ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CAMZYOS 2,5 mg cápsulas

Cada cápsula contém 2,5 mg de mavacamten.

CAMZYOS 5 mg cápsulas

Cada cápsula contém 5 mg de mavacamten.

CAMZYOS 10 mg cápsulas

Cada cápsula contém 10 mg de mavacamten.

CAMZYOS 15 mg cápsulas

Cada cápsula contém 15 mg de mavacamten.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

CAMZYOS 2,5 mg cápsulas

Tampa opaca roxa clara impressa com “2.5 mg” a preto e corpo opaco branco impresso com “Mava” a preto, ambos na direção radial. Tamanho da cápsula de cerca de 18,0 mm de comprimento.

CAMZYOS 5 mg cápsulas

Tampa opaca amarela impressa com “5 mg” a preto e corpo opaco branco impresso com “Mava” a preto, ambos na direção radial. Tamanho da cápsula de cerca de 18,0 mm de comprimento.

CAMZYOS 10 mg cápsulas

Tampa opaca cor-de-rosa impressa com “10 mg” a preto e corpo opaco branco impresso com “Mava” a preto, ambos na direção radial. Tamanho da cápsula de cerca de 18,0 mm de comprimento.

CAMZYOS 15 mg cápsulas

Tampa opaca cinzenta impressa com “15 mg” a preto e corpo opaco branco impresso com “Mava” a preto, ambos na direção radial. Tamanho da cápsula de cerca de 18,0 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CAMZYOS é indicado para o tratamento da miocardiopatia obstrutiva hipertrófica (MCOH) sintomática (*New York Heart Association*, NYHA, classes II-III) em doentes adultos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com miocardiopatia.

Antes do início do tratamento, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) dos doentes deve ser avaliada por ecocardiograma (ver secção 4.4). Se a FEVE for < 55%, o tratamento não deve ser iniciado.

Antes do início do tratamento, as mulheres com potencial para engravidar têm de ter um teste de gravidez negativo (ver secções 4.4 e 4.6).

Os doentes devem ser genotipados para o citocromo P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) a fim de determinar a dose adequada de mavacamten. Os doentes com um fenótipo de metabolizador fraco do CYP2C19 podem ter um aumento das exposições ao mavacamten (até 3 vezes) que pode levar a um risco acrescido de disfunção sistólica em comparação com os metabolizadores normais (ver secções 4.4 e 5.2). Se o início do tratamento ocorrer antes da determinação do fenótipo do CYP2C19, os doentes devem seguir as instruções de dosagem para metabolizadores fracos (ver figura 1 e 3 e tabela 1) até que o fenótipo do CYP2C19 seja determinado.

Posologia

O intervalo de dose é de 2,5 mg a 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg).

Fenótipo de metabolizador fraco do CYP2C19
A dose inicial recomendada é de 2,5 mg por via oral uma vez por dia. A dose máxima é de 5 mg uma vez por dia. O doente deve ser avaliado quanto a resposta clínica precoce pelo gradiente do trato de saída do ventrículo esquerdo (TSVE) com manobra de Valsalva 4 e 8 semanas após o início do tratamento (ver figura 1).

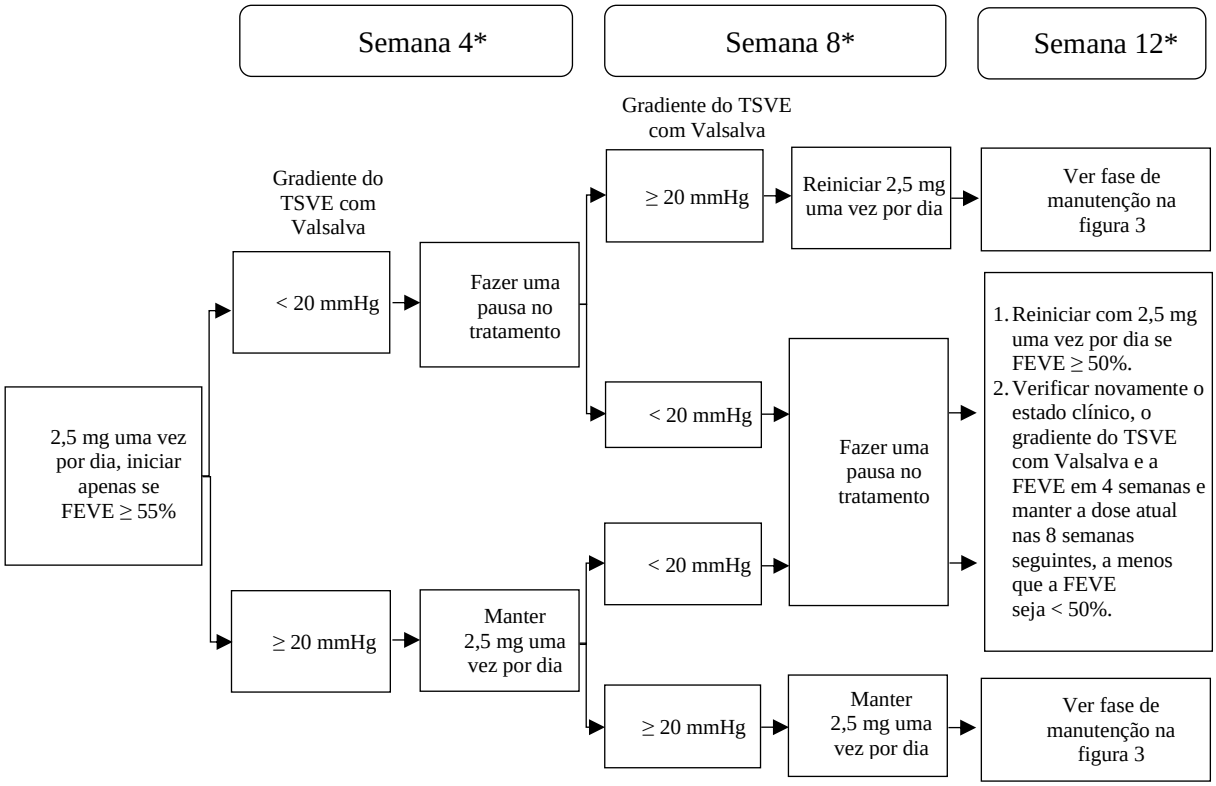
Fenótipo de metabolizador intermédio, normal, rápido e ultrarrápido do CYP2C19
A dose inicial recomendada é de 5 mg por via oral uma vez por dia. A dose máxima é de 15 mg uma vez por dia. O doente deve ser avaliado quanto a resposta clínica precoce pelo gradiente do TSVE com manobra de Valsalva 4 e 8 semanas após o início do tratamento (ver figura 2).

Uma vez alcançada uma dose de manutenção individualizada com FEVE ≥ 55%, os doentes devem ser avaliados a cada 6 meses. Os doentes com FEVE 50 - < 55% independentemente do gradiente do TSVE com Valsalva devem ser avaliados a cada 3 meses (ver figura 3). Se, em qualquer consulta, a FEVE do doente for < 50%, o tratamento deve ser interrompido por 4 semanas e até a FEVE voltar a ≥ 50% (ver figura 4).

Em doentes com uma doença intercorrente, como infeção grave ou arritmia (incluindo fibrilhação auricular ou outra taquiarritmia não controlada), que pode prejudicar a função sistólica, recomenda-se a avaliação da FEVE e não são recomendados aumentos de dose até a doença intercorrente estar resolvida (ver secção 4.4).

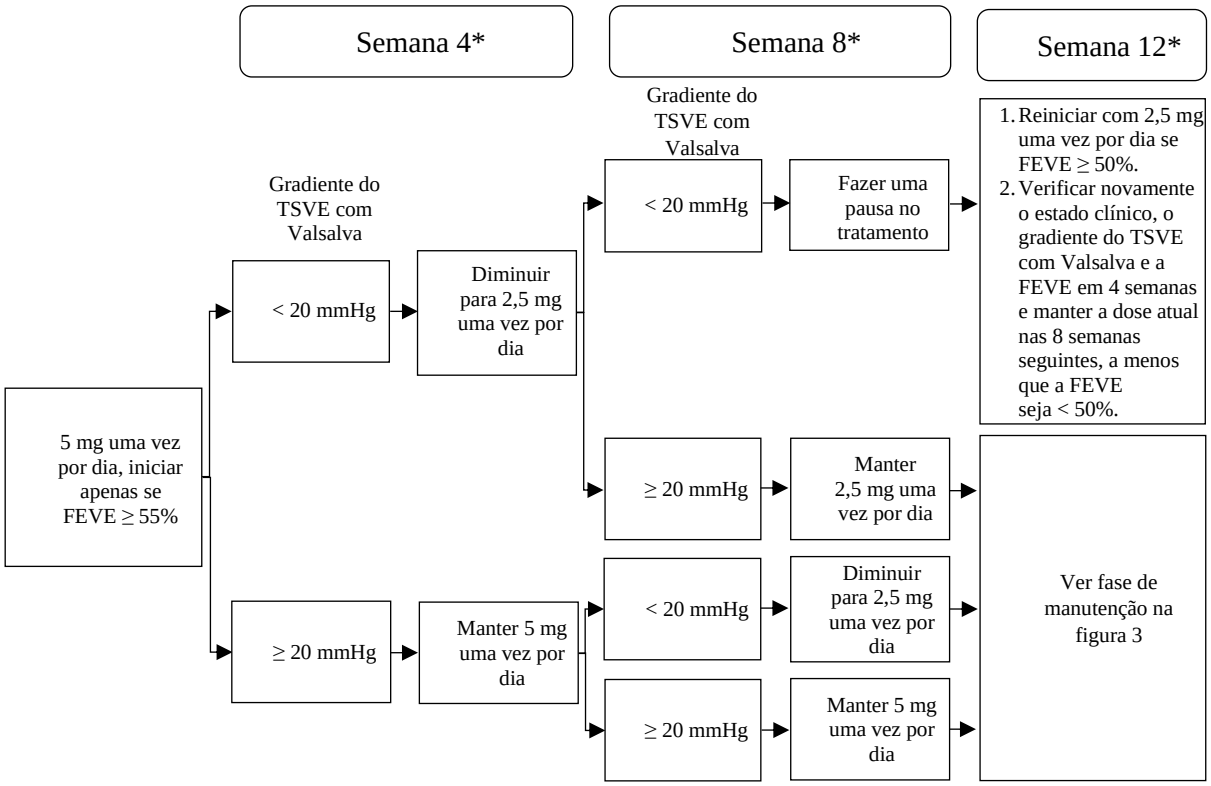
A descontinuação do tratamento deve ser considerada em doentes que não tenham apresentado qualquer resposta (por exemplo, ausência de melhoria dos sintomas, da qualidade de vida, da capacidade de exercício, do gradiente do TSVE) após 4-6 meses na dose máxima tolerada.

Figura 1: Início do tratamento em fenótipo de metabolizador fraco do CYP2C19



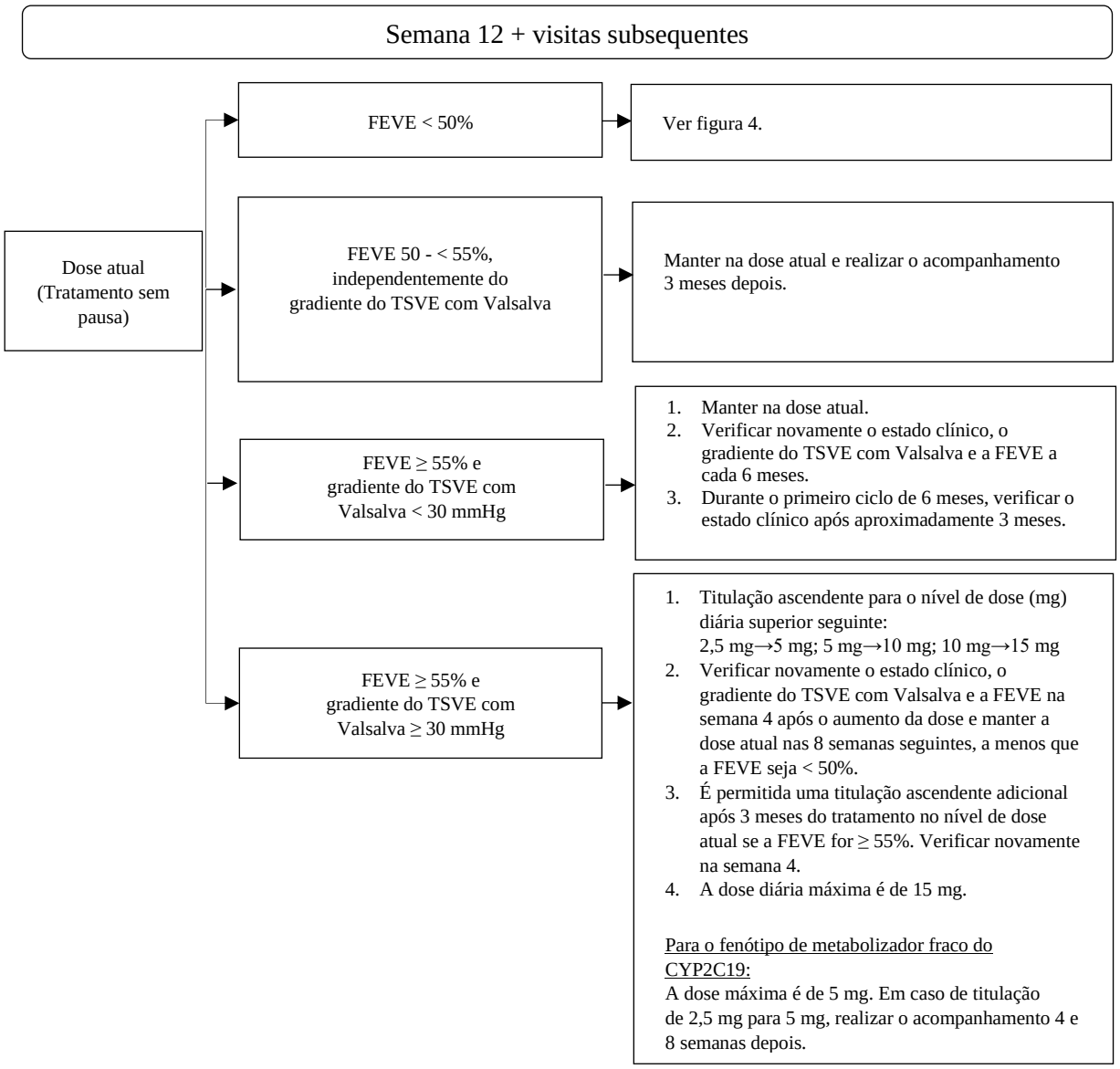
* Interromper o tratamento se a FEVE for < 50% em qualquer consulta clínica; reiniciar o tratamento após 4 semanas se a FEVE for ≥ 50% (ver figura 4).
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TSVE = trato de saída do ventrículo esquerdo

Figura 2: Início do tratamento em fenótipo de metabolizador intermédio, normal, rápido e ultrarrápido do CYP2C19



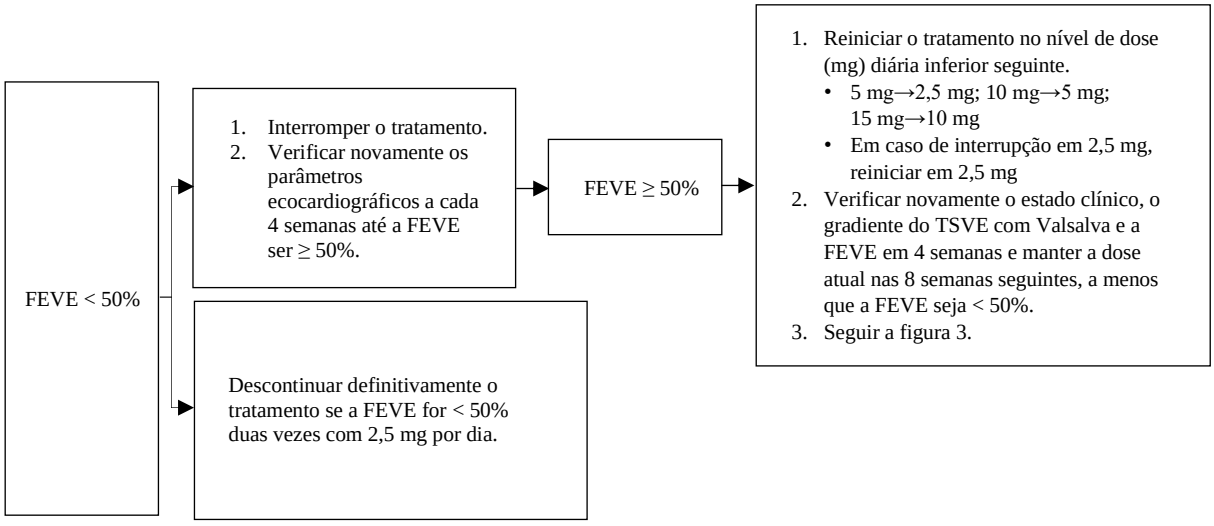
* Interromper o tratamento se a FEVE for < 50% em qualquer consulta clínica; reiniciar o tratamento após 4 semanas se a FEVE for ≥ 50% (ver figura 4).
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TSVE = trato de saída do ventrículo esquerdo

Figura 3: Fase de manutenção



FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TSVE = trato de saída do ventrículo esquerdo

Figura 4: Interrupção do tratamento em qualquer consulta clínica se FEVE < 50%



FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TSVE = trato de saída do ventrículo esquerdo

Modificação da dose com medicamentos concomitantes
No tratamento concomitante com inibidores e indutores do CYP2C19 ou do CYP3A4, siga os passos apresentados na tabela 1 (ver também a secção 4.5).

Tabela 1: Modificação da dose do mavacamten com medicamentos concomitantes

Medicamento concomitante	**Fenótipo de metabolizador fraco do CYP2C19***	**Fenótipo intermédio, normal, rápido e ultrarrápido do CYP2C19**
Inibidores		
Utilização combinada de um inibidor forte do CYP2C19 e um inibidor forte do CYP3A4	Contraindicado (ver secção 4.3).	Contraindicado (ver secção 4.3).
Inibidor forte do CYP2C19	Nenhum ajuste da dose (ver secção 4.5). **Se o fenótipo do CYP2C19 ainda não tiver sido determinado:** Não é necessário ajuste da dose inicial de 2,5 mg. A dose deve ser reduzida de 5 mg para 2,5 mg ou deve ser feita uma pausa no tratamento se estiver a tomar 2,5 mg (ver secção 4.5).	Iniciar mavacamten numa dose de 2,5 mg. A dose deve ser reduzida de 15 mg para 5 mg e de 10 mg e 5 mg para 2,5 mg ou deve ser feita uma pausa no tratamento se estiver a tomar 2,5 mg (ver secção 4.5).
Inibidor forte do CYP3A4	Contraindicado (ver secção 4.3).	Nenhum ajuste da dose (ver secção 4.5).
Inibidor moderado do CYP2C19	Nenhum ajuste da dose. **Se o fenótipo do CYP2C19 ainda não tiver sido determinado:** Não é necessário ajuste da dose inicial de 2,5 mg. A dose deve ser reduzida de 5 mg para 2,5 mg ou deve ser feita uma pausa no tratamento se estiver a tomar 2,5 mg (ver secção 4.5).	Não é necessário ajuste da dose inicial de 5 mg. A dose deve ser reduzida em um nível de dose ou deve ser feita uma pausa no tratamento se estiver a tomar 2,5 mg (ver secção 4.5).
Inibidor moderado ou fraco do CYP3A4	Não é necessário ajuste da dose inicial de 2,5 mg. Se os doentes estiverem a receber uma dose de 5 mg de mavacamten, esta dose deve ser reduzida para 2,5 mg (ver secção 4.5).	Nenhum ajuste da dose (ver secção 4.5).
Indutores		
Descontinuar ou diminuir a dose de indutor forte do CYP2C19 e de indutor forte do CYP3A4	A dose deve ser reduzida de 5 mg para 2,5 mg ou deve ser feita uma pausa no tratamento se estiver a tomar 2,5 mg (ver secção 4.5).	A dose deve ser reduzida em um nível de dose quando estiver a tomar doses de 5 mg ou superiores no momento da descontinuação ou diminuição da dose de indutores fortes durante o tratamento com mavacamten (ver secção 4.5). Nenhum ajuste da dose quando estiver a tomar 2,5 mg.
Descontinuar ou diminuir a dose de indutor moderado ou fraco do CYP3A4	Reduzir a dose de mavacamten para 2,5 mg ou fazer uma pausa no tratamento se estiver a tomar 2,5 mg (ver secção 4.5).	Nenhum ajuste da dose (ver secção 4.5).

* Inclui doentes para os quais o fenótipo do CYP2C19 ainda não tenha sido determinado.

Doses esquecidas ou atrasadas
Se uma dose for esquecida, esta deve ser tomada logo que possível, e a próxima dose agendada deve ser tomada no dia seguinte, à hora habitual. Não devem ser tomadas duas doses no mesmo dia.

Populações especiais

Idosos
Não é necessário ajuste da dose e do esquema de titulação padrão em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste da dose e do esquema de titulação padrão em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] de 60-89 ml/min/1,73 m^2) a moderado (TFGe de 30-59 ml/min/1,73 m^2). Não é possível fazer uma recomendação da dose para os doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) porque o mavacamten não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático
A dose inicial de mavacamten deve ser de 2,5 mg em todos os doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) a moderado (classe B de Child-Pugh), dado que é provável que a exposição ao mavacamten aumente (ver secção 5.2). Não é possível fazer uma recomendação da dose para os doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) porque o mavacamten não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de mavacamten em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.
O mavacamten não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos de idade devido a potenciais preocupações com a segurança.

Modo de administração

Para administração por via oral.

O tratamento deve ser tomado uma vez por dia com ou sem refeições, aproximadamente à mesma hora todos os dias. A cápsula deve ser engolida inteira com água.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contracetivos eficazes (ver secções 4.4 e 4.6).
- Tratamento concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 em doentes com fenótipo de metabolizador fraco do CYP2C19 e fenótipo não determinado do CYP2C19 (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).
- Tratamento concomitante com a associação de um inibidor forte do CYP2C19 e um inibidor forte do CYP3A4 (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Disfunção sistólica definida como FEVE sintomática < 50%

O mavacamten reduz a FEVE e pode causar insuficiência cardíaca devido a disfunção sistólica definida como FEVE sintomática < 50%. Os doentes com doença intercorrente grave, como infeção ou arritmia (incluindo fibrilhação auricular ou outra taquiarritmia não controlada), ou os doentes submetidos a uma importante cirurgia cardíaca podem estar em maior risco de disfunção sistólica e

evoluir para insuficiência cardíaca (ver secção 4.8). Dispneia nova ou agravada, dor torácica, fadiga, palpitações, edema das pernas ou elevações do fragmento N-terminal do péptido natriurético do tipo B (NT-proBNP) podem ser sinais e sintomas de disfunção sistólica e devem levar a avaliação da função cardíaca. A FEVE deve ser medida antes do início do tratamento e monitorizada de forma rigorosa posteriormente. Poderá ser necessário interromper o tratamento para garantir que a FEVE permanece ≥ 50% (ver secção 4.2).

Risco de insuficiência cardíaca ou perda de resposta ao mavacamten devido a interações

O mavacamten é metabolizado principalmente pelo CYP2C19 e, em menor grau, pelo CYP3A4 e essencialmente pelo CYP3A4 em metabolizadores fracos do CYP2C19, o que pode levar às seguintes interações (ver secção 4.5.):

- Iniciar ou aumentar a dose de um inibidor forte ou moderado do CYP3A4 ou de qualquer inibidor do CYP2C19 pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca devido a disfunção sistólica.
- Parar ou diminuir a dose de qualquer inibidor do CYP3A4 ou do CYP2C19 pode levar a uma perda de resposta terapêutica ao mavacamten.
- Iniciar um indutor forte do CYP3A4 ou do CYP2C19 pode levar a uma perda de resposta terapêutica ao mavacamten.
- Parar um indutor forte do CYP3A4 ou do CYP2C19 pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca devido a disfunção sistólica.

Antes e durante o tratamento com mavacamten, deve ser considerado o potencial para interações, inclusive com medicamentos de venda livre (como omeprazol ou esomeprazol).

- O tratamento concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 em doentes com fenótipo de metabolizador fraco do CYP2C19 e fenótipo não determinado do CYP2C19 é contraindicado (ver secção 4.3).
- O tratamento concomitante com a associação de um inibidor forte do CYP2C19 e um inibidor forte do CYP3A4 é contraindicado (ver secção 4.3).
- Poderão ser necessários ajustes da dose de mavacamten e/ou monitorização rigorosa em doentes que iniciem ou descontinuem o tratamento com, ou que alterem a dose de, medicamentos concomitantes que são inibidores ou indutores do CYP2C19 ou CYP3A4 (ver secções 4.2 e 4.5). A administração intermitente destes medicamentos não é recomendada (ver secção 4.5).

Utilização concomitante de inotrópicos negativos

A segurança da utilização concomitante do mavacamten com desopiramida, ou a utilização do mavacamten em doentes a tomar bloqueadores beta em associação com verapamilo ou diltiazem, não foi estabelecida. Por conseguinte, os doentes devem ser monitorizados de forma rigorosa quando tomam estes medicamentos concomitantes (ver secção 4.5).

Toxicidade embriofetal

Com base em estudos em animais, suspeita-se que o mavacamten cause toxicidade embriofetal quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3). Devido ao risco para o feto, CAMZYOS é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contracetivos eficazes. Antes do início do tratamento, as mulheres com potencial para engravidar têm de ser informadas deste risco para o feto, ter um teste de gravidez negativo e utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante 6 meses após a descontinuação do tratamento (ver secções 4.3 e 4.6).

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Se for iniciado tratamento com um novo inotrópico negativo, ou se a dose de um inotrópico negativo for aumentada, num doente a receber o mavacamten, deve ser garantida uma supervisão médica rigorosa, com monitorização da FEVE, até que sejam alcançadas doses estáveis e uma resposta clínica (ver secções 4.2 e 4.4).

Interações farmacocinéticas

Efeito de outros medicamentos no mavacamten
Nos metabolizadores intermédios, normais, rápidos e ultrarrápidos do CYP2C19, o mavacamten é metabolizado principalmente pelo CYP2C19 e, em menor grau, pelo CYP3A4. Nos metabolizadores fracos do CYP2C19, o metabolismo é essencialmente assegurado pelo CYP3A4 (ver secção 5.2). Os inibidores/indutores do CYP2C19 e os inibidores/indutores do CYP3A4 podem, assim, afetar a depuração do mavacamten e aumentar/diminuir a concentração plasmática de mavacamten, e isto dependerá do fenótipo do CYP2C19.
Todos os estudos clínicos de interação medicamentosa incluíram sobretudo metabolizadores normais do CYP2C19, não tendo sido incluídos metabolizadores fracos do CYP2C19 na avaliação da interação medicamentosa, e, por conseguinte, o efeito da coadministração de inibidores do CYP2C19 e CYP3A4 com o mavacamten em metabolizadores fracos do CYP2C19 não é totalmente certo.
Na tabela 2 são apresentadas recomendações para modificação da dose e/ou monitorização adicional de doentes que iniciem ou descontinuem o tratamento com, ou que alterem a dose de, medicamentos concomitantes que são inibidores do CYP2C19 ou CYP3A4 ou indutores do CYP2C19 ou CYP3A4.

Inibidores fortes do CYP2C19 mais inibidores fortes do CYP3A4
A coadministração do mavacamten com a associação de um inibidor forte do CYP2C19 e um inibidor forte do CYP3A4 é contraindicada (ver secção 4.3).

Inibidores do CYP2C19
O efeito de um inibidor moderado e forte do CYP2C19 na FC do mavacamten não foi investigado num estudo clínico de interação medicamentosa. O efeito de um inibidor forte do CYP2C19 (por exemplo, ticlopidina) será semelhante ao efeito do estado de metabolizador fraco do CYP2C19 (ver tabela 1).
A coadministração do mavacamten com um inibidor fraco do CYP2C19 (omeprazol) resultou num aumento de 48% da AUC_{inf} do mavacamten sem efeito na C_{max} em metabolizadores normais do CYP2C19.
A administração intermitente de um inibidor do CYP2C19 (como omeprazol ou esomeprazol) não é recomendada (ver secção 4.4).

Inibidores do CYP3A4
O efeito de inibidores fortes do CYP3A4 na FC do mavacamten não foi investigado num estudo clínico de interação medicamentosa. Espera-se que a coadministração do mavacamten com um inibidor forte do CYP3A4 (itraconazol) em metabolizadores normais do CYP2C19 resulte num aumento da concentração plasmática de mavacamten de até 59% e 40% na AUC_{0-24} e C_{max}, respetivamente.
A coadministração do mavacamten com um inibidor moderado do CYP3A4 (verapamilo) em metabolizadores normais do CYP2C19 resultou num aumento da concentração plasmática de mavacamten de 16% e 52% na AUC_{inf} e C_{max}, respetivamente. Esta alteração não foi considerada clinicamente significativa.

Indutores do CYP2C19 e do CYP3A4
Não foram realizados estudos de interação clínica para investigar o efeito da administração concomitante com um indutor forte do CYP3A4 e do CYP2C19. Espera-se que a coadministração do mavacamten com um indutor forte tanto do CYP2C19 como do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina) afete significativamente a farmacocinética (FC) do mavacamten e leve a uma eficácia reduzida, pelo

que a coadministração com indutores fortes tanto do CYP2C19 como do CYP3A4 não é recomendada. Em caso de descontinuação do tratamento concomitante com um indutor forte do CYP2C19 ou do CYP3A4, deve aumentar-se as avaliações clínicas e reduzir-se a dose de mavacamten (ver secção 4.2).

Tabela 2: Modificação/monitorização da dose do mavacamten com medicamentos concomitantes

Medicamento concomitante	**Fenótipo de metabolizador fraco do CYP2C19***	**Fenótipo de metabolizador intermédio, normal, rápido e ultrarrápido do CYP2C19**
	Inibidores	
Utilização combinada de um inibidor forte do CYP2C19 e um inibidor forte do CYP3A4	Contraindicado (ver secção 4.3)	Contraindicado (ver secção 4.3)
Inibidor forte do CYP2C19 (por exemplo, ticlopidina, fluconazol, fluvoxamina)	Nenhum ajuste da dose. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2). **Se o fenótipo do CYP2C19 ainda não tiver sido determinado:** Não é necessário ajuste da dose inicial de 2,5 mg. A dose deve ser reduzida de 5 mg para 2,5 mg ou deve ser feita uma pausa no tratamento se estiver a tomar 2,5 mg. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2).	Iniciar mavacamten numa dose de 2,5 mg. A dose deve ser reduzida de 15 mg para 5 mg e de 10 mg e 5 mg para 2,5 mg ou deve ser feita uma pausa no tratamento se estiver a tomar 2,5 mg. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2).
Inibidor forte do CYP3A4 (por exemplo, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, voriconazol, ritonavir, cobicistate, ceritinib, idelalisib, tucatinib)	Contraindicado (ver secção 4.3)	Nenhum ajuste da dose. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2).
Inibidor moderado do CYP2C19 (por exemplo, fluconazol, fluoxetina, omeprazol[a])	Nenhum ajuste da dose. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes. Ajustar a dose de mavacamten com base na avaliação clínica (ver secção 4.2). **Se o fenótipo do CYP2C19 ainda não tiver sido determinado:** Não é necessário ajuste da dose inicial de 2,5 mg. A dose deve ser reduzida de 5 mg para 2,5 mg ou deve ser feita uma pausa no tratamento se estiver a tomar 2,5 mg. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes. Ajustar a dose de mavacamten com base na avaliação clínica (ver secção 4.2).	Não é necessário ajuste da dose inicial de 5 mg. *Iniciar ou aumentar a dose de um inibidor moderado durante o tratamento com mavacamten:* A dose deve ser reduzida em um nível de dose ou deve ser feita uma pausa no tratamento se estiver a tomar 2,5 mg. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2).

Medicamento concomitante	**Fenótipo de metabolizador fraco do CYP2C19***	**Fenótipo de metabolizador intermédio, normal, rápido e ultrarrápido do CYP2C19**
Inibidor moderado do CYP3A4 (por exemplo, eritromicina, sumo de toranja, verapamilo, diltiazem)	Se estiver a tomar medicação quando iniciar mavacamten, não é necessário ajuste da dose inicial de 2,5 mg. *Iniciar ou aumentar a dose de um inibidor moderado durante o tratamento com mavacamten:* Se os doentes estiverem a receber uma dose de 5 mg de mavacamten, esta dose deve ser reduzida para 2,5 mg ou, se estiverem a tomar 2,5 mg, deve ser feita uma pausa no tratamento durante 4 semanas. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2).	Nenhum ajuste da dose. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2).
Inibidor fraco do CYP2C19 (por exemplo, cimetidina, citalopram, omeprazol[a], esomeprazol)	Nenhum ajuste da dose. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes. Ajustar a dose de mavacamten com base na avaliação clínica (ver secção 4.2).	*Iniciar ou aumentar a dose de um inibidor fraco durante o tratamento com mavacamten:* Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, posteriormente, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes. Ajustar a dose de mavacamten com base na avaliação clínica (ver secção 4.2).
Inibidor fraco do CYP3A4 (por exemplo, cimetidina, esomeprazol, omeprazol[a], pantoprazol)	Se estiver a tomar medicação quando iniciar mavacamten, não é necessário ajuste da dose inicial de 2,5 mg. *Iniciar ou aumentar a dose do inibidor fraco durante o tratamento com mavacamten:* Se os doentes estiverem a receber uma dose de 5 mg de mavacamten, esta dose deve ser reduzida para 2,5 mg ou, se estiverem a tomar 2,5 mg, deve ser feita uma pausa no tratamento durante 4 semanas. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2).	*Iniciar ou aumentar a dose de um inibidor fraco durante o tratamento com mavacamten:* Nenhum ajuste da dose. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes. Ajustar a dose de mavacamten com base na avaliação clínica (ver secção 4.2).

Medicamento concomitante	**Fenótipo de metabolizador fraco do CYP2C19***	**Fenótipo de metabolizador intermédio, normal, rápido e ultrarrápido do CYP2C19**
Indutores		
Indutor forte do CYP2C19 e indutor forte do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, apalutamida, enzalutamida, mitotano, fenitoína, carbamazepina, efavirenz, hipericão)	*Iniciar ou aumentar a dose do indutor forte durante o tratamento com mavacamten:* Monitorizar o gradiente do TSVE e a FEVE 4 semanas depois. Ajustar a dose de mavacamten com base na avaliação clínica e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2). A dose máxima é de 5 mg. *Descontinuar ou diminuir a dose do indutor forte durante o tratamento com mavacamten:* Diminuir a dose de mavacamten de 5 mg para 2,5 mg ou fazer uma pausa no tratamento se estiver a tomar 2,5 mg. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2).	*Iniciar ou aumentar a dose do indutor forte durante o tratamento com mavacamten:* Monitorizar o gradiente do TSVE e a FEVE 4 semanas depois. Ajustar a dose de mavacamten com base na avaliação clínica e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2). *Descontinuar ou diminuir a dose do indutor forte durante o tratamento com mavacamten:* Diminuir mavacamten em um nível de dose quando estiver a tomar doses de 5 mg ou superiores. Manter a dose de mavacamten quando estiver a tomar 2,5 mg. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2).

Medicamento concomitante	Fenótipo de metabolizador fraco do CYP2C19*	Fenótipo de metabolizador intermédio, normal, rápido e ultrarrápido do CYP2C19
Indutor moderado ou fraco do CYP2C19 (por exemplo, letermovir, noretindrona, prednisona)	Nenhum ajuste da dose. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes. Ajustar a dose de mavacamten com base na avaliação clínica (ver secção 4.2).	*Iniciar a dose do indutor moderado ou fraco durante o tratamento com mavacamten:* Monitorizar o gradiente do TSVE e a FEVE 4 semanas depois. Ajustar a dose de mavacamten com base na avaliação clínica e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2). *Descontinuar um indutor moderado ou fraco durante o tratamento com mavacamten:* Diminuir mavacamten em um nível de dose quando estiver a tomar doses de 5 mg ou superiores. Manter a dose de mavacamten quando estiver a tomar 2,5 mg. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes. Ajustar a dose de mavacamten com base na avaliação clínica (ver secção 4.2).
Indutor moderado ou fraco do CYP3A4 (por exemplo, fenobarbital, primidona)	*Iniciar ou aumentar a dose do indutor moderado ou fraco durante o tratamento com mavacamten:* Monitorizar o gradiente do TSVE e a FEVE 4 semanas depois. Ajustar a dose de mavacamten com base na avaliação clínica e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2). *Descontinuar ou diminuir a dose do indutor moderado ou fraco durante o tratamento com mavacamten:* Diminuir a dose de mavacamten para 2,5 mg ou fazer uma pausa no tratamento se estiver a tomar 2,5 mg. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes (ver secção 4.2).	Nenhum ajuste da dose. Monitorizar a FEVE 4 semanas depois e, em seguida, retomar o calendário de monitorização e titulação dos doentes. Ajustar a dose de mavacamten com base na avaliação clínica (ver secção 4.2).

* Inclui doentes para os quais o fenótipo do CYP2C19 ainda não tenha sido determinado.
[a] Omeprazol é considerado um inibidor fraco do CYP2C19 numa dose de 20 mg uma vez por dia e um inibidor moderado do CYP2C19 numa dose diária total de 40 mg.

Efeito do mavacamten noutros medicamentos
Os dados *in vitro* do mavacamten sugerem uma potencial indução do CYP3A4. A coadministração de um regime de 17 dias de mavacamten, em exposições clinicamente relevantes, em metabolizadores normais, rápidos e ultrarrápidos do CYP2C19 não diminuiu a exposição ao etinilestradiol e à noretindrona, componentes dos contracetivos orais habituais e substratos do CYP3A4. Além disso, a coadministração de um regime de 16 dias de mavacamten em metabolizadores normais do CYP2C19, em exposições clinicamente relevantes, resultou numa diminuição de 13% da concentração plasmática de midazolam. Esta alteração não foi considerada clinicamente significativa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção nas mulheres

CAMZYOS é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contracetivos eficazes (ver secção 4.3). Por conseguinte, antes do início do tratamento em mulheres com potencial para engravidar, tem de estar disponível um teste de gravidez negativo e deve ser fornecido aconselhamento relativamente ao risco grave para o feto. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante 6 meses após a descontinuação de CAMZYOS, uma vez que a eliminação do mavacamten do organismo após a descontinuação do tratamento demora aproximadamente 5 semividas (aproximadamente 45 dias para os metabolizadores normais do CYP2C19 e 115 dias para os metabolizadores fracos do CYP2C19) (ver secções 4.4 e 5.2).

Ao interromper a terapêutica com mavacamten para planear uma gravidez, deve considerar-se o possível regresso da obstrução do TSVE e carga sintomática (ver secção 4.4).

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de mavacamten em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Suspeita-se que o mavacamten cause toxicidade embriofetal quando administrado durante a gravidez. Por conseguinte, CAMZYOS é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). CAMZYOS deve ser interrompido 6 meses antes de planear uma gravidez (ver secção 4.4). Se uma doente engravidar, o mavacamten tem de ser descontinuado. Deve ser dado aconselhamento médico relativamente ao risco de efeitos nefastos para o feto associados ao tratamento e devem ser realizadas ecografias.

Amamentação

Desconhece-se se o mavacamten ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não existem informações sobre a excreção do mavacamten ou dos seus metabolitos no leite animal (ver secção 5.3). Devido aos efeitos adversos desconhecidos do mavacamten em recém-nascidos/lactentes amamentados, as mulheres não podem amamentar durante o tratamento com mavacamten.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre fertilidade humana com o mavacamten. Os estudos em animais são insuficientes em relação à fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de mavacamten sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas durante a utilização do mavacamten. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se apresentarem tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência com o mavacamten são tonturas (17%), dispneia (12%), disfunção sistólica (5%) e síncope (5%).

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas notificadas nos doentes tratados com mavacamten em dois estudos de fase 3 (EXPLORER-HCM e VALOR-HCM) são apresentadas na tabela abaixo. Um total de 179 doentes recebeu uma dose diária de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg de mavacamten. A duração mediana do

tratamento dos doentes que receberam o mavacamten foi de 30,1 semanas (intervalo: 1,6 a 40,3 semanas).

As reações adversas incluídas na tabela 3 estão listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos na MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência e gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente de cada reação adversa é definida como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100); raros (≥ 1/10 000, < 1/1000); muito raros (< 1/10 000).

Tabela 3: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Muito frequentes
	Síncope	Frequentes
Cardiopatias	Disfunção sistólica[a]	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Muito frequentes

[a] Definida como FEVE < 50% com ou sem sintomas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Disfunção sistólica
Nos estudos clínicos de fase 3, 5% (9/179) dos doentes do grupo de mavacamten apresentaram reduções reversíveis da FEVE < 50% (mediana de 45%: intervalo: 35-49%) durante o tratamento. Em 56% (5/9) destes doentes, foram observadas reduções sem outras manifestações clínicas. Em todos os doentes tratados com mavacamten, a FEVE recuperou após a interrupção do mavacamten e os doentes concluíram o estudo em tratamento (ver secção 4.4).

Dispneia
Nos estudos clínicos de fase 3, foi notificada dispneia em 12,3% dos doentes tratados com mavacamten, em comparação com 8,7% dos doentes a tomar placebo. No estudo EXPLORER-HCM, a maioria (67%) dos acontecimentos de dispneia foi notificada após a descontinuação do mavacamten, com tempo mediano até ao surgimento de 2 semanas (intervalo: 0,1-4,9) após a última dose.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem com o mavacamten em seres humanos é limitada. O mavacamten foi administrado como uma dose única de até 144 mg em doentes com MCH. Ocorreu uma reação adversa grave de reação vasovagal, hipotensão e assistolia com duração de 38 segundos nessa dose. Em indivíduos saudáveis, foram administradas doses até 25 mg durante um período máximo de 25 dias. Ocorreu uma redução da FEVE de 20% ou mais em 3 dos 8 participantes tratados no nível de dose de 25 mg. A disfunção sistólica é o resultado mais provável da sobredosagem de mavacamten. Se necessário, o tratamento da sobredosagem com mavacamten consiste na descontinuação do tratamento com mavacamten, bem como em medidas de suporte médico para manter o estado hemodinâmico (por exemplo, início do suporte inotrópico com agentes adrenérgicos), incluindo monitorização rigorosa dos sinais vitais e da FEVE e gestão do estado clínico do doente.

Em indivíduos saudáveis que jejuaram durante a noite, a administração de carvão ativado 2 horas (aproximadamente t_{max}) após a ingestão de uma dose de 15 mg de mavacamten reduziu a absorção em

20%, conforme expressa pela AUC_{0-72}. A administração de carvão ativado 6 horas após a toma da dose de mavacamten não teve efeito na absorção. Como tal, a administração precoce (antes do t_{max} ou o mais rapidamente possível após o atingir) de carvão ativado pode ser considerada para a gestão da sobredosagem ou da ingestão acidental de mavacamten. Em caso de ingestão de alimentos, a eficácia do carvão ativado pode manter-se por um período superior a 2 horas após a toma da dose de mavacamten devido ao atraso do t_{max} (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapia cardíaca, outras preparações cardíacas, código ATC: C01EB24

Mecanismo de ação

O mavacamten é um inibidor seletivo, alostérico e reversível da miosina cardíaca. O mavacamten modula o número de cabeças de miosina que podem entrar em estados geradores de energia, reduzindo assim (ou, na MCH, normalizando) a probabilidade de formação de pontes cruzadas sistólicas produtoras de força e diastólicas residuais. O mavacamten também muda a população global de miosina para um estado que poupa energia, mas que é recrutável e super-relaxado. A formação de pontes cruzadas em excesso e a desregulação do estado super-relaxado da miosina são marcos mecanísticos da MCH, que podem resultar em hipercontratilidade, relaxamento deficiente, consumo excessivo de energia e stress da parede do miocárdio. Em doentes com MCH, a inibição da miosina cardíaca com o mavacamten normaliza a contratilidade, reduz a obstrução dinâmica do TSVE e melhora as pressões de enchimento cardíaco.

Efeitos farmacodinâmicos

FEVE
No estudo EXPLORER-HCM, a FEVE média (DP) em repouso era de 74% (6) na avaliação inicial em ambos os braços de tratamento; as reduções da alteração absoluta média em relação à avaliação inicial da FEVE corresponderam a -4% (IC 95%: -5,3; -2,5) no braço de mavacamten e a 0% (IC 95%: -1,2; 1,0) no braço de placebo durante o período de tratamento de 30 semanas. Na semana 38, após uma interrupção de 8 semanas de mavacamten, a FEVE média era semelhante à avaliação inicial em ambos os braços de tratamento.

Obstrução do TSVE
No estudo EXPLORER-HCM, os doentes alcançaram reduções no gradiente médio do TSVE em repouso e provocado (Valsalva) até à semana 4, que foram mantidas ao longo da duração do estudo de 30 semanas. Na semana 30, as alterações médias em relação à avaliação inicial dos gradientes do TSVE em repouso e com Valsalva corresponderam a -39 (IC 95%: -44,0; -33,2) mmHg e a -49 (IC 95%: -55,4; -43,0) mmHg, respetivamente, para o braço de mavacamten e a -6 (IC 95%: -10,5; -0,5) mmHg e a -12 (IC 95%: -17,6; -6,6) mmHg, respetivamente, para o braço de placebo. Na semana 38, após 8 semanas de eliminação do mavacamten, os gradientes médios da FEVE e do TSVE eram semelhantes à avaliação inicial para ambos os braços de tratamento.

Eletrofisiologia cardíaca
Na MCH, o intervalo QT pode ser intrinsecamente prolongado devido à doença subjacente, em associação com estimulação ventricular, ou em associação com medicamentos com potencial de prolongamento do QT frequentemente utilizados na população que sofre de MCH. Uma análise da resposta à exposição em todos os estudos clínicos em doentes com MCH mostrou um encurtamento dependente da concentração do intervalo QTcF com mavacamten. A alteração média corrigida com placebo em relação à avaliação inicial em doentes com MCOH correspondeu a -8,7 ms (limite superior e inferior do IC 90% de -6,7 ms e -10,8 ms, respetivamente) na C_{max} mediana em estado estacionário de 452 ng/ml. Os doentes com intervalos QTcF mais longos na avaliação inicial tenderam a apresentar o maior encurtamento.

Consistente com achados não clínicos em corações normais, num estudo clínico em indivíduos saudáveis, a exposição sustentada ao mavacamten em níveis supraterapêuticos que levou a uma depressão acentuada da função sistólica foi associada ao prolongamento do QTc (< 20 ms). Não foram observadas alterações agudas do QTc em exposições comparáveis (ou superiores) após doses únicas. Os achados em corações saudáveis são atribuídos a uma resposta adaptativa às alterações mecânicas/funcionais cardíacas (depressão mecânica acentuada do VE) que ocorrem em resposta à inibição da miosina em corações com fisiologia e contratilidade do VE normais.

Eficácia e segurança clínicas

EXPLORER-HCM
A eficácia do mavacamten foi avaliada num estudo de fase 3 em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, de braços paralelos, multicêntrico e internacional que incluiu 251 doentes adultos com MCOH de classe II e III da NYHA, FEVE ≥ 55% e gradiente de pico do TSVE ≥ 50 mmHg em repouso ou com provocação no momento do diagnóstico da MCOH e gradiente do TSVE com Valsalva ≥ 30 mmHg na triagem. A maioria dos doentes recebeu tratamento de fundo da MCH num total de 96% no braço de mavacamten (76% com bloqueadores beta, 20% com bloqueadores dos canais de cálcio) e de 87% no braço de placebo (74% com bloqueadores beta, 13% com bloqueadores dos canais de cálcio).

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receber uma dose inicial de 5 mg de mavacamten (123 doentes) ou placebo correspondente (128 doentes) uma vez por dia durante 30 semanas. A dose foi periodicamente ajustada para otimizar a resposta dos doentes (diminuição do gradiente do TSVE com manobra de Valsalva), manter a FEVE ≥ 50% e foi também orientada pelas concentrações plasmáticas de mavacamten. Dentro do intervalo de doses de 2,5 mg a 15 mg, um total de 60 doentes recebeu 5 mg e 40 doentes receberam 10 mg. Durante o estudo, 3 dos 7 doentes a tomar mavacamten apresentaram uma FEVE < 50% antes da consulta da semana 30 e interromperam temporariamente a dose; 2 doentes retomaram o tratamento na mesma dose e 1 doente teve a dose reduzida de 10 mg para 5 mg.

A atribuição do tratamento foi estratificada por classe (II ou III) da NYHA na avaliação inicial, tratamento atual com bloqueadores beta (sim ou não) e tipo de ergómetro (passadeira ou bicicleta de exercício) utilizado para avaliação do consumo de pico de oxigénio (pVO_2). Foram excluídos os doentes em tratamento duplo de fundo com bloqueador beta e bloqueador dos canais de cálcio ou disopiramida ou ranolazina. Foram também excluídos os doentes com distúrbio infiltrativo ou de armazenamento conhecido, causador de hipertrofia cardíaca que mimetizava a MCOH, como doença de Fabry, amiloidose ou síndrome de Noonan com hipertrofia do VE.

As características demográficas e da doença na avaliação inicial estavam equilibradas entre o mavacamten e o placebo. A média de idades era de 59 anos, 54% (mavacamten) *vs.* 65% (placebo) eram do sexo masculino, o índice de massa corporal (IMC) médio era de 30 kg/m^2, a frequência cardíaca média de 63 bpm, a pressão arterial média de 128/76 mmHg e 90% eram caucasianos. Na avaliação inicial, aproximadamente 73% dos indivíduos aleatorizados pertenciam à classe II da NYHA e 27% à classe III da NYHA. A FEVE média era de 74% e o TSVE médio com Valsalva de 73 mmHg. 8% tiveram terapêutica anterior para redução septal, 75% tomavam bloqueadores beta, 17% tomavam bloqueadores dos canais de cálcio, 14% tinham antecedentes de fibrilhação auricular e 23% tinham um cardioversor desfibrilhador implantável (23%). O EXPLORER-HCM incluiu 85 doentes com idade igual ou superior a 65 anos; 45 doentes receberam o mavacamten.

A medida de resultado primária incluiu uma mudança na semana 30 da capacidade de exercício medida por pVO_2 e dos sintomas medidos pela classificação funcional da NYHA, definida como melhoria do pVO_2 ≥ 1,5 ml/kg/min e melhoria da classe da NYHA de, pelo menos, 1 OU melhoria do pVO_2 ≥ 3,0 ml/kg/min e ausência de agravamento da classe da NYHA.

Uma maior proporção de doentes tratados com mavacamten satisfez os *endpoints* primários e secundários na semana 30 em comparação com placebo (ver tabela 4).

Tabela 4: Análise dos *endpoints* primários compostos e secundários do estudo EXPLORER-HCM

	Mavacamten N = 123	**Placebo N = 128**
Doentes que alcançaram o *endpoint* primário na semana 30, n (%)	45 (37%)	22 (17%)
Diferença de tratamento (IC 95%)	19,4 (8,67; 30,13)	
Valor p	0,0005	
Alteração em relação ao gradiente de pico do TSVE pós-exercício da avaliação inicial na semana 30, mmHg	N = 123	N = 128
Média (DP)	-47 (40)	-10 (30)
Diferença de tratamento* (IC 95%)	-35 (-43; -28)	
Valor p	< 0,0001	
Alteração da avaliação inicial até à semana 30 no pVO_2, ml/kg/min	N = 123	N = 128
Média (DP)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Diferença de tratamento* (IC 95%)	1,4 (0,6; 2)	
Valor p	< 0,0006	
Doentes com melhoria da classe da NYHA ≥ 1 na semana 30	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65%)	40 (31%)
Diferença de tratamento (IC 95%)	34 (22; 45)	
Valor p	< 0,0001	
Alteração da avaliação inicial até à semana 30 na KCCQ-23 CSS†	N = 92	N = 88
Média (DP)	14 (14)	4 (14)
Diferença de tratamento* (IC 95%)	9 (5; 13)	
Valor p	< 0,0001	
Avaliação inicial	N = 99	N = 97
Média (DP)	71 (16)	71 (19)
Alteração da avaliação inicial até à semana 30 na pontuação do domínio HCMSQ SoB‡	N = 85	N = 86
Média (DP)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Diferença de tratamento* (IC 95%)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
Valor p	< 0,0001	
Avaliação inicial	N = 108	N = 109
Média (DP)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Diferença da média dos mínimos quadrados
† KCCQ-23 CSS = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score* (pontuação do resumo clínico do Questionário Kansas City de 23 itens sobre miocardiopatia). A KCCQ-23 CSS deriva da pontuação total de sintomas (TSS, *Total Symptoms Score*) e da pontuação de limitações físicas (PL, *Physical Limitations*) do KCCQ-23. A CSS varia de 0 a 100, sendo que as pontuações mais altas representam melhores estados de saúde. Um efeito significativo do tratamento na KCCQ-23 CSS que favorecia o mavacamten foi observado pela primeira vez na semana 6 e permaneceu consistente até à semana 30.
‡ HCMSQ SoB = *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath* (Questionário de sintomas da miocardiopatia hipertrófica — Falta de ar). A pontuação do domínio HCMSQ SoB mede a frequência e a gravidade da falta de ar. A pontuação do domínio HCMSQ SoB varia de 0 a 18, sendo que as pontuações mais baixas representam menor falta de ar. Um efeito significativo do tratamento no HCMSQ SoB que favorecia o mavacamten foi observado pela primeira vez na semana 4 e permaneceu consistente até à semana 30.

Uma variedade de características demográficas, características da doença na avaliação inicial e medicamentos concomitantes na avaliação inicial foram examinados quanto à sua influência nos

resultados. Os resultados da análise primária favoreceram consistentemente o mavacamten em todos os subgrupos analisados.

VALOR-HCM
A eficácia do mavacamten foi avaliada num estudo de fase 3 em dupla ocultação, aleatorizado, de 16 semanas, controlado com placebo em 112 doentes com MCOH sintomática elegíveis para terapêutica de redução septal (TRS). Foram incluídos no estudo os doentes com MCOH refratária à medicação e gravemente sintomática, e NYHA classe III/IV ou classe II com síncope ou pré-síncope de esforço. Os doentes tinham de ter um gradiente de pico do TSVE ≥ 50 mmHg em repouso ou com provocação e uma FEVE ≥ 60%. Os doentes tinham de ter sido referenciados ou ter estado em consideração ativa nos 12 meses anteriores para TRS e ter considerado ativamente o agendamento do procedimento.

Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber tratamento com mavacamten ou placebo uma vez por dia. A dose foi ajustada periodicamente dentro do intervalo de dose de 2,5 mg a 15 mg para otimizar a resposta do doente.

As características demográficas e da doença na avaliação inicial estavam equilibradas entre o mavacamten e o placebo. A média de idades era de 60,3 anos, 51% eram do sexo masculino, o IMC médio era de 31 kg/m^2, a frequência cardíaca média de 64 bpm, a pressão arterial média de 131/74 mmHg e 89% eram caucasianos. Na avaliação inicial, aproximadamente 7% dos indivíduos aleatorizados pertenciam à classe II da NYHA e 92% à classe III da NYHA. 46% tomavam bloqueadores beta em monoterapia, 15% tomavam bloqueadores dos canais de cálcio em monoterapia, 33% tomavam uma associação de bloqueadores beta e bloqueadores dos canais de cálcio, e 20% tomavam disopiramida isoladamente ou em associação com outro tratamento. O VALOR-HCM incluiu 45 doentes com idade igual ou superior a 65 anos; 24 doentes receberam o mavacamten.

Ficou demonstrado que o mavacamten é superior ao placebo a alcançar o *endpoint* primário composto na semana 16 (ver tabela 5). O *endpoint* primário foi um composto de
- decisão do doente de avançar com a TRS antes da semana 16 ou na semana 16, ou de
- doentes que se mantinham elegíveis para TRS (gradiente do TSVE ≥ 50 mmHg e NYHA classe III-IV, ou classe II com síncope ou pré-síncope de esforço) na semana 16.

Os efeitos do tratamento com mavacamten na obstrução do TSVE, a capacidade funcional, o estado de saúde e biomarcadores cardíacos foram avaliados pela alteração em relação à avaliação inicial até à semana 16 do gradiente do TSVE pós-exercício, da proporção de doentes com melhoria da classe da NYHA, da KCCQ-23 CSS, da NT-proBNP e da troponina I cardíaca. No estudo VALOR-HCM, o teste hierárquico de *endpoints* de eficácia secundários demonstrou uma melhoria significativa no grupo de mavacamten em comparação com o grupo de placebo (ver tabela 5).

Tabela 5: Análise dos *endpoints* primários compostos e secundários do estudo VALOR-HCM

	Mavacamten N = 56	**Placebo N = 56**
Doentes que alcançaram o *endpoint* primário composto na semana 16, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Diferença de tratamento (IC 95%)	58,9 (44,0; 73,9)	
Valor p	< 0,0001	
Decisão do doente de avançar com TRS	2 (3,6)	2 (3,6)
Elegível para TRS com base nos critérios de orientação	8 (14,3)	39 (69,6)
Estado de TRS não avaliável (imputado como tendo alcançado o *endpoint* primário)	0 (0,0)	2 (3,6)

	Mavacamten N = 56	Placebo N = 56
Alteração em relação ao gradiente de pico do TSVE pós-exercício da avaliação inicial na semana 16, (mmHg)	N = 55	N = 53
Média (DP)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Diferença de tratamento* (IC 95%)	-37,2 (-48,1; -26,2)	
Valor p	< 0,0001	
Doentes com melhoria da classe da NYHA ≥ 1 na semana 16	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62,5%)	12 (21,4%)
Diferença de tratamento (IC 95%)	41,1 (24,5%; 57,7%)	
Valor p	< 0,0001	
Alteração da avaliação inicial até à semana 16 na KCCQ-23 CSS†	N = 55	N = 53
Média (DP)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Diferença de tratamento* (IC 95%)	9,5 (4,9; 14,0)	
Valor p	< 0,0001	
Avaliação inicial	N = 56	N = 56
Média (DP)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Alteração da avaliação inicial até à semana 16 na NT-proBNP	N = 55	N = 53
Rácio da média geométrica ng/l	0,35	1,13
Rácio da média geométrica mavacamten/placebo (IC 95%)	0,33 (0,27; 0,42)	
Valor p	< 0,0001	
Alteração da avaliação inicial até à semana 16 na troponina cardíaca I	N = 55	N = 53
Rácio da média geométrica ng/l	0,50	1,03
Rácio da média geométrica mavacamten/placebo (IC 95%)	0,53 (0,41; 0,70)	
Valor p	< 0,0001	

* Diferença da média dos mínimos quadrados.
† KCCQ-23 CSS = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score* (pontuação do resumo clínico do Questionário Kansas City de 23 itens sobre miocardiopatia). A KCCQ-23 CSS deriva da pontuação total de sintomas (TSS, *Total Symptoms Score*) e da pontuação de limitações físicas (PL, *Physical Limitations*) do KCCQ-23. A CSS varia de 0 a 100, sendo que as pontuações mais altas representam melhores estados de saúde.

No estudo VALOR-HCM, o *endpoint* secundário da NT-proBNP na semana 16 (ver tabela 5) revelou uma redução sustentada em relação à avaliação inicial após o tratamento com mavacamten em comparação com o placebo, semelhante à observada no EXPLORER-HCM na semana 30.
A análise exploratória do índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) e do índice de volume da aurícula esquerda (IVAE) revelou reduções nos doentes tratados com mavacamten em comparação com o placebo no EXPLORER-HCM e no VALOR-HCM.

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com CAMZYOS em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da MCH (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

<u>Absorção</u>

O mavacamten é prontamente absorvido com um t_{max} mediano de 1 hora (intervalo: 0,5 a 3 horas) após a administração oral, com uma biodisponibilidade oral estimada de aproximadamente 85% no intervalo de doses clínicas. O aumento da exposição ao mavacamten é geralmente proporcional à dose após doses diárias de mavacamten (2 mg a 48 mg).

Após uma dose única de 15 mg de mavacamten, a C_{max} e a AUC_{inf} são 47% e 241% superiores, respetivamente, nos metabolizadores fracos do CYP2C19 em comparação com os metabolizadores normais. A semivida média é prolongada nos metabolizadores fracos do CYP2C19 em comparação com os metabolizadores normais (23 dias *versus* 6 a 9 dias, respetivamente).

A variabilidade FC interindividual é moderada, com um coeficiente de variação da exposição de aproximadamente 30-50% na C_{max} e na AUC.

Uma refeição com alto teor em gordura e rica em calorias retardou a absorção, tendo resultado num t_{max} mediano de 4 horas (intervalo: 0,5 a 8 horas) no estado alimentado, em comparação com 1 h no estado em jejum. A administração com refeições resultou numa diminuição de 12% da $AUC_{0\text{-}inf}$, embora esta diminuição não seja considerada clinicamente significativa. O mavacamten pode ser administrado com ou sem refeições.

Como o mavacamten é titulado com base na resposta clínica (ver secção 4.2), as exposições simuladas em estado estacionário são resumidas utilizando a dosagem individualizada por fenótipo (ver tabela 6).

Tabela 6: Concentração simulada em estado estacionário por dose e fenótipo do CYP2C19 em doentes titulados para o efeito com base no TSVE com Valsalva e na FEVE

Dose	**Concentração mediana (ng/ml)**				
	Metabolizadores fracos	**Metabolizadores intermédios**	**Metabolizadores normais**	**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

Distribuição

A ligação do mavacamten às proteínas plasmáticas é de 97-98% nos estudos clínicos. A relação de concentração sangue-plasma é de 0,79. O volume de distribuição aparente (Vd/F) variou entre 114 l e 206 l. Não foram realizados estudos específicos destinados a avaliar a distribuição do mavacamten em seres humanos, embora os dados sejam consistentes com um volume de distribuição alto.

Com base em 10 indivíduos do sexo masculino que receberam tratamento por um período máximo de 28 dias, a quantidade de mavacamten distribuída para o sémen foi considerada baixa.

Biotransformação

O mavacamten é extensivamente metabolizado, sobretudo através do CYP2C19 (74%), do CYP3A4 (18%) e do CYP2C9 (7,6%), com base na fenotipagem de reação *in vitro*. Espera-se que o metabolismo ocorra através das três vias, e principalmente através do CYP2C19 em metabolizadores intermédios, normais, rápidos e ultrarrápidos do CYP2C19. Foram detetados três metabolitos no plasma humano. A exposição do metabolito mais abundante MYK-1078 no plasma humano correspondeu a menos de 4% da exposição do mavacamten, e os outros dois metabolitos apresentaram exposições correspondentes a menos de 3% da exposição do mavacamten, o que indica que estes teriam um impacto mínimo ou nulo na atividade global do mavacamten. Nos metabolizadores fracos do CYP2C19, o mavacamten é metabolizado principalmente pelo CYP3A4. Não existem dados disponíveis sobre o perfil de metabolitos nos metabolizadores fracos do CYP2C19.

Efeito do mavacamten noutras enzimas do CYP
Com base em dados pré-clínicos, para uma dose de até 5 mg nos metabolizadores fracos do CYP2C19 e para uma dose de até 15 mg nos metabolizadores intermédios a ultrarrápidos do CYP2C19, o mavacamten não é um inibidor do CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 ou 3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

Efeito do mavacamten nos transportadores
Dados *in vitro* indicam que o mavacamten não é um inibidor dos principais transportadores de efluxo (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 ou MATE2-K) nem dos principais transportadores de captação (polipéptidos de transporte de aniões orgânicos [OATP], transportadores de catiões orgânicos [OCT] ou transportadores de aniões orgânicos [OAT]) em concentrações terapêuticas para uma dose de até 5 mg nos metabolizadores fracos do CYP2C19 e para uma dose de até 15 mg nos metabolizadores intermédios a ultrarrápidos do CYP2C19.

Eliminação

O mavacamten é eliminado do plasma principalmente por metabolismo através das enzimas do citocromo P450. A semivida terminal é de 6 a 9 dias nos metabolizadores normais do CYP2C19 e de 23 dias para os metabolizadores fracos do CYP2C19.
Estima-se que a semivida seja de 6 dias para os metabolizadores ultrarrápidos do CYP2C19, de 8 dias para os metabolizadores rápidos do CYP2C19 e de 10 dias para os metabolizadores intermédios do CYP2C19.

A acumulação do fármaco ocorre com uma relação de acumulação de cerca de 2 vezes na C_{max} e de cerca de 7 vezes na AUC nos metabolizadores normais do CYP2C19 A acumulação depende do estado de metabolismo do CYP2C19, sendo a maior acumulação observada nos metabolizadores fracos do CYP2C19. Em estado estacionário, a razão entre as concentrações plasmáticas mínimas e máximas com uma dosagem uma vez por dia é de aproximadamente 1,5.

Após uma dose única de 25 mg de mavacamten marcado com ^{14}C nos metabolizadores normais do CYP2C19, 7% e 85% da radioatividade total foram recuperados nas fezes e na urina dos metabolizadores normais do CYP2C19, respetivamente. A substância ativa inalterada representou aproximadamente 1% e 3% da dose administrada nas fezes e na urina, respetivamente.

Fenótipo do CYP2C19
O CYP2C19 polimórfico é a principal enzima envolvida no metabolismo do mavacamten. Um indivíduo portador de dois alelos funcionais normais é um metabolizador normal do CYP2C19 (por exemplo, *1/*1). Um indivíduo portador de dois alelos não funcionais é um metabolizador fraco do CYP2C19 (por exemplo, *2/*2, *2/*3, *3/*3).
A incidência do fenótipo do metabolizador fraco do CYP2C19 varia entre aproximadamente 2% em populações caucasianas e 18% em populações asiáticas.

Linearidade/não linearidade

A exposição ao mavacamten aumentou aproximadamente de forma proporcional à dose entre 2 mg e 48 mg e espera-se que resulte num aumento da exposição proporcional à dose em todo o intervalo terapêutico de 2,5 mg a 5 mg nos metabolizadores fracos do CYP2C19 e de 2,5 mg a 15 mg nos metabolizadores intermédios a ultrarrápidos do CYP2C19.

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na FC do mavacamten através da utilização da modelação FC da população com base na idade, sexo, raça ou etnia.

Compromisso hepático
Foi realizado um estudo FC de dose única em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) ou moderado (classe B de Child-Pugh), bem como num grupo de controlo com função hepática normal. As exposições ao mavacamten (AUC) aumentaram 3,2 vezes e 1,8 vezes nos doentes com compromisso ligeiro e moderado, respetivamente, em comparação com os doentes com função hepática normal. A função hepática não teve efeito na C_{max}, o que é consistente com a ausência de alteração da taxa de absorção e/ou do volume de distribuição. A quantidade de mavacamten excretada

na urina nos 3 grupos estudados foi de 3%. Não foi realizado um estudo FC específico em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

Compromisso renal
Cerca de 3% de uma dose de mavacamten é excretada na urina como substância original. Uma análise FC da população, que incluiu uma TFGe mínima de 29,5 ml/min/1,73 m^2, não demonstrou qualquer correlação entre a função renal e a exposição. Não foi realizado um estudo FC específico em doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Os achados toxicológicos estiveram geralmente relacionados com reduções adversas da função cardíaca, consistentes com a farmacologia primária exagerada em animais saudáveis. Estes efeitos ocorreram em exposições clinicamente relevantes.

Toxicidade reprodutiva e fertilidade

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, não houve evidência de efeitos do mavacamten no acasalamento e fertilidade de ratos machos ou fêmeas ou na viabilidade e fertilidade das crias das progenitoras em qualquer dose testada. No entanto, as exposições plasmáticas (AUC) do mavacamten nas doses mais altas testadas foram inferiores às dos seres humanos na dose humana máxima recomendada (DHMR).

Desenvolvimento embriofetal e pós-natal

O mavacamten afetou negativamente o desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos. Quando o mavacamten foi administrado por via oral a ratos prenhes durante o período de organogénese, observou-se uma diminuição do peso corporal fetal médio, um aumento das perdas pós-implantação e malformações fetais (viscerais e esqueléticas) em exposições clinicamente relevantes. As malformações viscerais envolveram cardiopatia congénita em fetos, incluindo um *situs inversus* total, enquanto as malformações esqueléticas manifestaram-se principalmente como um aumento das incidências de estérnebras fundidas.

Quando o mavacamten foi administrado por via oral a coelhos prenhes durante o período de organogénese, foram observadas malformações viscerais e esqueléticas, que consistiram em malformações dos grandes vasos (dilatação do tronco pulmonar e/ou arco aórtico), fenda palatina e maiores incidências de estérnebras fundidas. Os níveis de exposição plasmática materna (AUC) no nível de dose sem efeito para o desenvolvimento embriofetal em ambas as espécies foram inferiores aos observados em seres humanos na DHMR.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, a administração de mavacamten a ratos prenhes do dia 6 da gestação ao dia 20 da lactação/pós-parto não resultou em efeitos adversos nas progenitoras ou crias expostas diariamente desde antes do nascimento (*in utero*) até à lactação. A exposição materna foi inferior à DHMR. Não existem informações disponíveis sobre a excreção do mavacamten no leite animal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Sílica coloidal hidratada
Manitol (E421)

Hipromelose (E464)
Croscarmelose sódica (E468)
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Todas as dosagens
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)

CAMZYOS 2,5 mg cápsulas
Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

CAMZYOS 5 mg cápsulas
Óxido de ferro amarelo (E172)

CAMZYOS 10 mg cápsulas
Óxido de ferro vermelho (E172)

CAMZYOS 15 mg cápsulas
Óxido de ferro negro (E172)

Tinta de impressão

Óxido de ferro negro (E172)
Goma-laca (E904)
Propilenoglicol (E1520)
Solução de amónia concentrada (E527)
Hidróxido de potássio (E525)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de cloreto de polivinilo (PVC)/policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/folha de alumínio contendo 14 cápsulas.

Apresentação: 14, 28 ou 98 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1716/001-012

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de CAMZYOS em cada Estado-Membro, o Titular da AIM tem de acordar com a autoridade nacional competente o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.
O programa educacional tem como objetivo educar os profissionais de saúde (PS) e os doentes sobre riscos importantes associados a CAMZYOS.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde CAMZYOS seja comercializado, todos os PS que prescrevem CAMZYOS tenham acesso a/lhes seja fornecido o pacote de informações para profissionais de saúde:

- Informação sobre onde encontrar o mais recente Resumo das Características do Medicamento (RCM)
- Lista de verificação do PS
- Guia do doente
- Cartão do doente

A **lista de verificação do PS** incluirá as seguintes mensagens:

Antes do início do tratamento

Para doentes com potencial para engravidar

- Confirme um teste de gravidez negativo;
- Informe acerca do risco de toxicidade embriofetal associada a CAMZYOS;
- Informe acerca da necessidade de evitar a gravidez e da necessidade de utilização de um método contracetivo eficaz durante o tratamento com CAMZYOS e durante 6 meses após a descontinuação;
- Instrua as doentes a contactá-lo imediatamente, ou a outro membro da sua equipa de cuidados de saúde, se engravidarem ou suspeitarem que possam estar grávidas.

Para todos os doentes

- Realize uma avaliação por ecocardiograma e confirme que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) do doente é ≥ 55% antes de iniciar o tratamento;
- Os doentes devem ser genotipados para o fenótipo do CYP2C19 a fim de determinar a dose adequada de CAMZYOS;
- Avalie as potenciais interações que envolvem CAMZYOS e qualquer medicamento (incluindo medicamentos sujeitos a receita médica e de venda livre), suplementos à base de plantas e sumo de toranja. Orientação detalhada sobre modificações da dose/contraindicações com medicamentos concomitantes, com base no estado do fenótipo do CYP2C19 do doente, está incluída no Resumo das Características do Medicamento (Tabela 1 e Tabela 2 da Secção 4);
- Informe o doente do risco de insuficiência cardíaca associado a CAMZYOS e de que têm de consultar de imediato o respetivo profissional de saúde ou procurar assistência médica se sentir agravamento, persistência ou aparecimento de dispneia, dor torácica, cansaço, palpitações ou inchaço das pernas;
- Informe o doente do risco de potenciais interações que envolvem CAMZYOS e de que não deve iniciar, interromper ou alterar a dose de qualquer medicação que esteja a tomar sem falar consigo primeiro;
- Forneça ao doente o guia do doente e destaque a presença do cartão do doente no interior do guia.

Durante o tratamento, em cada consulta clínica (conforme descrito no Resumo das Características do Medicamento)

Para doentes com potencial para engravidar

- Lembre as doentes do risco de toxicidade embriofetal associada a CAMZYOS;
- Informe acerca da necessidade de evitar a gravidez e da necessidade de utilização de um método contracetivo eficaz durante o tratamento e durante 6 meses após a descontinuação;
- Verifique periodicamente o estado de gravidez ao longo do tratamento;
- Instrua as doentes a contactá-lo imediatamente, ou a outro membro da sua equipa de cuidados de saúde, se engravidarem ou suspeitarem que possam estar grávidas.

Para todos os doentes

- Confirme se a FEVE é ≥ 50% utilizando uma avaliação por ecocardiograma. Se, em qualquer consulta, a FEVE for < 50%, interrompa o tratamento durante, pelo menos, 4 semanas e até a FEVE ser ≥ 50%;
- Avalie o gradiente do TSVE com manobra de Valsalva e ajuste a dose de acordo com a orientação fornecida na Secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento;

- Avalie o doente quanto a sinais, sintomas e achados clínicos de insuficiência cardíaca de acordo com a orientação fornecida nas Secções 4.2 e 4.4 do Resumo das Características do Medicamento;
- Avalie a existência de doenças intercorrentes, como infeções ou arritmia (por exemplo, fibrilhação auricular ou outra taquiarritmia não controlada);
- Avalie as interações que envolvem CAMZYOS e qualquer medicamento (incluindo medicamentos sujeitos a receita médica e de venda livre), suplementos herbários e sumo de toranja que o doente iniciou pela primeira vez, alterou a dose ou planeia tomar no futuro. Orientação detalhada sobre modificações da dose/contraindicações com medicamentos concomitantes, com base no estado do fenótipo do CYP2C19 do doente, está incluída no Resumo das Características do Medicamento (Tabela 1 e Tabela 2 da Secção 4);
- Lembre o doente dos riscos associados a CAMZYOS e de que tem de consultar de imediato o respetivo PS ou procurar assistência médica se sentir agravamento, persistência ou aparecimento dos seguintes sintomas: dispneia, dor torácica, cansaço, palpitações ou inchaço das pernas;
- Informe o doente dos riscos de potenciais interações que envolvem CAMZYOS;
- Informe o doente das medidas a tomar em caso de sobredosagem e doses esquecidas ou atrasadas;
- Forneça ao doente o guia do doente e o cartão do doente, se necessário.

Após o tratamento
Para doentes com potencial para engravidar
- Informe as doentes da necessidade de evitar a gravidez e da necessidade de utilização de um método contracetivo eficaz durante 6 meses após a descontinuação de CAMZYOS.

O **cartão do doente** incluirá as seguintes mensagens-chave:

- Instruções para o doente: tenha sempre este cartão consigo. Informe qualquer profissional de saúde que o atenda de que está a tomar CAMZYOS.
- CAMZYOS é indicado para o tratamento de miocardiopatia obstrutiva hipertrófica sintomática. Consulte o guia do doente e o folheto informativo para obter mais informações, ou contacte <inserir contacto local da BMS>.

Informações de segurança para doentes com potencial para engravidar (a aparecer primeiro no cartão):
- CAMZYOS pode ser prejudicial para o feto se tomado durante a gravidez.
- CAMZYOS não pode ser tomado se estiver grávida ou se tiver potencial para engravidar e não utilizar um método contracetivo eficaz.
- Se tiver potencial para engravidar, terá de utilizar um método contracetivo eficaz durante o tratamento e durante 6 meses após a última dose.
- Fale com o seu médico se estiver a pensar em engravidar.
- Se suspeitar que pode estar grávida ou se estiver grávida, tem de informar de imediato o responsável pela prescrição ou o seu médico.

Informações de segurança para todos os doentes:
- Informe o responsável pela prescrição ou o seu médico, ou procure de imediato outra assistência médica, se tiver novos sintomas ou agravamento dos sintomas existentes de insuficiência cardíaca, incluindo falta de ar, dor no peito, cansaço, coração acelerado (palpitações) ou inchaço das pernas.
- Informe o responsável pela prescrição ou o seu médico sobre quaisquer condições médicas novas ou existentes.
- Informe o responsável pela prescrição, o seu médico ou farmacêutico sobre o seu tratamento com CAMZYOS antes de iniciar quaisquer novos medicamentos (incluindo medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos de venda livre) ou suplementos herbários, dado que alguns deles podem aumentar a quantidade de CAMZYOS no seu corpo e fazer com que seja mais provável que apresente efeitos indesejáveis (alguns dos quais podem ser graves). Não interrompa a toma nem altere a dose de qualquer medicamento ou suplemento herbário que já

esteja a tomar sem falar primeiro com o seu médico ou farmacêutico, uma vez que os outros medicamentos podem afetar a forma como CAMZYOS funciona.

Preencha esta secção ou peça ao responsável pela prescrição de CAMZYOS para o fazer.
Nome do doente:
Nome do responsável pela prescrição:
Número de telefone do consultório:
Número de telefone fora do horário de expediente:
Nome do hospital (se aplicável):

O **guia do doente** incluirá as seguintes mensagens-chave:

Mensagens de risco de toxicidade embriofetal listadas em primeiro lugar como página destacável:
Se tiver potencial para engravidar, reveja as informações abaixo antes de iniciar o tratamento com CAMZYOS e guarde esta página para consulta.

- CAMZYOS não pode ser tomado se estiver grávida ou tiver potencial para engravidar e não utilizar um método contracetivo eficaz, porque CAMZYOS pode causar lesões no feto.
- Se tiver potencial para engravidar, terá de apresentar um teste de gravidez negativo confirmado antes de começar a tomar CAMZYOS.
- É necessário que utilize um método contracetivo eficaz durante o tratamento e durante 6 meses após a última dose de CAMZYOS. Deve discutir com o seu médico qual(ais) o(s) método(s) contracetivo(s) mais adequado(s) para si.
- Fale com o seu médico se estiver a pensar em engravidar.
- Se suspeitar que pode estar grávida ou se estiver grávida enquanto estiver a receber CAMZYOS, informe de imediato o responsável pela prescrição ou o seu médico. O responsável pela prescrição ou o seu médico discutirá consigo as suas opções de tratamento.

Nas páginas seguintes:

- Tenha sempre o cartão do doente consigo e informe qualquer profissional de saúde que o atenda de que está a tomar CAMZYOS;
- Breve descrição dos ecocardiogramas e do motivo pelo qual são importantes;
- CAMZYOS e a insuficiência cardíaca
  - A insuficiência cardíaca devido a disfunção sistólica é grave e por vezes fatal.
  - Informe o responsável pela prescrição ou o seu médico, ou procure de imediato outra assistência médica, se tiver novos sintomas ou agravamento dos sintomas existentes de insuficiência cardíaca, incluindo falta de ar, dor no peito, cansaço, coração acelerado (palpitações) ou inchaço das pernas.
  - Informe o responsável pela prescrição ou o seu médico sobre quaisquer condições médicas novas ou existentes que tenha antes e durante o tratamento com CAMZYOS.
- CAMZYOS e interações
  - Alguns medicamentos, incluindo os de venda livre e alguns suplementos herbários, podem afetar a quantidade de CAMZYOS no seu corpo e fazer com que seja mais provável ter efeitos indesejáveis (alguns dos quais podem ser graves).
  - Informe o responsável pela prescrição, o seu médico ou farmacêutico acerca de todos os medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos de venda livre e suplementos herbários que toma, mesmo que não os tome todos os dias.
  - Não inicie a toma, interrompa a toma, nem altere a dose de quaisquer medicamentos ou suplementos herbários sem falar com o responsável pela prescrição, o seu médico ou farmacêutico.
  - Alguns exemplos de produtos que podem afetar a quantidade de CAMZYOS existente no seu corpo são apresentados na Tabela 1. Tenha em atenção que estes exemplos são uma orientação e não são considerados uma lista exaustiva de todos os medicamentos possíveis que podem enquadrar-se nesta categoria. A utilização intermitente de produtos que podem afetar os níveis de CAMZYOS no corpo, incluindo medicamentos sujeitos a receita médica e de venda livre, suplementos herbários e sumo de toranja, não é recomendada.
    Produtos listados na Tabela 1 “Exemplos de produtos que podem afetar CAMZYOS”:

- Omeprazol, esomeprazol
- Verapamilo, diltiazem
- Claritromicina, rifampicina
- Fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol
- Fluoxetina, fluvoxamina
- Ritonavir, cobicistate
- Sumo de toranja

- Quando devo procurar assistência médica
  - Informe qualquer profissional de saúde que o atenda se ocorrerem efeitos indesejáveis durante a toma de CAMZYOS, mesmo os não indicados neste guia do doente.
  - Informe o responsável pela prescrição ou o seu médico, ou procure de imediato outra assistência médica, se tiver novos sintomas ou agravamento dos sintomas existentes de insuficiência cardíaca, incluindo falta de ar, dor no peito, cansaço, coração acelerado (palpitações) ou inchaço das pernas.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

CAMZYOS 2,5 mg cápsulas
mavacamten

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém 2,5 mg de mavacamten.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas

14 cápsulas
28 cápsulas
98 cápsulas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1716/001 (apresentação: 14 cápsulas)
EU/1/23/1716/002 (apresentação: 28 cápsulas)
EU/1/23/1716/009 (apresentação: 98 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CAMZYOS 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

CAMZYOS 2,5 mg cápsulas
mavacamten

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

CAMZYOS 5 mg cápsulas
mavacamten

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém 5 mg de mavacamten.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas

14 cápsulas
28 cápsulas
98 cápsulas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1716/003 (apresentação: 14 cápsulas)
EU/1/23/1716/004 (apresentação: 28 cápsulas)
EU/1/23/1716/010 (apresentação: 98 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CAMZYOS 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

CAMZYOS 5 mg cápsulas
mavacamten

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

CAMZYOS 10 mg cápsulas
mavacamten

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém 10 mg de mavacamten.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas

14 cápsulas
28 cápsulas
98 cápsulas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1716/005 (apresentação: 14 cápsulas)
EU/1/23/1716/006 (apresentação: 28 cápsulas)
EU/1/23/1716/011 (apresentação: 98 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CAMZYOS 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

CAMZYOS 10 mg cápsulas
mavacamten

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

CAMZYOS 15 mg cápsulas
mavacamten

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula contém 15 mg de mavacamten.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas

14 cápsulas
28 cápsulas
98 cápsulas

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1716/007 (apresentação: 14 cápsulas)
EU/1/23/1716/008 (apresentação: 28 cápsulas)
EU/1/23/1716/012 (apresentação: 98 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CAMZYOS 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

CAMZYOS 15 mg cápsulas
mavacamten

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

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

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico irá dar-lhe um cartão do doente e o guia do doente. Leia-os com atenção e siga as instruções fornecidas.
- Mostre sempre o cartão do doente ao médico, farmacêutico ou enfermeiro quando estiver com algum deles ou no caso de se dirigir ao hospital.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é CAMZYOS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar CAMZYOS
3. Como tomar CAMZYOS
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar CAMZYOS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é CAMZYOS e para que é utilizado

O que é CAMZYOS
CAMZYOS contém a substância ativa mavacamten. O mavacamten é um inibidor reversível da miosina cardíaca, o que significa que altera a ação da proteína muscular miosina nas células do músculo cardíaco.

Para que é utilizado CAMZYOS
CAMZYOS é utilizado para tratar adultos com um tipo de doença cardíaca chamada miocardiopatia obstrutiva hipertrófica (MCOH).

Sobre a miocardiopatia obstrutiva hipertrófica
A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é uma doença em que as paredes da câmara cardíaca esquerda (ventrículo) se contraem com mais força e se tornam mais espessas do que o normal. À medida que ficam mais espessas, as paredes podem bloquear (obstruir) o fluxo de sangue para fora do coração e podem também tornar o coração rígido. Esta obstrução faz com que seja mais difícil para o sangue fluir para dentro e para fora do coração e ser bombeado para o corpo a cada batimento cardíaco, uma condição conhecida como miocardiopatia obstrutiva hipertrófica (MCOH). Os sintomas da MCOH são: dor no peito e falta de ar (especialmente com exercício físico); cansaço, ritmos cardíacos anormais, tonturas, sensação de se estar prestes a desmaiar, desmaio (síncope) e inchaço dos tornozelos, pés, pernas, abdómen e/ou veias do pescoço.

Como funciona CAMZYOS
CAMZYOS funciona reduzindo o excesso de contração do coração e a obstrução do fluxo sanguíneo para o corpo. Como resultado, pode melhorar os seus sintomas e a sua capacidade para estar ativo.

2. O que precisa de saber antes de tomar CAMZYOS

Não tome CAMZYOS se:
- tem alergia ao mavacamten ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- está grávida ou é uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza métodos contracetivos eficazes.
- se está a tomar medicamentos que possam aumentar o nível de CAMZYOS no sangue, tais como:
  - medicamentos orais para tratar infeções fúngicas, como itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol,
  - determinados medicamentos para tratar infeções bacterianas, como os antibióticos de claritromicina,
  - determinados medicamentos para tratar a infeção pelo VIH, como cobicistate, ritonavir,
  - determinados medicamentos utilizados para tratar cancro, como ceritinib, idelalisib, tucatinib.

Pergunte ao seu médico se o medicamento que está a tomar impede a toma do mavacamten. Ver secção "Outros medicamentos e CAMZYOS"

Advertências e precauções

Testes de rotina
O seu médico irá avaliar o estado do seu coração (a sua função cardíaca) através de um ecocardiograma (uma ecografia que obtém imagens do seu coração) antes da sua primeira dose e regularmente durante o tratamento com CAMZYOS. É muito importante comparecer nestas consultas de realização de ecocardiogramas, porque o seu médico precisa de verificar o efeito do CAMZYOS no seu coração. A sua dose de tratamento poderá ter de ser ajustada para melhorar a sua resposta ou reduzir os efeitos indesejáveis.
Se for uma mulher que pode engravidar, o seu médico poderá realizar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com CAMZYOS.
O seu médico pode realizar um teste para verificar como este medicamento se degrada (metaboliza) no seu corpo porque tal pode ser utilizado para orientar o seu tratamento com CAMZYOS (ver secção 3).

Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico:
- **se tiver algum destes sintomas durante o tratamento com CAMZYOS:**
  - falta de ar nova ou agravada,
  - dor no peito,
  - cansaço,
  - palpitações (um batimento cardíaco forte que pode ser rápido ou irregular) ou
  - inchaço das pernas.

  Estes podem ser sinais e sintomas de disfunção sistólica, uma condição em que o coração não consegue bombear com força suficiente, o que pode ser fatal e levar a insuficiência cardíaca.
- **se desenvolver** uma infeção grave ou batimentos cardíacos irregulares (arritmia), dado que pode aumentar o risco de desenvolver insuficiência cardíaca.

O seu médico pode precisar de realizar testes adicionais da sua função cardíaca, interromper o tratamento ou alterar a sua dose, dependendo da forma como se sente.

Mulheres com potencial para engravidar
Se utilizado durante a gravidez, CAMZYOS pode causar lesões no feto. Antes de iniciar o tratamento com CAMZYOS, o seu médico irá explicar o risco e pedir-lhe para fazer um teste de gravidez para garantir que não está grávida. O seu médico irá dar-lhe um cartão que explica porque não deve engravidar enquanto estiver a tomar CAMZYOS. Explica ainda por que motivo deve evitar engravidar

enquanto toma CAMZYOS. Tem de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 6 meses depois de parar o tratamento (ver a secção "Gravidez e amamentação"). Se engravidar enquanto estiver a tomar CAMZYOS, informe imediatamente o seu médico. O seu médico irá parar o tratamento (ver "Se parar de tomar CAMZYOS" na secção 3).

Crianças e adolescentes
Não dê este medicamento a crianças (com idade inferior a 18 anos) porque a eficácia e segurança do CAMZYOS não foram estudadas em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e CAMZYOS
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque alguns medicamentos podem afetar a forma como CAMZYOS funciona.
Alguns medicamentos podem aumentar a quantidade de CAMZYOS no seu corpo e fazer com que seja mais provável que apresente efeitos indesejáveis que podem ser graves. Outros medicamentos podem reduzir a quantidade de CAMZYOS no seu corpo e podem reduzir os seus efeitos benéficos.
Em particular, antes de tomar CAMZYOS, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado ou tiver alterado recentemente a dose de qualquer um dos seguintes medicamentos:

- alguns medicamentos utilizados para reduzir a quantidade de ácido que o seu estômago produz (cimetidina, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol)
- antibióticos para infeções bacterianas (como claritromicina, eritromicina)
- medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas (como itraconazol, fluconazol, cetoconazol, posaconazol e voriconazol)
- medicamentos utilizados para tratar a depressão (como fluoxetina, fluvoxamina, citalopram)
- medicamentos para infeções pelo VIH (como ritonavir, cobicistate, efavirenz)
- rifampicina (um antibiótico para infeções bacterianas, como tuberculose)
- apalutamida, enzalutamida, mitotano, ceritinib, idelalisib, ribociclib, tucatinib (medicamentos utilizados no tratamento de determinados tipos de cancro)
- medicamentos para ataques epiléticos (convulsões) ou epilepsia (como carbamazepina e fenitoína, fenobarbital, primidona)
- hipericão (um medicamento à base de plantas para a depressão)
- medicamentos que afetam o seu coração (como bloqueadores beta e bloqueadores dos canais de cálcio, por exemplo verapamilo e diltiazem)
- medicamentos que tornam o seu coração mais resistente à atividade anormal (como bloqueadores dos canais de sódio, por exemplo desopiramida)
- ticlopidina (um medicamento para prevenir ataques cardíacos e AVC)
- letermovir (um medicamento para tratar infeções por citomegalovírus)
- noretindrona (um medicamento para tratar vários problemas menstruais)
- prednisona (esteroide).

Se tomar ou tiver tomado qualquer um destes medicamentos, ou se tiver alterado a dose, o seu médico precisa de monitorizá-lo de forma rigorosa, pode ter de alterar a sua dose de CAMZYOS ou considerar tratamentos alternativos.

Se não tiver a certeza se está a tomar algum dos medicamentos acima mencionados, pergunte ao seu médico ou farmacêutico antes de tomar CAMZYOS. Antes de parar ou alterar a dose de um medicamento ou iniciar um novo medicamento, informe o seu médico ou farmacêutico.

Não tome nenhum dos medicamentos acima indicados ocasionalmente ou de vez em quando (sem fazer parte de um calendário regular), dado que pode alterar a quantidade de CAMZYOS no seu corpo.

CAMZYOS com alimentos e bebidas
Deve ter cuidado quando beber sumo de toranja durante o tratamento com CAMZYOS, visto que pode alterar a quantidade de CAMZYOS no seu corpo.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez
Não tome CAMZYOS durante a gravidez, durante 6 meses antes de engravidar ou se for uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza métodos contracetivos eficazes. CAMZYOS pode ser prejudicial para o feto. Se for uma mulher que pode engravidar, o seu médico informá-la-á sobre este risco e verificará se está grávida antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento. O seu médico irá dar-lhe um cartão que explica porque não deve engravidar enquanto estiver a tomar CAMZYOS. Se engravidar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar enquanto estiver a tomar CAMZYOS, informe imediatamente o seu médico.

Amamentação
Desconhece-se se CAMZYOS passa através do leite materno. Não pode amamentar enquanto estiver a tomar CAMZYOS.

Condução de veículos e utilização de máquinas
O mavacamten pode afetar ligeiramente a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar este medicamento, não conduza um veículo, não ande de bicicleta nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

CAMZYOS contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar CAMZYOS

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Quanto tomar
A dose inicial recomendada é de 2,5 mg ou 5 mg tomada por via oral uma vez por dia. O seu médico pode realizar um teste para verificar como este medicamento se degrada (metaboliza) no seu corpo. O resultado pode orientar o seu tratamento com CAMZYOS. Se tiver problemas no fígado, o seu médico pode também prescrever uma dose inicial reduzida.

O seu médico irá monitorizar o estado de funcionamento do seu coração enquanto estiver a tomar CAMZYOS por meio de ecocardiogramas e poderá alterar a sua dose (aumentar, diminuir ou parar temporariamente), com base nos resultados.

O seu médico irá dizer-lhe quanto CAMZYOS deve tomar.
O seu médico irá prescrever-lhe uma dose diária única de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg. A dose única máxima é de 15 mg uma vez por dia.

Tome sempre CAMZYOS como prescrito pelo seu médico.

O primeiro ecocardiograma será realizado antes de iniciar o tratamento e novamente durante as consultas de acompanhamento nas semanas 4, 8 e 12 para avaliar a sua resposta a CAMZYOS. Posteriormente, serão realizados ecocardiogramas de rotina a cada 3 meses ou 6 meses. Se, a qualquer momento, o seu médico alterar a sua dose de CAMZYOS, será realizado um ecocardiograma 4 semanas depois para garantir que está a receber uma dose benéfica.

Como tomar este medicamento
- Engula a cápsula inteira com um copo de água aproximadamente à mesma hora todos os dias.
- Pode tomar o medicamento com alimentos ou entre refeições.

Se tomar mais CAMZYOS do que deveria
Se tomar mais cápsulas do que deveria, contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente a um hospital se tiver tomado 3 a 5 vezes a dose recomendada. Se possível, leve consigo a embalagem do medicamento e este folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar CAMZYOS
Caso se tenha esquecido de tomar CAMZYOS à hora habitual, tome a sua dose assim que se lembrar no mesmo dia e tome a sua próxima dose à hora habitual no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma cápsula que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar CAMZYOS
Não pare de tomar CAMZYOS, a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Se quiser parar de tomar CAMZYOS, informe o seu médico para discutir a melhor forma de o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves
Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se tiver algum destes sintomas durante o tratamento com CAMZYOS:
- falta de ar nova ou agravada, dor no peito, cansaço, palpitações (um batimento cardíaco forte que pode ser rápido ou irregular) ou inchaço das pernas. Estes podem ser sinais e sintomas de disfunção sistólica (uma condição em que o coração não consegue bombear com força suficiente), o que pode levar a insuficiência cardíaca e ser fatal. *(Efeito indesejável frequente)*

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- tonturas
- dificuldade em respirar

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- desmaio

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar CAMZYOS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de CAMZYOS

- A(s) substância(s) ativa(s) é (são) mavacamten. Cada cápsula contém 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg de mavacamten.
- Os outros componentes são:
  - conteúdo da cápsula: sílica coloidal hidratada, manitol (E421), hipromelose (E464), croscarmelose sódica (E468, ver secção 2 "CAMZYOS contém sódio"), estearato de magnésio
  - invólucro da cápsula:
    CAMZYOS 2,5 mg cápsulas
    gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro negro (E172), óxido de ferro vermelho (E172)
    CAMZYOS 5 mg cápsulas
    gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172)
    CAMZYOS 10 mg cápsulas
    gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172)
    CAMZYOS 15 mg cápsulas
    gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro negro (E172)
  - tinta de impressão: óxido de ferro negro (E172), goma-laca (E904), propilenoglicol (E1520), solução de amónia concentrada (E527), hidróxido de potássio (E525).

Qual o aspeto de CAMZYOS e conteúdo da embalagem

- As cápsulas CAMZYOS 2,5 mg, cerca de 18,0 mm de comprimento, têm uma tampa opaca roxa clara e corpo opaco branco impresso a tinta preta com "2.5 mg" na tampa e "Mava" no corpo.
- As cápsulas CAMZYOS 5 mg, cerca de 18,0 mm de comprimento, têm uma tampa opaca amarela e corpo opaco branco impresso a tinta preta com "5 mg" na tampa e "Mava" no corpo.
- As cápsulas CAMZYOS 10 mg, cerca de 18,0 mm de comprimento, têm uma tampa opaca cor-de-rosa e corpo opaco branco impresso a tinta preta com "10 mg" na tampa e "Mava" no corpo.
- As cápsulas CAMZYOS 15 mg, cerca de 18,0 mm de comprimento, têm uma tampa opaca cinzenta e corpo opaco branco impresso a tinta preta com "15 mg" na tampa e "Mava" no corpo.

As cápsulas estão embaladas em blisters de folha de alumínio que contêm 14 cápsulas.

Cada embalagem contém 14, 28 ou 98 cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

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

Κύπρος
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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.