamten. Los estudios en animales son insuficientes en lo que respecta a la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de mavacamten sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse mareos durante el uso de mavacamten. Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si experimentan mareos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con mavacamten son mareo (17 %), disnea (12 %), disfunción sistólica (5 %) y síncope (5 %).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se presentan en una tabla las reacciones adversas notificadas por los pacientes tratados con mavacamten en dos estudios de fase III. Un total de 179 pacientes recibieron una dosis diaria de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg de mavacamten. La mediana de duración del tratamiento de los pacientes que recibieron mavacamten fue de 30,1 semanas (intervalo: 1,6 a 40,3 semanas).

Las reacciones adversas incluidas en la tabla 3 se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de frecuencia y gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se define como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuente
	Síncope	Frecuente
Trastornos cardiacos	Disfunción sistólica ^a	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente

^a Definida como FEVI < 50 % con o sin síntomas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción sistólica

En estudios clínicos de fase III, el 5 % (9/179) de los pacientes del grupo de mavacamten experimentaron reducciones reversibles de la FEVI < 50 % (mediana 45 %; intervalo: 35-49 %) mientras recibían el tratamiento. En el 56 % (5/9) de estos pacientes, las reducciones se observaron sin otras manifestaciones clínicas. En todos los pacientes tratados con mavacamten, la FEVI se recuperó tras la interrupción de mavacamten y dichos pacientes completaron el tratamiento del estudio (ver sección 4.4).

Disnea

En estudios clínicos de fase III, el 12,3 % de los pacientes tratados con mavacamten notificó disnea, frente al 8,7 % de los pacientes que recibieron placebo. En el estudio EXPLORER-HCM, la mayoría (67 %) de los acontecimientos de disnea se notificó después de la discontinuación de mavacamten; con una mediana del tiempo de aparición de 2 semanas (intervalo: 0,1-4,9) después de la última dosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia en humanos de sobredosis con mavacamten es limitada. Mavacamten se ha administrado en una sola dosis de hasta 144 mg en pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH). Con esas dosis, se notificó una reacción adversa grave de reacción vasovagal, hipotensión y asistolia de 38 segundos de duración. En sujetos sanos, se han administrado dosis de hasta 25 mg durante un máximo de 25 días. En 3 de 8 participantes tratados con el nivel de dosis de 25 mg se produjo una reducción de la FEVI del 20 % o más. La disfunción sistólica es el resultado más probable tras una sobredosis de mavacamten. Si está justificado, el tratamiento de la sobredosis con mavacamten consiste en la interrupción del tratamiento con mavacamten, así como en la adopción de medidas de asistencia médica para mantener el estado hemodinámico (por ejemplo, el inicio del apoyo inotrópico con agentes adrenérgicos), incluidos la monitorización exhaustiva de las constantes vitales y de la FEVI, y el manejo del estado clínico del paciente.

En sujetos sanos que ayunaron durante la noche, la administración de carbón activado 2 horas ($t_{m\acute{a}x}$ aproximado) después de ingerir una dosis de 15 mg de mavacamten redujo la absorción según lo indicado por el AUC_{0-72} en un 20 %. La administración de carbón activado 6 horas después de la dosis de mavacamten no tuvo efecto sobre la absorción. Por lo tanto, se recomienda considerar la administración temprana (antes de alcanzar el $t_{m\acute{a}x}$ o lo antes posible después de alcanzarlo) de carbón activado en el tratamiento de la sobredosis o ingesta accidental de mavacamten. En estado posprandial, el carbón activado puede seguir siendo eficaz más de 2 horas después de administrar la dosis de mavacamten a causa del retraso del $t_{m\acute{a}x}$ (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardiaca, otros preparados cardiacos, código ATC: C01EB24

Mecanismo de acción

Mavacamten es un inhibidor selectivo, alostérico y reversible de la miosina cardiaca. Mavacamten modula el número de cabezas de miosina que pueden entrar en estados generadores de fuerza,

reduciendo así (o, en los casos de MCH, normalizando) la probabilidad de formación de puentes cruzados sistólicos productores de fuerza y diastólicos residuales. Mavacamten también desplaza la población general de miosinas hacia un estado superrelajado que ahorra energía, pero que permite el reclutamiento. La formación excesiva de puentes cruzados y la desregulación del estado superrelajado de la miosina son características mecánicas de la MCH, que pueden dar lugar a hipercontractilidad, relajación deficiente, consumo excesivo de energía y tensión en la pared del miocardio. En pacientes con MCH, la inhibición de la miosina cardíaca con mavacamten normaliza la contractilidad, reduce la obstrucción dinámica del TSVI y mejora las presiones de llenado cardíaco.

Efectos farmacodinámicos

FEVI

En el estudio EXPLORER-HCM, la media (DE) de la FEVI en reposo era del 74 % (6) al inicio del estudio en ambos grupos de tratamiento; las reducciones en el cambio absoluto medio desde el inicio del estudio en la FEVI fueron del -4 % (IC del 95 %: -5,3, -2,5) en el grupo de mavacamten y del 0 % (IC del 95 %: -1,2, 1,0) en el grupo de placebo durante el periodo de tratamiento de 30 semanas. En la semana 38, tras una interrupción de 8 semanas de la administración de mavacamten, la media de la FEVI fue similar a la inicial en ambos grupos de tratamiento.

Obstrucción del TSVI

En el estudio EXPLORER-HCM, los pacientes lograron reducciones en el gradiente medio del TSVI en reposo y provocado (maniobra de Valsalva) en la semana 4, que se mantuvieron durante las 30 semanas de duración del estudio. En la semana 30, el cambio medio con respecto al inicio en los gradientes del TSVI en reposo y con la maniobra de Valsalva fue de -39 mmHg (IC del 95 %: -44,0, -33,2) y -49 mmHg (IC del 95 %: -55,4, -43,0), respectivamente, para el grupo de mavacamten y de -6 mmHg (IC del 95 %: -10,5, -0,5) y -12 mmHg (IC del 95 %: -17,6, -6,6), respectivamente, para el grupo de placebo. En la semana 38, después de 8 semanas de lavado de mavacamten, la media de la FEVI y los gradientes del TSVI fueron similares a los del inicio en ambos grupos.

Electrofisiología cardíaca

En la MCH, el intervalo QT se puede prolongar de forma intrínseca a la enfermedad, a la estimulación ventricular o a los medicamentos con potencial de prolongar el intervalo QT que se utilizan habitualmente en la población con MCH. Un análisis de exposición-respuesta en todos los estudios clínicos en pacientes con MCH ha mostrado un acortamiento del intervalo QTcF dependiente de la concentración con mavacamten. El cambio medio frente a placebo corregido respecto al valor basal en pacientes con MCHO fue de -8,7 ms (límite superior e inferior del IC del 90 %: -6,7 ms y -10,8 ms, respectivamente) con una $C_{m\acute{a}x}$ mediana en estado estacionario de 452 ng/ml. Los pacientes con intervalos QTcF basales más prolongados tendían a mostrar el mayor acortamiento.

En consonancia con los hallazgos preclínicos en corazones normales, en un estudio clínico realizado con sujetos sanos la exposición sostenida a mavacamten a niveles superiores a los terapéuticos, que condujo a una marcada depresión de la función sistólica, se asoció con una prolongación del intervalo QTc (< 20 ms). No se han observado cambios agudos en el intervalo QTc a exposiciones comparables (o superiores) tras dosis únicas. Los hallazgos en corazones sanos se atribuyen a una respuesta adaptativa a los cambios mecánicos/funcionales cardíacos (marcada depresión mecánica del VI) que se producen en respuesta a la inhibición de la miosina en corazones con fisiología y contractilidad del VI normales.

Eficacia clínica y seguridad

EXPLORER-HCM

La eficacia de mavacamten se evaluó en un estudio en fase III, internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos, en el que se reclutó a 251 pacientes adultos con MCHO en clase funcional II y III según la NYHA, FEVI \geq 55 % y gradiente máximo del TSVI \geq 50 mmHg en reposo o con provocación en el momento del diagnóstico y un gradiente del TSVI con la maniobra de Valsalva \geq 30 mmHg en el momento de la aleatorización. La mayoría de los pacientes recibían tratamiento de base para la MCH: el 96 % en el grupo de mavacamten

(betabloqueantes el 76 %, antagonistas de los canales de calcio el 20 %) y el 87 % en el grupo de placebo (betabloqueantes el 74 %, antagonistas de los canales de calcio el 13 %).

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir una dosis inicial de 5 mg de mavacamten (123 pacientes) o el placebo correspondiente (128 pacientes) una vez al día durante 30 semanas. La dosis se ajustó periódicamente para optimizar la respuesta de los pacientes (disminución del gradiente del TSVI con la maniobra de Valsalva) y mantener una FEVI \geq 50 %; se determinó también en base a las concentraciones plasmáticas de mavacamten. Dentro del intervalo de dosis de 2,5 mg a 15 mg, 60 pacientes recibieron 5 mg y 40 pacientes recibieron 10 mg. Durante el estudio, 3 de los 7 pacientes en tratamiento con mavacamten tenían una FEVI $<$ 50 % antes de la visita de la semana 30 e interrumpieron temporalmente su dosis; 2 pacientes reanudaron el tratamiento con la misma dosis y a 1 paciente se le redujo la dosis de 10 mg a 5 mg.

La asignación del tratamiento se estratificó según los valores al inicio del estudio de la clase de la NYHA (II o III), el tratamiento actual con betabloqueantes (sí o no) y el tipo de ergómetro (cinta de correr o bicicleta estática) utilizado para la evaluación del consumo máximo de oxígeno (pVO_2). Se excluyó a los pacientes con tratamiento de base combinado con betabloqueantes y antagonistas de los canales de calcio, o con disopiramida o ranolazina. También se excluyó a los pacientes con enfermedad infiltrativa o de depósito conocidas capaces de causar hipertrofia cardíaca que pudiera parecerse o imitar a la MCHO, tales como la enfermedad de Fabry, la amiloidosis o el síndrome de Noonan con hipertrofia del VI.

Las características demográficas y nosológicas basales estaban equilibradas entre los grupos de mavacamten y de placebo. La media de edad era de 59 años, el 54 % (mavacamten) frente al 65 % (placebo) eran varones, el índice de masa corporal (IMC) medio era de 30 kg/m², la frecuencia cardíaca media era de 63 lpm, la presión arterial media era de 128/76 mmHg y el 90 % eran caucásicos. Al inicio, aproximadamente el 73 % de los sujetos aleatorizados pertenecía a la clase II de la NYHA y el 27 % a la clase III. La media de la FEVI era del 74 %, y la media del TSVI con la maniobra de Valsalva era de 73 mmHg. El 8 % se habían sometido previamente a una terapia de reducción septal, el 75 % estaba en tratamiento con betabloqueantes, el 17 % estaba en tratamiento con antagonistas de los canales de calcio, el 14 % tenía antecedentes de fibrilación auricular y el 23 % tenía un desfibrilador automático implantable (23 %). En EXPLORER-HCM había 85 pacientes de 65 años o más, de los que 45 recibieron una dosis de mavacamten.

La variable principal incluía un cambio en la semana 30 en la capacidad de ejercicio medida por la pVO_2 y los síntomas medidos según la clasificación funcional de la NYHA, definidos como una mejora de la pVO_2 en \geq 1,5 ml/kg/min y una mejora en la clase de la NYHA en al menos 1 grado o en una mejora de la pVO_2 en \geq 3,0 ml/kg/min y sin empeoramiento en la clase de la NYHA.

Una mayor proporción de pacientes tratados con mavacamten cumplió las variables principales y secundarias en la semana 30 en comparación con el placebo (ver la tabla 4).

Tabla 4: Análisis de la variable principal compuesta y secundarias del estudio EXPLORER-HCM

	mavacamten N = 123	Placebo N = 128
Pacientes que alcanzaron la variable principal en la semana 30, n (%)	45 (37 %)	22 (17 %)
Diferencia de tratamiento* (IC del 95 %)	19,4 (8,67; 30,13)	
Valor de <i>p</i>	0,0005	

	mavacamten N = 123	Placebo N = 128
Cambio desde el inicio a la semana 30 en el gradiente máximo del TSVI después del ejercicio, mmHg	N = 123	N = 128
Media (DE)	-47 (40)	-10 (30)
Diferencia de tratamiento* (IC del 95 %)	-35 (-43; -28)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	
Cambio desde el inicio hasta la semana 30 en la pVO₂, ml/kg/min	N = 123	N = 128
Media (DE)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Diferencia de tratamiento* (IC del 95 %)	1,4 (0,6; 2)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0006	
Pacientes con mejora de la clase de la NYHA ≥ 1 en la semana 30	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65 %)	40 (31 %)
Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)	34 (22; 45)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	
Cambio desde el inicio hasta la semana 30 en el KCCQ-23 CSS†	N = 92	N = 88
Media (DE)	14 (14)	4 (14)
Diferencia de tratamiento* (IC del 95 %)	9 (5; 13)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	
Inicio	N = 99	N = 97
Media (DE)	71 (16)	71 (19)
Cambio desde el inicio hasta la semana 30 en la puntuación del HCMSQ, dominio SoB‡	N = 85	N = 86
Media (DE)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Diferencia de tratamiento* (IC del 95 %)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	
Inicio	N = 108	N = 109
Media (DE)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Diferencia media de mínimos cuadrados

† KCCQ-23 CSS = Puntuación del resumen clínico (CSS) del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 (Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City-23). La KCCQ-23 CSS deriva de la puntuación total de los síntomas (TSS) y de la puntuación de las limitaciones físicas (PL) del KCCQ-23. La CSS va de 0 a 100, y las puntuaciones más altas representan un mejor estado de salud. En la semana 6 se observó por primera vez un efecto significativo del tratamiento en la KCCQ-23 CSS a favor de mavacamten, y se mantuvo de forma consistente hasta la semana 30.

‡ HCMSQ SoB = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath (Cuestionario de síntomas de miocardiopatía hipertrófica, dominio dificultad para respirar). La puntuación del HCMSQ, dominio SoB, mide la frecuencia y la gravedad de la dificultad para respirar. La puntuación del HCMSQ, dominio SoB, oscila entre 0 y 18, y las puntuaciones más bajas representan menos dificultad para respirar. En la semana 4 se observó por primera vez un efecto significativo del tratamiento en el HCMSQ a favor de mavacamten, y se mantuvo de forma consistente hasta la semana 30.

Se examinaron una serie de características demográficas, características nosológicas basales y medicamentos concomitantes al inicio del tratamiento para ver su influencia en los resultados. Los resultados del análisis principal favorecieron sistemáticamente a mavacamten en todos los subgrupos analizados.

VALOR-HCM

La eficacia de mavacamten se evaluó en un ensayo clínico en fase III de 16 semanas, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego en el que participaron 112 pacientes con MCHO sintomática que eran aptos para terapias de reducción septal (TRS). En el estudio se incluyó a pacientes con MCHO sintomática grave y resistente al tratamiento farmacológico, y que pertenecían a la clase III/IV o la

clase II de la NYHA con síncope de esfuerzo o pre-síncope. Los pacientes debían tener un gradiente máximo del TSVI ≥ 50 mmHg en reposo o con provocación y una FEVI ≥ 60 %. Los pacientes debían haber sido propuestos para TRS o se debía haber sopesado esta opción en los últimos 12 meses, y haber considerado activamente la posibilidad de programar el procedimiento.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir tratamiento con mavacamten o placebo una vez al día. La dosis se ajustó periódicamente dentro del intervalo de dosis de 2,5 mg a 15 mg para optimizar la respuesta del paciente.

Las características demográficas y nosológicas basales estaban equilibradas entre los grupos de mavacamten y de placebo. La media de edad era de 60,3 años, el 51 % eran varones, el IMC medio era de 31 kg/m², la frecuencia cardíaca media era de 64 lpm, la presión arterial media era de 131/74 mmHg y el 89 % eran caucásicos. Al inicio, aproximadamente el 7 % de los sujetos aleatorizados pertenecía a la clase II de la NYHA y el 92 % a la clase III. El 46 % estaba recibiendo betabloqueantes en monoterapia, el 15 % estaba en tratamiento con antagonistas del calcio en monoterapia, el 33 % recibía una combinación de betabloqueantes y antagonistas del calcio, y el 20 % tomaba disopiramida sola o en combinación con otro tratamiento. En VALOR-HCM había 45 pacientes de 65 años o más, de los que 24 recibieron una dosis de mavacamten.

Se demostró que mavacamten fue superior a placebo en la variable principal compuesta en la semana 16 (ver la tabla 5). La variable principal estaba compuesta de

- pacientes que decidían someterse a TRS en la semana 16 o antes o
- pacientes que permanecían siendo elegibles para TRS (gradiente máximo del TSVI ≥ 50 mmHg y clase III-IV de la NYHA o clase II con síncope de esfuerzo o pre-síncope) en la semana 16.

Se evaluaron los efectos del tratamiento con mavacamten en la obstrucción del TSVI, la capacidad funcional, el estado de salud y los biomarcadores cardíacos mediante los cambios desde el inicio hasta la semana 16 en el gradiente del TSVI después del ejercicio, la proporción de pacientes con mejora en la clase de la NYHA, la KCCQ-23 CSS, el NT-proBNP y la troponina cardíaca I. En el estudio VALOR-HCM, las pruebas jerárquicas de las variables de eficacia secundaria demostraron una mejora significativa en el grupo de mavacamten en comparación con el grupo de placebo (ver tabla 5).

Tabla 5: Análisis de la variable principal compuesta y secundarias del estudio VALOR-HCM

	Mavacamten N = 56	Placebo N = 56
Pacientes que alcanzaron la variable principal compuesta en la semana 16, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)	58,9 (44,0; 73,9)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	
Decisión del paciente de proceder con TRS	2 (3,6)	2 (3,6)
Aptitud para TRS según los criterios de referencia	8 (14,3)	39 (69,6)
Estado para TRS no evaluable (atribuido a las variables principales)	0 (0,0)	2 (3,6)
Cambio desde el inicio a la semana 16 en el gradiente máximo del TSVI después del ejercicio, (mmHg)	N = 55	N = 53
Media (DE)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Diferencia de tratamiento* (IC del 95 %)	-37,2 (-48,1; -26,2)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	
Pacientes con mejora de la clase de la NYHA ≥ 1 en la semana 16	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)
Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)	41,1 (24,5 %; 57,7 %)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	

	Mavacamten N = 56	Placebo N = 56
Cambio desde el inicio hasta la semana 16 en la KCCQ-23 CSS[†]	N = 55	N = 53
Media (DE)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Diferencia de tratamiento* (IC del 95 %)	9,5 (4,9; 14,0)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	
Inicio	N = 56	N = 56
Media (DE)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Cambio desde el inicio hasta la semana 16 en el NT-proBNP	N = 55	N = 53
Relación de la media geométrica en ng/l	0,35	1,13
Relación de la media geométrica de mavacamten/placebo (IC del 95 %)	0,33 (0,27; 0,42)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	
Cambio desde el inicio hasta la semana 16 en la troponina cardiaca I	N = 55	N = 53
Relación de la media geométrica en ng/l	0,50	1,03
Relación de la media geométrica de mavacamten/placebo (IC del 95 %)	0,53 (0,41; 0,70)	
Valor de <i>p</i>	< 0,0001	

* Diferencia media de mínimos cuadrados.

[†] KCCQ-23 CSS = Puntuación del resumen clínico (CSS) del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 (Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City-23). La KCCQ-23 CSS deriva de la puntuación total de los síntomas (TSS) y de la puntuación de las limitaciones físicas (PL) del KCCQ-23. La CSS va de 0 a 100, y las puntuaciones más altas representan un mejor estado de salud.

En el estudio VALOR-HCM, en la variable secundaria del NT-proBNP, en la semana 16 (ver Tabla 5) se demostró una reducción sostenida con respecto al valor inicial tras el tratamiento con mavacamten en comparación con el placebo que fue similar a la observada en la semana 30 del estudio EXPLORER-HCM.

En el análisis exploratorio del índice de la masa ventricular izquierda (MVII) y el índice del volumen auricular izquierdo (VAII) se observaron reducciones en los pacientes que recibieron mavacamten en comparación con aquellos que recibieron placebo en EXPLORER-HCM y en VALOR-HCM.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con CAMZYOS en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la MCHO (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Mavacamten se absorbe fácilmente, con una mediana de $t_{m\acute{a}x}$ de 1 hora (intervalo: de 0,5 a 3 horas) tras la administración oral, con una biodisponibilidad oral estimada de aproximadamente el 85 % dentro del intervalo de dosis clínicas. El aumento de la exposición a mavacamten es generalmente proporcional a la dosis, tras la administración de dosis diarias de mavacamten (de 2 mg a 48 mg).

Tras una dosis única de 15 mg de mavacamten, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} son un 47 % y un 241 % más altos, respectivamente, en los metabolizadores lentos del CYP2C19 en comparación con los metabolizadores normales. La semivida media se prolonga en los metabolizadores lentos del CYP2C19 en comparación con los metabolizadores normales (23 días frente a de 6 a 9 días, respectivamente).

La variabilidad farmacocinética entre sujetos es moderada, con un coeficiente de variación de la exposición de aproximadamente el 30-50 % para la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC.

Una comida rica en grasas y en calorías retrasó la absorción, lo que dio lugar a una mediana de $t_{m\acute{a}x}$ de 4 horas (intervalo: de 0,5 a 8 horas) en estado posprandial en comparación con 1 hora en ayunas. La administración con las comidas produjo una disminución del 12 % en el AUC_{0-inf} ; sin embargo, esta disminución no se considera clínicamente significativa. Mavacamten se puede administrar con o sin las comidas.

Dado que la dosis de mavacamten se ajusta en función de la respuesta clínica (ver sección 4.2), las exposiciones simuladas en estado estacionario se resumen utilizando dosis individualizadas por fenotipo (ver tabla 6).

Tabla 6: Concentración simulada en estado estacionario por dosis y fenotipo CYP2C19 en pacientes con la dosis ajustada al efecto en función del TSVI con Valsalva y la FEVI

Dosis	Mediana de la concentración (ng/ml)				
	Metabolizadores lentos	Metabolizadores intermedios	Metabolizadores normales	Metabolizadores rápidos	Metabolizadores ultrarrápidos
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

Distribución

La unión de mavacamten a las proteínas plasmáticas es del 97-98 % en los estudios clínicos. La relación de la concentración sangre:plasma es de 0,79. El volumen aparente de distribución (V_d/F) variaba entre 114 y 206 l. No se han realizado estudios específicos para evaluar la distribución de mavacamten en humanos; sin embargo, los datos son indicativos de un alto volumen de distribución.

En base a los datos de 10 sujetos varones a los que se les administró una dosis durante un máximo de 28 días, se consideró que la cantidad de mavacamten distribuida en el semen era baja.

Biotransformación

Mavacamten se metaboliza ampliamente, sobre todo a través del CYP2C19 (74 %), del CYP3A4 (18 %) y del CYP2C9 (7,6 %) en función del fenotipo de reacción *in vitro*. Se espera que el metabolismo se lleve a cabo por las tres vías y, principalmente, a través del CYP2C19 en metabolizadores intermedios, normales, rápidos y ultrarrápidos del CYP2C19. Se han detectado tres metabolitos en el plasma humano. La exposición del metabolito más abundante, MYK-1078, en el plasma humano fue inferior al 4 % de la exposición de mavacamten, y los otros dos metabolitos tuvieron exposiciones inferiores al 3 % de la exposición de mavacamten, lo que indica que estos tendrían un impacto mínimo o nulo en la actividad global de mavacamten. En los metabolizadores lentos del CYP2C19, mavacamten se metaboliza principalmente mediante el CYP3A4. No se dispone de datos sobre el perfil de metabolitos en los metabolizadores lentos del CYP2C19.

Efecto de mavacamten en otras enzimas del CYP

Según los datos preclínicos, para una dosis de hasta 5 mg en metabolizadores lentos del CYP2C19 y para una dosis de hasta 15 mg en metabolizadores intermedios a ultrarrápidos del CYP2C19, mavacamten no es un inhibidor de CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 ni 3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto de mavacamten sobre los transportadores

Los datos *in vitro* indican que mavacamten no es un inhibidor de los principales transportadores de flujo de salida (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 o MATE2-K) ni de los principales transportadores de captación (polipéptidos transportadores de aniones orgánicos [OATP], transportadores de cationes orgánicos [OCT] o transportadores de aniones orgánicos [OAT]) a concentraciones terapéuticas para una dosis de hasta 5 mg en metabolizadores lentos del CYP2C19 y para una dosis de hasta 15 mg en metabolizadores intermedios a ultrarrápidos del CYP2C19.

Eliminación

Mavacamten se elimina del plasma principalmente por metabolismo a través de las enzimas del citocromo P450. La semivida terminal es de 6 a 9 días en los metabolizadores normales del CYP2C19 y 23 días para los metabolizadores lentos del CYP2C19.

Se estima que la semivida es de 6 días para los metabolizadores ultrarrápidos del CYP2C19, 8 días para los metabolizadores rápidos del CYP2C19 y 10 días para los metabolizadores intermedios del CYP2C19.

La acumulación del fármaco se produce con una proporción de acumulación de aproximadamente 2 veces para la $C_{\text{máx}}$ y de aproximadamente 7 veces para el AUC en los metabolizadores normales del CYP2C19. La acumulación depende del estado metabólico para CYP2C19, observándose la acumulación más grande en los metabolizadores lentos del CYP2C19. En estado estacionario, la relación de concentración plasmática máxima a mínima con una dosis diaria es de aproximadamente 1,5.

Tras una dosis única de 25 mg de mavacamten marcado con ^{14}C en metabolizadores normales del CYP2C19, el 7 % y el 85 % de la radiactividad total se recuperó en las heces y en la orina, respectivamente, en metabolizadores normales del CYP2C19. El principio activo intacto representó aproximadamente el 1 % y el 3 % de la dosis administrada en las heces y en la orina, respectivamente.

Fenotipo CYP2C19

El CYP2C19 polimórfico es la enzima principal implicada en el metabolismo de mavacamten. Un individuo portador de dos alelos funcionales normales es un metabolizador normal del CYP2C19 (p. ej., $*1/*1$). Un individuo portador de dos alelos no funcionales es un metabolizador lento del CYP2C19 (p. ej., $*2/*2$, $*2/*3$, $*3/*3$).

La incidencia del fenotipo de metabolizadores lentos del CYP2C19 varía desde aproximadamente el 2 % en la población caucásica y el 18 % en la población asiática.

Linealidad/No linealidad

La exposición a mavacamten aumentó aproximadamente de forma proporcional entre la dosis de 2 mg y 48 mg y se espera que dé lugar a un aumento de la exposición proporcional a la dosis en todo el rango terapéutico de 2,5 mg a 5 mg en metabolizadores lentos del CYP2C19 y de 2,5 mg a 15 mg en metabolizadores intermedios a ultrarrápidos del CYP2C19.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la FC de mavacamten utilizando modelos de FC poblacional basados en la edad, el sexo, la raza o el origen étnico.

Disfunción hepática

Se realizó un estudio de FC de dosis única en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh), así como en un grupo de control con función hepática normal. La exposición a mavacamten (AUC) se multiplicó por 3,2 y por 1,8 en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal. La función hepática no tuvo efecto sobre la $C_{\text{máx}}$, lo que es coherente con la ausencia de cambios en la tasa de absorción y/o en el volumen de distribución. La cantidad de mavacamten que se excretó en la orina en los 3 grupos estudiados fue del 3 %. No se ha realizado ningún estudio de FC específico en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Disfunción renal

Aproximadamente el 3 % de una dosis de mavacamten se excreta en la orina como el principio activo original. Un análisis de FC poblacional, que comprendía una TFGe de hasta 29,5 ml/min/1,73 m², no

demonstró ninguna correlación entre la función renal y la exposición. No se ha realizado ningún estudio de FC específico en pacientes con disfunción renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los hallazgos toxicológicos estaban generalmente relacionados con reducciones adversas de la función cardíaca, en consonancia con una farmacología primaria exagerada en animales sanos. Estos efectos se produjeron a exposiciones clínicamente relevantes.

Toxicidad para la reproducción y la fertilidad

En los estudios de toxicidad reproductiva, no se obtuvieron pruebas de que mavacamten afectara al apareamiento y la fertilidad de ratas macho o hembra, ni a la viabilidad y fertilidad de las crías de hembras a las que se administró mavacamten, a ninguna de las dosis probadas. Sin embargo, las exposiciones plasmáticas (AUC) de mavacamten con las dosis más altas probadas fueron inferiores a las de seres humanos con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH).

Desarrollo embriofetal y posnatal

Mavacamten afectó negativamente al desarrollo embriofetal en ratas y conejos. Cuando se administró mavacamten por vía oral a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis, se observó una disminución del peso corporal medio del feto, mayor pérdida tras la implantación y malformaciones fetales (viscerales y esqueléticas) en exposiciones clínicamente relevantes. Las malformaciones viscerales incluyeron malformaciones cardíacas en los fetos (entre ellas, un caso de *situs inversus*), mientras que las malformaciones esqueléticas se manifestaron sobre todo como un aumento de la incidencia de vértebras fusionadas.

Cuando se administró mavacamten por vía oral a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis, se observaron malformaciones viscerales y esqueléticas, que consistían en malformaciones de los grandes vasos (dilatación del tronco pulmonar y/o del arco aórtico), paladar hendido y mayor incidencia de vértebras fusionadas. Los niveles de exposición plasmática (AUC) de las madres tras un nivel de dosis sin efecto para el desarrollo embriofetal en ambas especies fueron inferiores a los de humanos con la DMRH.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, la administración de mavacamten a ratas preñadas desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia/posparto no produjo efectos adversos en las madres ni en las crías expuestas diariamente desde antes del nacimiento (en el útero) y durante la lactancia. La exposición materna fue inferior a la DMRH. No se dispone de información relativa a la excreción de mavacamten en la leche de animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Sílice coloidal hidratada
Manitol (E421)
Hipromelosa (E464)
Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Todas las concentraciones

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

CAMZYOS 2,5 mg cápsulas duras

Óxido de hierro negro (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

CAMZYOS 5 mg cápsulas duras

Óxido de hierro amarillo (E172)

CAMZYOS 10 mg cápsulas duras

Óxido de hierro rojo (E172)

CAMZYOS 15 mg cápsulas duras

Óxido de hierro negro (E172)

Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E172)

Goma laca (E904)

Propilenglicol (E1520)

Solución de amoníaco concentrada (E527)

Hidróxido de potasio (E525)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blistér de cloruro de polivinilo (PVC)/policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/aluminio que contiene 14 cápsulas duras.

Envase de 14, 28 o 98 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1716/001-012

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 de junio de 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la comercialización de CAMZYOS en cada Estado miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El programa educativo tiene como objetivo formar a los Profesionales Sanitarios (PS) y a los pacientes sobre los riesgos importantes asociados a CAMZYOS.

El TAC se asegurará de que, en cada Estado miembro en el que se comercialice CAMZYOS, todos los PS que prescriban CAMZYOS tengan acceso/se les proporcione el paquete informativo para el profesional sanitario:

- Información sobre dónde encontrar la última Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto
- Lista de comprobación para el PS
- Guía para el paciente
- Tarjeta de información para el paciente

La lista de comprobación para el PS debe contener los siguientes mensajes:

Antes de iniciar el tratamiento

Para pacientes con capacidad de gestación

- Confirmar una prueba de embarazo negativa.
- Sensibilizar sobre el riesgo de toxicidad embriofetal asociado a CAMZYOS.
- Informar de la necesidad de evitar un embarazo y la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con CAMZYOS y durante 6 meses después de discontinuar el tratamiento.
- Indicar a las pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con usted o con cualquier otro miembro del equipo sanitario si se quedan embarazadas o sospechan que podrían estar embarazadas.

Para todos los pacientes

- Realizar una evaluación ecocardiográfica y confirmar que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del paciente es $\geq 55\%$ antes de iniciar el tratamiento.
- Se debe genotipar el fenotipo CYP2C19 de los pacientes para determinar la dosis adecuada de CAMZYOS.
- Evaluar la posibilidad de que se produzcan potenciales interacciones con CAMZYOS y con cualquier medicamento (incluidos los medicamentos con y sin receta), los suplementos de hierbas y el zumo de pomelo. En la Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto se incluyen instrucciones detalladas sobre las modificaciones/contraindicaciones de dosis con los medicamentos concomitantes, en función del fenotipo CYP2C19 de los pacientes (tabla 1 y tabla 2 de la sección 4).
- Informar al paciente sobre el riesgo de insuficiencia cardiaca asociado a CAMZYOS y de que debe consultar al médico o solicitar atención médica inmediatamente si experimenta empeoramiento, persistencia o aparición de dificultad para respirar, dolor en el pecho, fatiga, palpitaciones o hinchazón de las piernas.
- Aconsejar al paciente sobre el riesgo de posibles interacciones con CAMZYOS y no empezar a tomar o dejar de tomar ningún medicamento ni cambiar la dosis de cualquier medicamento que ya esté tomando sin hablar con usted primero.
- Entregar al paciente la guía para el paciente y resaltar la disponibilidad de la tarjeta de información para el paciente dentro de la guía.

Durante el tratamiento en cada visita clínica (tal y como se describe en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto)

Para pacientes con capacidad de gestación

- Recordar a las pacientes el riesgo de toxicidad embriofetal asociado a CAMZYOS.
- Informar de la necesidad de evitar un embarazo y la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 6 meses tras discontinuar el tratamiento.
- Comprobar periódicamente la posibilidad de embarazo durante el tratamiento.
- Indicar a las pacientes que se pongan en contacto con usted o cualquier otro miembro del equipo sanitario inmediatamente si se quedan embarazadas o sospechan que podrían estar embarazadas.

Para todos los pacientes

- Confirmar que la FEVI es $\geq 50\%$ mediante una evaluación ecocardiográfica. Si en alguna visita la FEVI es $< 50\%$, se debe interrumpir el tratamiento durante al menos 4 semanas y hasta que la FEVI sea $\geq 50\%$.
- Comprobar el gradiente del TSVI con la maniobra de Valsalva y ajustar la dosis según las indicaciones de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2;

- Evaluar al paciente en busca de signos, síntomas y hallazgos clínicos de insuficiencia cardiaca según las instrucciones proporcionadas en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, secciones 4.2 y 4.4.
- Evaluar si existen enfermedades intercurrentes como una infección o arritmia (incluidas la fibrilación auricular u otra taquiarritmia no controlada).
- Evaluar si existen interacciones con CAMZYOS y cualquier medicamento (incluidos medicamentos con o sin receta, suplementos de hierbas y zumo de pomelo) si el paciente ha iniciado recientemente el tratamiento con un medicamento, ha cambiado su dosis o pretende tomarlo en un futuro. En la Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto se incluyen instrucciones detalladas sobre las modificaciones/contraindicaciones de dosis con los medicamentos concomitantes, en función del fenotipo CYP2C19 de los pacientes (tabla 1 y tabla 2 de la sección 4).
- Recordar al paciente los riesgos asociados a CAMZYOS y que debe consultar al médico o solicitar atención médica inmediatamente si experimenta empeoramiento, persistencia o aparición de dificultad para respirar, dolor en el pecho, fatiga, palpitaciones o hinchazón de las piernas.
- Aconsejar al paciente sobre el riesgo de posibles interacciones con CAMZYOS.
- Aconsejar al paciente sobre qué debe hacer en caso de sobredosis y omisión o retraso en la administración de la dosis.
- Entregar al paciente la guía y la tarjeta del paciente si es necesario.

Después del tratamiento

Para pacientes con capacidad de gestación

- Aconsejar a las pacientes sobre la necesidad de evitar embarazos y la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz durante 6 meses después de discontinuar CAMZYOS.

La tarjeta de información para el paciente debe contener los siguientes mensajes clave:

- Instrucciones para el paciente: Lleve siempre consigo esta tarjeta. Informe a los profesionales sanitarios que le atiendan de que está tomando CAMZYOS.
- CAMZYOS está indicado para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva sintomática. Consulte la guía del paciente y el prospecto para obtener más información o póngase en contacto con <introducir contacto local de BMS>.

Información de seguridad para pacientes con capacidad de quedarse embarazadas (ha de aparecer primero en la tarjeta):

- CAMZYOS puede dañar al feto si se utiliza durante el embarazo.
- No debe tomar CAMZYOS si está embarazada o puede quedarse embarazada y no utiliza un método anticonceptivo eficaz.
- Si es una mujer que puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y los 6 meses posteriores a la última dosis.
- Hable con su médico si está pensando en quedarse embarazada.
- Si sospecha que está embarazada o podría estar embarazada, debe informar a su médico inmediatamente.

Información de seguridad para todos los pacientes:

- Informe a su médico o solicite atención médica inmediatamente si experimenta empeoramiento o aparición de síntomas de insuficiencia cardiaca, incluidos dificultad para respirar, dolor en el pecho, fatiga, corazón acelerado (palpitaciones) o hinchazón de las piernas.
- Informe a su médico de cualquier enfermedad nueva o existente.
- Informe a su médico o farmacéutico acerca de su tratamiento con CAMZYOS antes de empezar a tomar un nuevo medicamento (incluidos medicamentos con y sin receta) o suplementos de hierbas, ya que algunos de ellos pueden aumentar la cantidad de CAMZYOS en su organismo y causar con más probabilidad efectos adversos (algunos de los cuales pueden ser graves). No deje de tomar ni cambie la dosis de los medicamentos o suplementos de hierbas que ya está tomando sin hablar primero con su médico o farmacéutico, ya que otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de CAMZYOS.

Rellene esta sección o pida al médico que le haya recetado CAMZYOS que lo haga.

Nombre del paciente:

Nombre del médico:

Número de teléfono en horario de consulta:

Número de teléfono fuera del horario de consulta:

Nombre del hospital (si corresponde):

La guía para el paciente debe contener los siguientes mensajes clave:

Los mensajes de riesgo sobre toxicidad embriofetal aparecen en primer lugar como una página separable:

Si es una mujer que puede quedarse embarazada, revise la información que aparece a continuación antes de empezar el tratamiento con CAMZYOS y guarde esta página por si necesita consultarla más adelante.

- CAMZYOS no debe tomarse si está embarazada o si puede quedarse embarazada y no está utilizando un método anticonceptivo eficaz (control de natalidad), ya que CAMZYOS puede provocar daños al feto.
- Si es una mujer que puede quedarse embarazada, necesitará una prueba de embarazo negativa confirmada antes de empezar a tomar CAMZYOS.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de CAMZYOS. Hable con su médico acerca de qué métodos anticonceptivos son más adecuados para usted.
- Hable con su médico si está considerando quedarse embarazada.
- Si sospecha que podría estar embarazada o se queda embarazada mientras recibe CAMZYOS, informe a su médico o farmacéutico inmediatamente. Su médico le informará sobre sus opciones de tratamiento.

En las páginas siguientes:

- Lleve siempre consigo la tarjeta para el paciente e informe a los profesionales sanitarios que le atiendan de que está tomando CAMZYOS.
- Descripción breve de las ecocardiografías y de por qué son importantes.
- CAMZYOS e insuficiencia cardiaca
 - La insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica es una enfermedad grave y, en ocasiones, mortal.
 - Informe a su médico o solicite atención médica inmediatamente si experimenta aparición o empeoramiento de síntomas de insuficiencia cardiaca, incluidos dificultad para respirar, dolor en el pecho, fatiga, corazón acelerado (palpitaciones) o hinchazón de las piernas.
 - Informe a su médico de cualquier enfermedad nueva que se le diagnostique y de sus enfermedades existentes antes y durante el tratamiento con CAMZYOS.
- CAMZYOS e interacciones
 - Algunos medicamentos, incluidos medicamentos disponibles sin receta y algunos suplementos de hierbas, pueden afectar a la cantidad de CAMZYOS en su organismo y causar, con más probabilidad, efectos adversos (algunos de los cuales pueden ser graves).
 - Informe a su médico o farmacéutico de los medicamentos con y sin receta y los suplementos de hierbas que toma, incluso aunque no los tome a diario.
 - No empiece a tomar, deje de tomar ni cambie la dosis de ningún medicamento o suplemento de hierbas que esté utilizando sin hablar primero con su médico o farmacéutico.
 - En la Tabla 1 se muestran algunos ejemplos de productos que pueden afectar a los niveles de CAMZYOS en su organismo. Tenga en cuenta que estos ejemplos son orientativos y no se consideran una lista completa de todos los medicamentos que podrían incluirse en esta categoría. No se recomienda el uso intermitente de productos que puedan afectar a los niveles de CAMZYOS en su organismo, entre los que se incluyen medicamentos con y sin receta, suplementos de hierbas y el zumo de pomelo.

Productos incluidos en la Tabla 1 "Ejemplos de productos que pueden afectar a CAMZYOS":

- Omeprazol, esomeprazol
 - Verapamilo, diltiazem
 - Claritromicina, rifampicina
 - Fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
 - Fluoxetina, fluvoxamina
 - Ritonavir, cobicistat
 - Zumo de pomelo
- Cuándo debo solicitar asistencia médica
 - Informe a los profesionales sanitarios que le atiendan si experimenta algún efecto adverso mientras está tomando CAMZYOS, incluso si este no se recoge en la guía para el paciente.
 - Informe a su médico o solicite atención médica inmediatamente si experimenta aparición o empeoramiento de síntomas de insuficiencia cardiaca, incluidos dificultad para respirar, dolor en el pecho, fatiga, corazón acelerado (palpitaciones) o hinchazón de las piernas.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CAMZYOS 2,5 mg cápsulas duras
mavacamten

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 2,5 mg de mavacamten.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras

14 cápsulas duras
28 cápsulas duras
98 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1716/001 (envase de 14 cápsulas duras)
EU/1/23/1716/002 (envase de 28 cápsulas duras)
EU/1/23/1716/009 (envase de 98 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CAMZYOS 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CAMZYOS 2,5 mg cápsulas
mavacamten

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CAMZYOS 5 mg cápsulas duras
mavacamten

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 5 mg de mavacamten.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras

14 cápsulas duras

28 cápsulas duras

98 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1716/003 (envase de 14 cápsulas duras)
EU/1/23/1716/004 (envase de 28 cápsulas duras)
EU/1/23/1716/010 (envase de 98 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CAMZYOS 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CAMZYOS 5 mg cápsulas
mavacamten

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CAMZYOS 10 mg cápsulas duras
mavacamten

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 10 mg de mavacamten.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras

14 cápsulas duras
28 cápsulas duras
98 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1716/005 (envase de 14 cápsulas duras)
EU/1/23/1716/006 (envase de 28 cápsulas duras)
EU/1/23/1716/011 (envase de 98 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CAMZYOS 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CAMZYOS 10 mg cápsulas
mavacamten

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CAMZYOS 15 mg cápsulas duras
mavacamten

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula dura contiene 15 mg de mavacamten.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras

14 cápsulas duras
28 cápsulas duras
98 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1716/007 (envase de 14 cápsulas duras)
EU/1/23/1716/008 (envase de 28 cápsulas duras)
EU/1/23/1716/012 (envase de 98 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

CAMZYOS 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CAMZYOS 15 mg cápsulas
mavacamten

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

CAMZYOS 2,5 mg cápsulas duras

CAMZYOS 5 mg cápsulas duras

CAMZYOS 10 mg cápsulas duras

CAMZYOS 15 mg cápsulas duras

mavacamten

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le proporcionará una tarjeta de información para el paciente y una guía para el paciente. Lea la guía con atención y siga las instrucciones.
- Muéstrole siempre la tarjeta de información para el paciente al médico, farmacéutico o personal de enfermería cuando los vea o acuda al hospital.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es CAMZYOS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CAMZYOS
3. Cómo tomar CAMZYOS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CAMZYOS
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es CAMZYOS y para qué se utiliza

Qué es CAMZYOS

CAMZYOS contiene el principio activo mavacamten. Mavacamten es un inhibidor reversible de la miosina cardíaca, lo que significa que cambia la acción de la miosina, una proteína del músculo, en las células del corazón.

Para qué se utiliza CAMZYOS

CAMZYOS se utiliza para tratar a adultos con un tipo de enfermedad cardíaca denominada miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática.

Acerca de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad en la que las paredes de la cámara izquierda del corazón (ventrículo) se contraen con más fuerza y se vuelven más gruesas de lo normal. El engrosamiento de las paredes puede bloquear (obstruir) el flujo sanguíneo hacia el exterior del corazón y también puede hacer que el corazón se vuelva rígido. Esta obstrucción hace más difícil que la sangre entre y salga del corazón y sea bombeada al cuerpo con cada latido, una enfermedad denominada miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO). Los síntomas de la MCHO son los siguientes: dolor en el pecho y dificultad para respirar (especialmente con el ejercicio físico); cansancio, ritmos cardíacos anómalos, mareos, sensación de estar a punto de desmayarse, desvanecimiento (síncope) e hinchazón de los tobillos, pies, piernas, abdomen y/o venas del cuello.

Cómo actúa CAMZYOS

CAMZYOS actúa reduciendo el exceso de contracción del corazón y la obstrucción del flujo sanguíneo al organismo. Como resultado, puede mejorar sus síntomas y su capacidad de permanecer activo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CAMZYOS

No tome CAMZYOS

- si es alérgico al mavacamten o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada o puede quedarse embarazada y no utiliza métodos anticonceptivos eficaces.
- si está tomando medicamentos que pueden aumentar el nivel de CAMZYOS en sangre como:
 - medicamentos por vía oral para tratar infecciones como itraconazol, ketoconazol, posaconazol o voriconazol;
 - ciertos medicamentos para tratar infecciones bacterianas como los antibióticos o la claritromicina;
 - ciertos medicamentos para tratar la infección por VIH como cobicistat o ritonavir;
 - ciertos medicamentos para tratar el cáncer como certinib, idelalisib o tucatinib;

Pregunte a su médico si el medicamento que está tomando impide que tome mavacamten. Ver sección "Otros medicamentos y CAMZYOS".

Advertencias y precauciones

Pruebas de rutina

El médico evaluará el funcionamiento de su corazón mediante una ecocardiografía (una prueba ecográfica que toma imágenes del corazón) antes de su primera dosis y periódicamente durante el tratamiento con CAMZYOS. Es muy importante acudir a estas citas para la ecocardiografía con el fin de que el médico compruebe el efecto que tiene CAMZYOS en el corazón. Puede que sea necesario ajustar la dosis de su tratamiento para mejorar la respuesta o reducir los efectos adversos.

Si es una mujer que puede quedarse embarazada, su médico puede llevar a cabo una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con CAMZYOS.

Puede que su médico realice una prueba para conocer cómo se degrada (metaboliza) este medicamento en su organismo, ya que este dato se puede utilizar para guiar su tratamiento con CAMZYOS (ver sección 3).

Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico

▪ si tiene alguno de estos síntomas durante su tratamiento con CAMZYOS:

- aparición o empeoramiento de la dificultad para respirar,
- dolor en el pecho,
- cansancio,
- palpitaciones (latidos fuertes, que pueden ser acelerados o irregulares) o
- hinchazón de las piernas.

Estos podrían ser signos y síntomas de disfunción sistólica, una afección en la que el corazón no puede bombear con suficiente fuerza, lo que puede ser potencialmente mortal y provocar una insuficiencia cardíaca.

- **si desarrolla** una infección grave o latidos irregulares del corazón (arritmia), ya que esto podría aumentar el riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca.

Es posible que su médico tenga que realizar más pruebas de su función cardíaca, interrumpir el tratamiento o cambiar la dosis en función de cómo se sienta.

Mujeres con capacidad de quedarse embarazadas

Si se utiliza durante el embarazo, CAMZYOS puede dañar al feto. Antes de iniciar el tratamiento con CAMZYOS, el médico le informará del riesgo y le pedirá que se haga una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Su médico le dará una tarjeta en la que se explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma CAMZYOS. También se explica qué debe hacer para evitar quedarse embarazada mientras está tomando CAMZYOS. Debe utilizar métodos anticonceptivos

eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento (ver sección "Embarazo y lactancia").

Si se queda embarazada mientras toma CAMZYOS, informe a su médico inmediatamente. Su médico interrumpirá el tratamiento (ver "Si interrumpe el tratamiento con CAMZYOS" en la sección 3).

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños (menores de 18 años) porque la eficacia y la seguridad de CAMZYOS no se han estudiado en niños ni en adolescentes.

Otros medicamentos y CAMZYOS

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de CAMZYOS.

Algunos medicamentos pueden aumentar la cantidad de CAMZYOS en su organismo y, en consecuencia, la probabilidad de que sufra efectos adversos que pueden ser graves. Otros medicamentos pueden reducir la cantidad de CAMZYOS en su organismo y pueden reducir sus efectos beneficiosos.

En especial, antes de tomar CAMZYOS, informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos, o si ha cambiado su dosis:

- algunos medicamentos utilizados para reducir la cantidad de ácido que produce el estómago (como cimetidina, omeprazol, esomeprazol o pantoprazol).
- antibióticos para infecciones bacterianas (como claritromicina, eritromicina).
- medicamentos para tratar infecciones fúngicas (como itraconazol, fluconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol).
- medicamentos utilizados para tratar la depresión (como fluoxetina, fluvoxamina o citalopram).
- medicamentos para las infecciones por VIH (como ritonavir, cobicistat o efavirenz).
- rifampicina (un antibiótico para las infecciones bacterianas como la tuberculosis).
- apalutamida, enzalutamida, mitotano, ceritinib, idelalisib, ribociclib, tucatinib (medicamentos utilizados para tratar distintos tipos de cáncer).
- medicamentos para ataques (convulsiones) o epilepsia (como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona).
- hierba de San Juan (un medicamento a base de plantas para tratar la depresión).
- medicamentos que afectan al corazón (como los betabloqueantes y los antagonistas de los canales de calcio, por ejemplo, verapamilo y diltiazem).
- medicamentos que hacen que el corazón sea más resistente a la actividad anómala (como los antagonistas de los canales de sodio, por ejemplo, disopiramida).
- ticlopidina (un medicamento que previene los ataques al corazón y los accidentes cerebrovasculares).
- letermovir (un medicamento para tratar las infecciones por citomegalovirus).
- noretindrona (medicamento para tratar varios problemas menstruales).
- prednisona (corticoesteroide).

Si toma o ha tomado alguno de estos medicamentos, o ha cambiado la dosis, su médico debe hacerle un seguimiento exhaustivo, ya que podría necesitar cambiar la dosis de CAMZYOS o considerar tratamientos alternativos.

Si no está seguro de estar tomando alguno de los medicamentos mencionados anteriormente, pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar CAMZYOS. Antes de interrumpir o cambiar la dosis de un medicamento o de empezar a tomar uno nuevo, informe a su médico o farmacéutico.

No tome ninguno de los medicamentos anteriores de forma ocasional ni de vez en cuando (en lugar de en una pauta regular), ya que eso podría cambiar la cantidad de CAMZYOS en el organismo.

Toma de CAMZYOS con alimentos y bebidas

Debe tener precaución al tomar zumo de pomelo mientras esté en tratamiento con CAMZYOS, ya que puede alterar la cantidad de CAMZYOS en el organismo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No tome CAMZYOS durante el embarazo ni durante 6 meses antes de quedarse embarazada, o si puede quedarse embarazada y no está utilizando métodos anticonceptivos eficaces. CAMZYOS puede dañar al feto. Si es una mujer con posibilidad de quedarse embarazada, su médico le informará sobre este riesgo y comprobará si está embarazada antes de iniciar el tratamiento y de forma regular durante este. Su médico le dará una tarjeta en la que se explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma CAMZYOS. Si se queda embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada mientras toma CAMZYOS, informe a su médico inmediatamente.

Lactancia

Se desconoce si CAMZYOS pasa a la leche materna. No debe dar el pecho mientras esté tomando CAMZYOS.

Conducción y uso de máquinas

Mavacamten tiene un pequeño efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si se siente mareado mientras toma este medicamento, no conduzca ni monte en bicicleta, ni utilice herramientas o máquinas.

CAMZYOS contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar CAMZYOS

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cuánto hay que tomar

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg o 5 mg por vía oral una vez al día. Puede que su médico realice una prueba para conocer cómo se degrada (metaboliza) este medicamento en su organismo. El resultado puede guiar su tratamiento con CAMZYOS. Si sufre problemas hepáticos, también puede que su médico le prescriba una dosis inicial reducida.

Su médico monitorizará el funcionamiento de su corazón mientras esté tomando CAMZYOS mediante ecocardiografías y podrá modificar su dosis (aumentarla, reducirla o suspenderla temporalmente) en función de los resultados.

Su médico le indicará la cantidad de CAMZYOS que debe tomar.

Su médico le recetará una dosis única diaria de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg. La dosis única máxima es de 15 mg una vez al día.

Tome siempre CAMZYOS tal como se lo ha recetado su médico.

La primera ecocardiografía se realizará antes del inicio del tratamiento y, después, nuevamente durante las visitas de seguimiento de las semanas 4, 8 y 12 para evaluar su respuesta a CAMZYOS. A partir de entonces, se realizarán ecocardiografías de rutina cada 12 semanas. Si su médico le cambia la dosis de CAMZYOS en algún momento, se le hará una ecocardiografía 4 semanas después para asegurarse de que está recibiendo una dosis beneficiosa.

Cómo tomar este medicamento

- Trague la cápsula entera con un vaso de agua aproximadamente a la misma hora cada día.
- Puede tomar el medicamento con alimentos o entre comidas.

Si toma más CAMZYOS del que debe

Si toma más cápsulas de las que debe, póngase en contacto con su médico o acuda inmediatamente a un hospital si ha tomado de 3 a 5 veces la dosis recomendada. Si es posible, lleve consigo el envase del medicamento y este prospecto.

Si olvidó tomar CAMZYOS

Si se olvida de tomar CAMZYOS a la hora habitual, tome la dosis en cuanto lo recuerde en el mismo día y tome la siguiente dosis a la hora habitual al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con CAMZYOS

No deje de tomar CAMZYOS a menos que su médico se lo indique. Si desea dejar de tomar CAMZYOS, informe a su médico para hablar sobre la mejor manera de hacerlo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico o farmacéutico inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas durante el tratamiento con CAMZYOS:

- aparición o empeoramiento de la dificultad para respirar, dolor en el pecho, cansancio, palpitaciones (latidos fuertes que pueden ser acelerados o irregulares) o hinchazón de las piernas. Estos podrían ser signos y síntomas de disfunción sistólica (una afección en la que el corazón no puede bombear con suficiente fuerza), lo que puede provocar una insuficiencia cardíaca y ser potencialmente mortal (*Efecto adverso frecuente*)

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- mareo
- dificultad para respirar

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- desmayo

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de CAMZYOS

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el envase después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de CAMZYOS

- El (los) principio(s) activo(s) es (son) mavacamten. Cada cápsula dura contiene 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 15 mg de mavacamten.
- Los demás componentes son:
 - contenido de la cápsula: sílice coloidal hidratada, manitol (E421), hipromelosa (E464), croscarmelosa sódica (E468, ver sección 2 "CAMZYOS contiene sodio"), estearato de magnesio.
 - cubierta de la cápsula:
 - CAMZYOS 2,5 mg cápsulas duras*
gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro rojo (E172)
 - CAMZYOS 5 mg cápsulas duras*
gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172)
 - CAMZYOS 10 mg cápsulas duras*
gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172)
 - CAMZYOS 15 mg cápsulas duras*
gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172)
 - tinta de impresión: óxido de hierro negro (E172), goma laca (E904), propilenglicol (E1520), solución de amoníaco concentrada (E527) e hidróxido de potasio (E525).

Aspecto del producto y contenido del envase

- Las cápsulas duras (cápsulas) de CAMZYOS 2,5 mg, de aproximadamente 18,0 mm de longitud, tienen una tapa opaca de color morado claro y un cuerpo opaco de color blanco, y llevan impreso "2.5 mg" en negro en la tapa y "Mava" en el cuerpo.
- Las cápsulas duras (cápsulas) de CAMZYOS 5 mg, de aproximadamente 18,0 mm de longitud, tienen una tapa opaca de color amarillo y un cuerpo opaco de color blanco, y llevan impreso "5 mg" en negro en la tapa y "Mava" en el cuerpo.
- Las cápsulas duras (cápsulas) de CAMZYOS 10 mg, de aproximadamente 18,0 mm de longitud, tienen una tapa opaca de color rosa y un cuerpo opaco de color blanco, y llevan impreso "10 mg" en negro en la tapa y "Mava" en el cuerpo.
- Las cápsulas duras (cápsulas) de CAMZYOS 15 mg, de aproximadamente 18,0 mm de longitud, tienen una tapa opaca de color gris y un cuerpo opaco de color blanco, y llevan impreso "15 mg" en negro en la tapa y "Mava" en el cuerpo.

Las cápsulas duras se presentan en blísteres de aluminio que contienen 14 cápsulas duras.

Cada envase contiene 14, 28 o 98 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

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

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

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

Κόπος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

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

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.