

Monographie de produit

Inclure les renseignements sur le médicament à l'intention du patient

^{Pr}**MYQORZO**^{MD}

Comprimés d'aficamten

Comprimés de 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, par voie orale

Inhibiteur de la myosine cardiaque

Cytokinetics Inc.

South San Francisco, CA 94080

Date d'approbation :

2026-10-14

Distribué par : Innomar Strategies Inc., Oakville (Ontario) L6L 0C4

Numéro de contrôle : 300660

MYQORZO et le logo MYQORZO sont des marques déposées de Cytokinetics, Incorporated.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet.

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1. Indications.....	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2. Contre-indications	4
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	4
4. Posologie et administration	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5. Surdose	7
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	8
7. Mises en garde et précautions	9
Appareil cardiovasculaire	9
Conduite et utilisation de machines.....	9
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants et adolescents.....	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8. Effets indésirables.....	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	11
9.	Interactions médicamenteuses	12
9.1	Interactions médicamenteuses graves	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	16
10.	Pharmacologie clinique	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique	18
11.	Conservation, stabilité et mise au rebut	19
	Partie 2 : Renseignements scientifiques	21
13.	Renseignements pharmaceutiques	21
14.	Essais cliniques	21
14.1	Essais cliniques par indication	21
15.	Microbiologie	27
16.	Toxicologie non clinique.....	27
	Renseignements destinés aux patient·e·s.....	28

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

MYQORZO^{MD} (aficamten) est indiqué pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique (CMHo) de classe II ou III selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) chez les patients adultes.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée pour établir l'innocuité et l'efficacité de MYQORZO dans la population pédiatrique; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques indiquent que l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de MYQORZO étaient cohérentes entre les patients âgés et les patients plus jeunes (18 à < 65 ans).

2. Contre-indications

MYQORZO est contre-indiqué :

- en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés à puissants du CYP2C9 qui sont également des inhibiteurs modérés à puissants du CYP3A ou du CYP2D6 : p. ex., plus d'une dose de fluconazole. La co-administration peut entraîner une augmentation de la teneur d'aficamten en raison de l'inhibition de l'élimination de l'aficamten, ce qui peut entraîner une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque en raison d'une dysfonction systolique (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [9 Interactions médicamenteuses](#)).
- en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A qui sont également des inducteurs modérés à puissants du CYP2C9 : p. ex., la rifampicine et le millepertuis. La co-administration peut entraîner une diminution de la teneur d'aficamten en raison d'une élimination accrue de l'aficamten, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [9 Interactions médicamenteuses](#)).
- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6, « Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement ».

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE : RISQUE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Une liste de vérification à l'intention des professionnels de la santé et du matériel éducatif destiné aux patients peuvent être obtenus en les téléchargeant à partir du site <https://www.myqorzo.ca> ou en composant le 1-844-580-7142.

- MYQORZO réduit la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et peut provoquer une insuffisance cardiaque attribuable à une dysfonction systolique.

- Des évaluations par échocardiogramme de la FEVG et du gradient de la voie d'éjection du ventricule gauche (LVOT-G) lors de la manœuvre de Valsalva sont requises avant et pendant le traitement par MYQORZO, en vue de surveiller la dysfonction systolique. L'instauration de MYQORZO chez les patients dont la FEVG < 55 % n'est pas recommandée. Réduire la dose de MYQORZO si la FEVG est $\geq 40\%$ et < 50 %. Interrompre la dose de MYQORZO si la FEVG est < 40 % ou si le patient présente une aggravation de l'insuffisance cardiaque en raison d'une dysfonction systolique (voir [4 Posologie et administration](#) et [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#)).

4. Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

MYQORZO doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de la CMH.

La posologie doit être personnalisée en fonction de l'état clinique et de l'évaluation échocardiographique de la réponse du patient.

Les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiques et le disopyramide sont utilisés dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive et peuvent avoir des effets inotropes négatifs. MYQORZO a été instauré et maintenu en toute sécurité avec la co-administration de ces médicaments. Cela étant, aucune modifications des directives d'ajustement de la dose n'est recommandée. Si un traitement concomitant avec un inotrope négatif est instauré ou interrompu, ou si la dose d'un inotrope négatif est augmentée ou diminuée pendant le traitement par MYQORZO, surveillez la FEVG et augmentez la dose de MYQORZO, au besoin, jusqu'à ce que des doses stables et une réponse clinique soient atteintes.

Tests avant l'instauration du traitement

Avant le début du traitement, la FEVG doit être évaluée par échocardiographie (voir [7 Mises en garde et précautions](#)). L'instauration ou l'augmentation de la dose de MYQORZO chez les patients présentant une FEVG < 55 % n'est pas recommandée. Des évaluations échocardiographiques régulières de la FEVG et du LVOT-G de Valsalva sont nécessaires pour ajuster la dose afin d'atteindre une valeur cible appropriée du LVOT-G de Valsalva, tout en maintenant une FEVG $\geq 50\%$ (voir le [Tableau 1](#)).

Surveillance du traitement

Une évaluation échocardiographique de la FEVG et du LVOT-G de Valsalva doit être effectuée 2 à 8 semaines après le début du traitement, tout ajustement posologique ou toute interruption du traitement.

Une fois la dose d'entretien établie, la FEVG et le LVOT-G de Valsalva doivent être évalués par échocardiogramme tous les 6 mois, ou tous les 3 mois chez les patients dont la FEVG est $\geq 50\%$ à < 55 %. Envisagez de surveiller la FEVG et d'ajuster la posologie selon le [Tableau 1](#), au besoin, chez les patients atteints d'une maladie intercurrente (p. ex. infection grave ou COVID-19), d'une nouvelle arythmie (p. ex. fibrillation auriculaire récente ou non maîtrisée, ou autre tachyarythmie non maîtrisée) ou de toute autre affection pouvant altérer la fonction systolique. La dose de MYQORZO ne doit pas être augmentée tant que la maladie intercurrente ou une nouvelle arythmie ne s'est pas résorbée ou stabilisée.

L'arrêt du traitement par MYQORZO peut entraîner la réapparition des symptômes de la CMH. Envisager une surveillance supplémentaire pendant l'arrêt du traitement. Une réduction graduelle de la dose peut atténuer le taux de récurrence des symptômes après l'arrêt du traitement.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose de départ recommandée de MYQORZO est de 5 mg par voie orale une fois par jour. La dose doit être augmentée de 5 mg toutes les 2 à 8 semaines jusqu'à l'atteinte d'une dose d'entretien ou de la dose maximale recommandée de 20 mg une fois par jour.

La dose d'entretien de MYQORZO est individualisée en fonction de la FEVG et du LVOT-G de Valsalva du patient. Le [Tableau 1](#) présente les recommandations posologiques fondées sur les critères de la FEVG et du LVOT-G de Valsalva.

Tableau 1 : Ajustement posologique de MYQORZO

FEVG	LVOT-G de Valsalva	Ajustement posologique
≥ 55 %	≥ 30 mmHg	Augmenter la dose de 5 mg (jusqu'à la dose maximale de 20 mg une fois par jour)
≥ 55 %	< 30 mmHg	Maintenir la dose
≥ 50 % et < 55 %	Tout	Maintenir la dose
≥ 40 % et < 50 %	Tout	Diminuer la dose de 5 mg* Interrompre le traitement pendant au moins 7 jours pour une dose de 5 mg
< 40 %	Tout	Interrompre le traitement pendant au moins 7 jours.

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, LVOT-G : gradient de la voie d'éjection du ventricule gauche.

* Diminuer la dose comme suit : 20 mg → 15 mg; 15 mg → 10 mg; 10 mg → 5 mg

Après une interruption du traitement d'au moins 7 jours, reprendre le traitement à la dose initiale de 5 mg lorsque la FEVG est ≥ 55 % et recommencer l'ajustement de la dose (voir le [Tableau 1](#)).

Modification de la dose avec des médicaments concomitants

Éviter l'utilisation concomitante de tout inhibiteur puissant du CYP2C9 (p. ex. le sulfaphénazole). Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, instaurer MYQORZO à la dose initiale recommandée de 5 mg une fois par jour chez les patients qui suivent un traitement stable par un inhibiteur puissant du CYP2C9. Réduire la dose de MYQORZO de 20 mg à 5 mg ou de 15 mg à 5 mg chez les patients qui ont l'intention de commencer un traitement par un inhibiteur puissant du CYP2C9.

En cas d'utilisation de tout inhibiteur faible du CYP2C9 et inhibiteur modéré à puissant du CYP2D6 ou du CYP3A (p. ex. la fluvoxamine ou le voriconazole), instaurer MYQORZO à la dose initiale recommandée de 5 mg une fois par jour chez les patients qui suivent un traitement stable par la fluvoxamine ou le voriconazole. Réduire la dose de MYQORZO de 20 mg à 5 mg ou de 15 mg à 5 mg chez les patients qui ont l'intention de commencer un traitement par la fluvoxamine ou le voriconazole. Éviter l'utilisation concomitante si les patients reçoivent déjà une dose de MYQORZO de 5 mg ou de 10 mg.

En cas d'utilisation d'un inducteur modéré à puissant du CYP2C9 ou du CYP3A, réduire la dose de MYQORZO (20 mg → 10 mg; 15 mg → 5 mg; 10 mg → 5 mg) chez les patients qui prévoient cesser un traitement par un inducteur modéré à puissant du CYP2C9 ou du CYP3A. Pour les patients qui reçoivent actuellement MYQORZO à 5 mg, maintenir la dose de 5 mg.

Évaluer la FEVG et le LVOT-G de Valsalva après l'instauration d'un inhibiteur ou l'arrêt du traitement par un inducteur et ajuster la dose de MYQORZO selon le [Tableau 1](#) (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)).

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir [1.2 Gériatrie](#)).

Enfants et adolescents (< 18 ans)

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1.1 Pédiatrie](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique à la dose standard recommandée et aucun calendrier d'ajustement de la dose n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 60 à 89 mL/min/1,73 m²) à modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²). Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) parce que MYQORZO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique à la dose standard recommandée et aucun calendrier d'ajustement de la dose n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). MYQORZO n'est pas recommandé pour les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) parce que MYQORZO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

MYQORZO doit être pris une fois par jour, avec ou sans repas, à environ la même heure chaque jour. Avalez le comprimé entier avec de l'eau.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible le même jour. La prochaine dose prévue doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant. Le patient ne peut pas prendre deux doses le même jour.

5. Surdose

Aucune surdose de MYQORZO n'a été signalée dans le cadre d'études cliniques.

Gestion des surdoses

Une surdose chez l'humain peut mettre la vie en danger et entraîner une asystole réfractaire à toute intervention médicale. La gestion des surdoses par MYQORZO consiste en l'arrêt du traitement, ainsi

que des mesures de soutien médical pour maintenir la stabilité hémodynamique, y compris une surveillance étroite des signes vitaux et de la FEVG, ainsi que la prise en charge de l'état clinique du patient.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1 844 764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 : *Formes posologiques, teneurs et composition*

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimés de 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, eau purifiée, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, mannitol, stéarate de magnésium <u>Revêtement de pellicule</u> Alcool polyvinylique, carmin, copolymère greffé d'alcool polyvinylique macrogol (PEG), dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2/carmin d'indigo aluminum lake, glycérol mono et dicaprylcaprate (GMDCC)/glycérol monocaprylocaprate (GMCC Type 1), talc

Description

5 mg : Comprimé violet et rond portant la marque « 5 » d'un côté et « CK » de l'autre. Comprimé d'environ 4,84 mm de diamètre.

10 mg : Comprimé violet et triangulaire portant la marque « 10 » d'un côté et « CK » de l'autre. Comprimé d'environ 6,73 mm x 6,99 mm.

15 mg : Comprimé violet en forme de pentagone portant la marque « 15 » d'un côté et « CK » de l'autre. Comprimé d'environ 7,33 mm x 7,37 mm.

20 mg : Comprimé violet et ovale portant la marque « 20 » d'un côté et « CK » de l'autre. Comprimé d'environ 5,46 mm x 10,29 mm.

Fourni en flacons de polyéthylène haute densité contenant 30 comprimés et munis d'un bouchon en polypropylène à l'épreuve des enfants.

7. Mises en garde et précautions

Appareil cardiovasculaire

Dysfonction systolique définie comme une FEVG < 50 %

L'instauration du traitement chez les patients présentant une FEVG < 55 % n'est pas recommandée.

MYQORZO réduit la contractilité cardiaque et peut réduire la FEVG et causer une insuffisance cardiaque.

Les patients qui présentent une maladie intercurrente grave (p. ex. une infection grave) ou une arythmie (p. ex. une fibrillation auriculaire récente ou non maîtrisée) peuvent présenter un risque accru de dysfonction systolique et d'insuffisance cardiaque. Envisager une surveillance supplémentaire pour détecter une réduction asymptomatique de la FEVG avec des maladies intercurrentes et des arythmies (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Évaluer l'état clinique du patient et la FEVG avant et régulièrement pendant le traitement, et ajuster la posologie en conséquence (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). L'apparition récente ou l'aggravation d'arythmie, de dyspnée, de douleur thoracique, de fatigue, d'œdème des jambes ou d'élévations du fragment N-terminal du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP) peuvent être des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque, et devraient également inciter à évaluer la fonction cardiaque.

Insuffisance cardiaque ou perte de réponse à MYQORZO en raison d'interactions médicament-médicament

MYQORZO est métabolisé par des enzymes du cytochrome P450 (CYP), notamment CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A. L'instauration de certains médicaments qui inhibent plusieurs voies d'élimination de MYQORZO par les CYP (p. ex. le fluconazole, le voriconazole, la fluvoxamine), les inhibiteurs puissants du CYP2C9 et l'arrêt des inducteurs modérés à puissants du CYP3A ou du CYP2C9 peuvent entraîner une augmentation des concentrations sanguines de MYQORZO et accroître le risque d'insuffisance cardiaque en raison d'un dysfonctionnement systolique. À l'inverse, l'instauration de certains médicaments qui induisent les CYP (p. ex. rifampicine, inducteurs modérés à puissants du CYP3A ou du CYP2C9) peut entraîner une diminution des concentrations sanguines de MYQORZO et une perte d'efficacité thérapeutique (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)).

Informez les patients du risque d'interactions médicamenteuses. Conseillez aux patients d'informer leur professionnel de la santé de tous les médicaments concomitants avant et pendant le traitement par MYQORZO.

Conduite et utilisation de machines

MYQORZO a une influence mineure sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines. Des étourdissements peuvent survenir pendant l'utilisation de MYQORZO. Il faut conseiller aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines s'ils se sentent étourdis.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de MYQORZO chez les femmes enceintes. Les études menées sur des animaux sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction. Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque est nécessaire avant l'utilisation de

MYQORZO et pendant la grossesse. MYQORZO ne doit être utilisé chez les femmes enceintes que si le bienfait escompté l'emporte sur le risque possible pour le fœtus. Compte tenu du mode d'action de l'aficamten, on ne peut exclure un effet inotrope négatif sur le cœur du fœtus. Si une femme reçoit de l'aficamten pendant la grossesse, il est recommandé d'effectuer régulièrement une échocardiographie fœtale (p. ex. toutes les deux semaines). Il faut envisager de réduire la dose d'aficamten ou d'arrêter le traitement si un signe de dysfonction cardiaque fœtale est observé, en tenant également compte de la demi-vie de l'aficamten chez la mère (environ 3,3 jours). La surveillance de la femme doit tenir compte des adaptations circulatoires associées à la grossesse.

7.1.2 Allaitement

On ignore si MYQORZO ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucune donnée suffisante sur l'allaitement tirée d'études menées chez les animaux n'est disponible. Il est donc impossible d'exclure un risque pour les nouveau-nés/nourrissons. Une décision doit être prise concernant l'interruption de l'allaitement ou l'interruption/abstention de MYQORZO en tenant compte du bienfait de l'allaitement pour l'enfant et du bienfait de MYQORZO pour la femme.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1.1 Pédiatrie](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données d'études cliniques suggèrent que l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de MYQORZO étaient cohérentes entre les patients âgés et les patients plus jeunes (18 à < 65 ans) (voir [1.2 Gériatrie](#)).

8. Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

MYQORZO réduit la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et peut provoquer une insuffisance cardiaque attribuable à une dysfonction systolique (voir [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#) et [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#)).

Effets sur la fonction systolique

Dans l'étude clinique de phase 3, SEQUOIA-HCM, la FEVG au repos moyenne (É.-T.) au départ était de 74,8 % (5,48) pour les patients du groupe recevant MYQORZO et de 74,8 % (6,26) pour les patients du groupe recevant le placebo. Conformément au mécanisme d'action de MYQORZO, la variation de la moyenne des moindres carrés (ES) par rapport au début de l'étude de la FEVG était de -6,77 % (0,55) dans le groupe recevant MYQORZO et de -2,02 % (0,55) dans le groupe placebo pendant la période de traitement de 24 semaines. Quatre semaines après la fin du traitement, la FEVG moyenne était similaire entre les groupes MYQORZO et placebo.

Pendant la période de traitement de 24 semaines, 5 (3,5 %) patients du groupe MYQORZO et 1 (0,7 %) patient du groupe placebo ont présenté une réduction réversible de la FEVG à < 50 % (médiane 47 %; plage 34 % à 49 %). Les réductions de la FEVG à < 50 % n'ont pas nécessité l'interruption du

traitement et n'ont pas été associées à une insuffisance cardiaque clinique (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#)).

Hypertension

Dans l'étude SEQUOIA-HCM, pendant la période de traitement de 24 semaines, une hypertension a été signalée plus fréquemment dans le groupe MYQORZO, chez 11 patients (7,7 %), que dans le groupe placebo, chez 3 patients (2,1 %). Les augmentations moyennes de la tension artérielle associées au traitement par MYQORZO étaient de 2,3 mm Hg pour la tension artérielle systolique et de 3,1 mm Hg pour la tension artérielle diastolique. La plupart des cas d'hypertension ont été signalés chez des patients ayant des antécédents d'hypertension; tous les cas signalés étaient non graves et d'intensité légère ou modérée. Les augmentations de la tension artérielle associées à MYQORZO concordent avec la réduction de l'obstruction du LVOT et l'amélioration du débit cardiaque.

Dans l'ensemble, des événements indésirables graves sont survenus chez 5,6 % des patients recevant MYQORZO et chez 9,3 % des patients recevant le placebo.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

L'innocuité de MYQORZO a été évaluée dans le cadre de l'étude de phase 3 à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo SEQUOIA-HCM. Sur les 282 adultes atteints de CMH obstructive, 142 patients ont reçu des doses quotidiennes de MYQORZO de 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg, et 140 patients ont reçu un placebo. La durée médiane du traitement chez les patients recevant MYQORZO était de 24,1 semaines (intervalle de 3,9 à 29,4 semaines).

Les événements indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'aficamten sont résumés dans le [Tableau 3](#).

Tableau 3 : Événements indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par l'aficamten dans l'étude SEQUOIA-HCM

Classification par système et organe / Terme privilégié	aficamten n = 142 (%)	Placebo n = 140 (%)
Troubles cardiaques		
Palpitations	10 (7,0)	4 (2,9)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (6,3)	12 (8,6)
COVID-19	8 (5,6)	9 (6,4)
Affections du système nerveux		
Céphalée	11 (7,7)	10 (7,1)

Classification par système et organe / Terme privilégié	aficamten n = 142 (%)	Placebo n = 140 (%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	8 (5,6)	8 (5,7)
Troubles vasculaires		
Hypertension	11 (7,7)	3 (2,1)

9. Interactions médicamenteuses

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

MYQORZO est contre-indiqué :

- en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés à puissants du CYP2C9 qui sont également des inhibiteurs modérés à puissants du CYP3A ou du CYP2D6 : p. ex., plus d'une dose de fluconazole. La co-administration peut entraîner une augmentation de la teneur d'aficamten en raison de l'inhibition de l'élimination de l'aficamten, ce qui peut entraîner une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque en raison d'une dysfonction systolique (voir [2 Contre-indications](#) et [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#)).
- en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A qui sont également des inducteurs modérés à puissants du CYP2C9 : p. ex., la rifampicine et le millepertuis. La co-administration peut entraîner une diminution de la teneur d'aficamten en raison d'une élimination accrue de l'aficamten, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique (voir [2 Contre-indications](#) et [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La modélisation pharmacocinétique de la population (*Population pharmacokinetic*, PopPK) n'a démontré aucun effet significatif sur l'exposition plasmatique à l'aficamten avec la co-administration de bêta-bloquants, d'inhibiteurs calciques, de disopyramide ou d'amiodarone.

L'aficamten est principalement métabolisé par le CYP2C9 et, dans une moindre mesure par le CYP2D6 et le CYP3A, avec une implication minimale du CYP2C19. La co-administration de certains médicaments qui inhibent plusieurs voies CYP d'élimination de l'aficamten, de puissants inhibiteurs du CYP2C9 et d'inducteurs modérés à puissants du CYP2C9 ou du CYP3A peut affecter l'exposition à l'aficamten.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des études cliniques sur les interactions médicamenteuses, ou sur une modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie. Les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées) sont incluses.

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de plusieurs cytochromes P450 (CYP) responsables de l'élimination de l'aficamten			
Fluconazole (inhibiteur modéré du CYP2C9, inhibiteur modéré du CYP3A, inhibiteur puissant du CYP2C19).	EC PBPK	La co-administration de fluconazole (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de l'ASC de l'aficamten de 278 % et aucun changement de la C_{max} . Cependant, on prévoyait que l'effet de 2 doses orales de 150 mg de fluconazole, séparées par 48 heures, augmente l'ASC de l'aficamten de 10 %.	L'utilisation concomitante d'aficamten et de plus d'une dose de fluconazole est contre-indiquée en raison du risque d'insuffisance cardiaque.
Fluvoxamine (un inhibiteur puissant du CYP2C19, faible à modéré du CYP3A, faible du CYP2C9 et faible du CYP2D6) Voriconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A, modéré du CYP2C19 et faible du CYP2C9)	PBPK PBPK	On prévoyait que la co-administration de fluvoxamine (150 mg deux fois par jour) augmente l'ASC de l'aficamten de 116 %. On prévoyait que la co-administration de voriconazole (200 mg deux fois par jour) augmente l'ASC de l'aficamten de 94 %.	Instaurer l'aficamten à la dose initiale recommandée de 5 mg une fois par jour chez les patients qui suivent un traitement stable par fluvoxamine ou voriconazole. Réduire la dose d'aficamten de 20 mg à 5 mg et de 15 mg à 5mg chez les patients qui ont l'intention d'instaurer un traitement par fluvoxamine ou voriconazole. Éviter l'utilisation concomitante si les patients reçoivent actuellement 5 mg ou 10 mg d'aficamten. Évaluer la FEVG et le LVOT-G après l'instauration d'un inhibiteur et ajuster la dose d'aficamten selon le Tableau 1 .

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Fluoxétine (un inhibiteur puissant du CYP2D6 et du CYP2C19)	EC	On a observé que l'administration concomitante de fluoxétine (40 mg une fois par jour) augmentait l'ASC de l'aficamten de 32 % et sa C _{max} de 55 %.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque l'aficamten est administré en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP2D6 et du CYP2C19.
Inhibiteurs puissants du CYP2C9			
Inhibiteurs puissants du CYP2C9	PBPK	On prévoyait que la co-administration de sulfaphénazole (2 000 mg une fois par jour) augmenterait l'ASC de l'aficamten de 113 %.	Instaurer l'aficamten à la dose initiale recommandée de 5 mg une fois par jour chez les patients qui suivent un traitement stable par inhibiteur puissant du CYP2C9. Réduire la dose d'aficamten de 20 mg à 5 mg et de 15 mg à 5 mg chez les patients qui ont l'intention d'instaurer un inhibiteur puissant du CYP2C9. Éviter l'utilisation concomitante si les patients reçoivent actuellement 5 mg ou 10 mg d'aficamten. Évaluer la FEVG et le LVOT-G après l'instauration d'un inhibiteur et ajuster la dose d'aficamten selon le Tableau 1.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A	EC	On a observé que l'administration concomitante d'aficamten et d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (40 mg de paroxétine une fois par jour) augmentait l'ASC de l'aficamten de 27 % et sa C_{max} de 20 %. On a observé que l'administration concomitante d'aficamten et d'un inhibiteur puissant du CYP3A (200 mg d'itraconazole une fois par jour) augmentait l'ASC de l'aficamten de 26 %, sans modifier sa C_{max}.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque l'aficamten est administré en concomitance avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A.
Inducteurs modérés à puissants du CYP2C9 ou inducteurs modérés à puissants du CYP3A			
rifampicine (inducteur puissant du CYP3A, puissant du CYP2C19 et modéré du CYP2C9)	PBPK	On prévoyait que la co-administration avec la rifampicine (600 mg une fois par jour) diminue l'ASC de l'aficamten de 80 %.	L'utilisation concomitante d'aficamten et de rifampicine est contre-indiquée, car ces produits peuvent réduire l'efficacité de l'aficamten.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine ou autres inducteurs modérés à puissants du CYP2C9 ou du CYP3A	EC	La co-administration de carbamazépine (300 mg deux fois par jour) a diminué l'ASC de l'aficamten de 51 % et sa C_{max} de 31 %.	Réduire la dose d'aficamten de 20 mg à 10 mg, de 15 mg à 5 mg et de 10 mg à 5 mg chez les patients qui ont l'intention d'arrêter un inducteur modéré à puissant du CYP3A ou du CYP2C9. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients recevant 5 mg d'aficamten. Évaluer la FEVG et le LVOT-G après l'interruption de l'inducteur et ajuster la dose d'aficamten selon le Tableau 1 .
Effet de l'aficamten sur d'autres médicaments			
Dabigatran éxétilate (substrat sensible de la glycoprotéine P)	EC	On a observé que l'administration concomitante d'une dose unique de 20 mg d'aficamten et de dabigatran (75 mg) augmentait l'ASC du dabigatran de 26 % et sa C_{max} de 27 %.	La prudence est de mise lorsque l'aficamten est administré en concomitance avec le dabigatran éxétilate, particulièrement chez les patients présentant un risque élevé de saignement.

EC : essai clinique; PBPK : modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; LVOT-G : gradient de la voie d'éjection du ventricule gauche; ASC : aire sous la courbe.

9.5 Interactions médicament-aliment

Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10. Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

L'aficamten est un inhibiteur allostérique réversible de la myosine cardiaque qui se lie directement au domaine moteur de la myosine cardiaque et l'empêche d'entrer dans l'état de production de force. Il est sélectif pour l'isoforme cardiaque de la myosine par environ 5 fois comparativement à la myosine squelettique rapide. L'aficamten est conçu pour réduire l'hypercontractilité dans le sarcome cardiaque qui est fondamental à la physiopathologie de la CMH. La réduction de la contractilité cardiaque qui en résulte réduit l'obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (LVOT) chez les patients atteints de CMH.

10.2 Pharmacodynamie

Fonction cardiaque

Dans l'étude SEQUOIA-HCM, la FEVG au repos moyenne (ET) au départ était de 74,8 % (5,5 %) pour les patients du groupe recevant l'aficamten et de 74,8 % (6,3 %) pour les patients du groupe recevant le placebo. Conformément au mécanisme d'action de l'aficamten, la variation de la moyenne des moindres carrés (ES) par rapport au début de l'étude de la FEVG était de -6,8 % (0,6 %) dans le groupe recevant l'aficamten et de -2,0 % (0,6 %) dans le groupe placebo pendant la période de traitement de 24 semaines. Quatre semaines après la fin du traitement, la FEVG moyenne était similaire entre les groupes aficamten et placebo.

Obstruction de la voie d'éjection ventriculaire gauche

Dans l'étude SEQUOIA-HCM, des réductions du LVOT-G ont été observées 2 semaines après le traitement, avec une réduction progressive, puisque les doses ont augmenté jusqu'à la semaine 8 et se sont maintenues pendant la période de traitement de 24 semaines. À la semaine 24, les variations de la moyenne des moindres carrés (ES) par rapport aux valeurs initiales du LVOT-G au repos et du LVOT-G de Valsalva étaient de -35,8 (2,1) mmHg et de -48,1 (2,4) mmHg, respectivement, pour le groupe aficamten, et de 4,1 (2,1) mmHg et de 2,2 (2,4) mmHg, respectivement, pour le groupe placebo. Quatre semaines après l'arrêt du traitement, les LVOT-G de Valsalva étaient semblables à ceux de départ dans les deux groupes de traitement.

Structure cardiaque

Dans SEQUOIA-HCM, l'épaisseur maximale de la paroi du ventricule gauche, l'indice de masse du ventricule gauche (IMVG) et l'indice de volume auriculaire gauche (LAVI) ont été mesurés à la référence et à la semaine 24 à l'aide d'une IRM. À la semaine 24, l'épaisseur maximale de la paroi du ventricule gauche a diminué dans le groupe aficamten et a augmenté dans le groupe placebo avec une différence de traitement moyenne des moindres carrés de -2,1 mm [IC à 95 % : -3,1 à -1,1; $p < 0,0001$]. L'IMVG a diminué dans le groupe aficamten et a augmenté dans le groupe placebo avec une différence de traitement moyenne des moindres carrés de -15,4 g/m² [IC à 95 % : -24,5, -6,3; $p < 0,01$]. À la semaine 24, LAVI a diminué par rapport aux valeurs initiales dans le groupe aficamten et le groupe placebo avec une différence de traitement moyenne des moindres carrés de -12,8 mL/m² [IC à 95 % : -19,0, $p < 0,001$].

Biomarqueurs cardiaques

Dans l'étude SEQUOIA-HCM, des réductions d'un biomarqueur du stress de la paroi cardiaque, le NT-proBNP, ont été observées dans le groupe aficamten à partir de la semaine 2 et tout au long de la période de traitement jusqu'à la semaine 24. Le traitement par l'aficamten a entraîné une diminution d'environ 80 % du NT-proBNP comparativement au placebo (proportion du rapport des moyennes

géométriques entre les 2 groupes, 0,20 [IC à 95 % : 0,17, 0,23; $p < 0,0001$]. Aux semaines 12 et 24, une diminution de 40 % de la troponine I a été observée dans le groupe aficamten comparativement au groupe placebo (proportion du rapport des moyennes géométriques entre les 2 groupes, 0,57 [IC à 95 % : 0,51, 0,64; $p < 0,0001$].

Électrophysiologie cardiaque

Les résultats d'une étude approfondie de l'intervalle QT n'ont montré aucun allongement de l'intervalle QTc dans l'intervalle des concentrations thérapeutiques de l'aficamten. En raison du risque potentiel de réduction de la fraction d'éjection associé à des expositions plus élevées chez des sujets sains, MYQORZO n'a pas été évalué à des expositions supratherapeutiques (c.-à-d. à des niveaux d'exposition dépassant deux fois la $C_{\max}$ à l'état d'équilibre de la dose approuvée de 20 mg), lesquelles sont souvent utilisées pour caractériser les risques d'innocuité à des niveaux d'exposition élevés. Une dose unique de 50 mg a produit des expositions ($C_{\max}$ moyenne : 353 ng/mL; plage : 124 à 1 660 ng/mL) semblables à celles observées après l'administration de doses multiples de 20 mg de MYQORZO ($C_{\max}$ moyenne : 328 ng/mL; plage : 179 à 813 ng/mL), mais inférieures aux expositions moyennes élevées attendues lors de l'administration d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 et du CYP2C19 (508 ng/mL). L'effet de MYQORZO à des doses supratherapeutiques ou dans des situations d'exposition thérapeutique élevée n'a pas été entièrement caractérisé. À une dose unique de 50 mg, les limites supérieures de l'intervalle de confiance à 90 % de la variation prévue par rapport aux valeurs initiales de l'intervalle QT corrigé par Fridericia ($\Delta\Delta QTcF$) pour l'aficamten, corrigée par le placebo, étaient toutes inférieures à 10 msec. Après l'administration d'aficamten, on a observé une augmentation de la fréquence cardiaque moyenne (allant de 2,1 à 7,58 bpm) corrigée en fonction du placebo et des valeurs initiales; sa portée clinique est inconnue.

10.3 Pharmacocinétique

L'exposition à l'aficamten augmente proportionnellement la dose à la suite de l'administration de doses uniques de 1 mg à 75 mg et de plusieurs doses quotidiennes de 5 mg à 20 mg d'aficamten. La pharmacocinétique de l'aficamten était comparable chez les participants en bonne santé et chez les patients atteints d'une CMHo. Les rapports d'accumulation géométrique moyens pour l'aficamten étaient similaires pour toutes les doses et variaient de 4,57 à 4,82.

Absorption

L'aficamten est rapidement absorbé avec un délai médian avant l'obtention d'une concentration maximale ($T_{\max}$) de 1,50 à 2,00 heures. La biodisponibilité de l'aficamten après son administration par voie orale est inconnue. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans l'ASC et la $C_{\max}$ de l'aficamten après son administration avec un repas riche en matières grasses et en calories.

Distribution

L'aficamten est lié à environ 90 % aux protéines plasmatiques et montre un volume de distribution de 309 L. Le rapport sang-plasma de l'aficamten était de 0,94.

Métabolisme

L'aficamten est largement métabolisé chez l'humain, principalement par le CYP2C9 (50 %) avec des contributions par le CYP3A (26 %) et le CYP2D6 (21 %) et une implication minimale du CYP2C19 (3 %). L'aficamten est principalement métabolisé en deux métabolites inactifs sur le plan pharmacologique, CK-3834282 et CK-3834283, qui circulent à environ 56 % et 103 % du précurseur dans le plasma, respectivement.

Élimination

La demi-vie terminale médiane ($t_{1/2}$) et le délai d'obtention de l'état d'équilibre de l'aficamten sont de 80 heures et 17 jours, respectivement, chez les patients atteints d'une CMHo. La plupart (environ 95 %) des patients atteints d'une CMHo sont censés avoir une $t_{1/2}$ de moins de 155 heures et atteindre l'état d'équilibre au bout de 33 jours d'administration d'une dose quotidienne d'aficamten. À l'état d'équilibre, le rapport concentration plasmatique maximale/concentration minimale avec une administration une fois par jour est d'environ 1,2. La clairance totale est de 2,6 L/h et la clairance rénale est < 0,1 % de la clairance totale.

Après l'administration d'une dose radiomarquée unique de 20 mg d'aficamten, 32 % (0,06 % de l'aficamten inchangé) ont été excrétés dans l'urine et 58 % (5,07 % de l'aficamten inchangé) ont été excrétés dans les fèces.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents** : La pharmacocinétique de l'aficamten n'a pas été étudiée chez les patients âgés de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : Les analyses pharmacocinétiques de la population (PopPK) n'ont montré aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'aficamten en fonction de l'âge (18 à 83 ans).
- **Sexe** : Selon les analyses pharmacocinétiques de la population, les patientes ont présenté une exposition (ASC) 31 % plus élevée que les patients de sexe masculin.
- **Polymorphisme génétique** : Les polymorphismes génétiques du CYP2C9 ne devraient pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'aficamten. Compte tenu de l'activité résiduelle du CYP2C9 chez les métaboliseurs lents et de la contribution d'autres enzymes CYP au métabolisme de l'aficamten, aucun génotypage du CYP2C9 ni aucune dose initiale déterminée en fonction du génotype ne sont jugés nécessaires.
- **Origine ethnique** : Les analyses pharmacocinétiques de la population ont révélé une exposition à l'état d'équilibre à l'aficamten semblable chez les patients atteints de CMHo asiatiques et non asiatiques.
- **Insuffisance hépatique** : D'après une étude de phase 1, aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'aficamten n'est attendue chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Les effets d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) sont inconnus.
- **Insuffisance rénale** : Les analyses pharmacocinétiques de la population n'ont montré aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'aficamten entre les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe : ≥ 30 mL/min/1,73 m²) et les patients dont la fonction rénale était normale. Les effets de l'insuffisance rénale grave sont inconnus.
- **Obésité (poids corporel)** : L'exposition à l'aficamten (ASC) était 34 % plus faible chez les patients du quartile supérieur de poids corporel (poids médian de 105 kg) que chez ceux du quartile inférieur (poids médian de 64 kg).

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

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

Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être mis au rebut conformément aux exigences locales.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

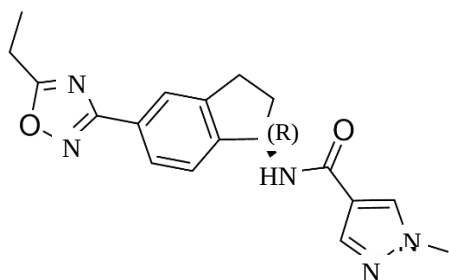
Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : aficamten

Nom chimique : (R)-N-(5-(5-éthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-méthyl-1H-pyrazole-4-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{19}N_5O_2$ et 337,38 g/mol

Structure (pour les produits biologiques)/formule développée :



Propriétés physicochimiques : l'aficamten est un solide blanc à blanc cassé, jaune ou gris qui est pratiquement insoluble dans l'eau et les tampons aqueux (pH de 2 à 9); très peu soluble dans le méthyl tert-butyl éther; peu soluble dans l'acétonitrile, le 2-méthyltétrahydrofurane, l'octanol et l'acétate d'isopropyle; modérément soluble dans le méthanol et l'éthanol; et très soluble dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP).

14. Essais cliniques

14.1 Essais cliniques par indication

Cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique

L'efficacité de MYQORZO a été évaluée dans le cadre de l'étude de phase 3 SEQUOIA-HCM, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée chez 282 adultes (142 aficamten, 140 placebo) présentant une cardiomyopathie hypertrophique obstructive de classe II et III selon la NYHA (CMHo), une FEVG ≥ 60 %, et un gradient LVOT de pointe au repos et de Valsalva ≥ 30 et ≥ 50 mmHg à la sélection, respectivement.

Les patients atteints d'un trouble infiltratif ou de stockage connu causant une hypertrophie cardiaque comme le syndrome de Noonan, la maladie de Fabry ou l'amyloïdose, ont été exclus.

Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1 pour recevoir soit une dose initiale de 5 mg de MYQORZO, soit un placebo une fois par jour pendant 24 semaines. Les doses ont été ajustées individuellement aux semaines 2, 4 et 6, par paliers de 5 mg jusqu'à une dose maximale de 20 mg une fois par jour, si le LVOT-G de Valsalva était ≥ 30 mm Hg et la FEVG était ≥ 55 %. À la semaine 24, dans le groupe aficamten, 46,0 % des patients recevaient une dose de 20 mg, 35,0 % recevaient une dose de 15 mg, 15,3 % recevaient une dose de 10 mg et 3,6 % recevaient une dose de 5 mg. Les facteurs de stratification comprenaient l'utilisation initiale de bêta-bloquants et le type d'ergomètre pour les tests

d'effort cardiopulmonaire (TECP). Au début de l'étude, 61,3 % des patients prenaient des bêtabloquants et 28,7 % des participants prenaient des inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques. De plus, 12,8 % des patients prenaient du disopyramide et 14,5 % ne prenaient aucun traitement de fond au début de l'étude.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients sont présentées dans le

[Tableau 5](#) ci-dessous.

Tableau 5 : Données démographiques des patients et caractéristiques initiales de la maladie dans l'étude SEQUOIA-HCM

Caractéristiques	MYQORZO N = 142	Placebo N = 140
Données démographiques des patients		
Âge (années)		
Moyenne (minimum, maximum)	59,2 (18, 83)	59,0 (23, 84)
Sexe, n (%)		
Homme	86 (60,6)	81 (57,9)
Femme	56 (39,4)	59 (42,1)
Race, n (%)		
Blanc	108 (76,1)	115 (82,1)
Asiatique	29 (20,4)	25 (17,9)
Noir ou afro-américain	3 (2,1)	0
Autre	2 (1,4)	0
Origine ethnique		
Hispanique ou latin	3 (2,1)	6 (4,3)
Non hispanique ou latin	128 (90,1)	130 (92,9)
Indice de masse corporelle moyen, kg/m ² (É.-T.)	28,0 (3,8)	28,2 (3,8)
Fréquence cardiaque moyenne battements/min (É.-T.)	65,5 (10,6)	65,6 (11,9)
Tension artérielle moyenne, mm Hg (É.-T.)		
Systolique	124,6 (15,9)	125,7 (16,0)
Diastolique	74,6 (10,7)	74,1 (10,6)
Antécédents familiaux de CMH, n (%)	41 (28,9)	34 (24,3)
Antécédents médicaux, n (%)		
Hypertension	75 (52,8)	70 (50,0)
Hyperlipidémie	48 (33,8)	34 (24,3)
Fibrillation auriculaire paroxystique	21 (14,8)	20 (14,3)
Maladie coronarienne	19 (13,4)	16 (11,4)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	20 (14,1)	17 (12,1)
Caractéristiques initiales de la maladie		
Classe fonctionnelle NYHA, n (%)		
Classe II de la NYHA	108 (76,1)	106 (75,7)
Classe III de la NYHA	34 (23,9)	33 (23,6)
Classe IV de la NYHA	0	1 (0,7)
Moyenne pVO ₂ TECP, mL/kg par min (É.-T.)	18,4 (4,45)	18,6 (4,51)
Traitement de fond par CMH, n (%)		
Bêta-bloquants	86 (60,6)	87 (62,1)

Bloqueurs des canaux calciques non hydroxydiques	45 (31,0)	36 (25,0)
Disopyramide	16 (11,3)	20 (14,3)
Paramètres d'échocardiographie		
Épaisseur moyenne du septum interventriculaire, cm (É.-T.)	1,9 (0,3)	1,9 (0,3)
Mouvement systolique antérieur de la valvule mitrale, n (%)	133 (93,7)	125 (89,3)
LAVI moyen (É.-T.), mL/m ²	40,1 (12,7)	40,9 (15,0)
FEVG moyenne (%) (É.-T.)	74,8 (5,5)	74,8 (6,3)
Moyenne du LVOT-G au repos, mmHg (É.-T.)	54,8 (27,0)	55,3 (32,1)
LVOT-G moyen avec manœuvre de Valsalva, mmHg (É.-T.)	82,9 (32,0)	83,3 (32,7)
KCCQ-CSS moyen (É.-T.)	75,6 (18,4)	73,7 (17,6)
Antécédents cardiaques critiques, n (%)		
Défibrillateur cardiovertible implantable (DCI)	22 (15,5)	17 (12,1)

É.-T. : écart-type; TECP : test d'effort cardiopulmonaire; LAVI : indice de volume auriculaire gauche; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; NYHA : New York Heart Association; LVOT-G : gradient de la voie d'éjection du ventricule gauche; KCCQ-CSS : Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score.

Dans l'étude SEQUOIA-HCM, 57 patients âgés de 65 ans et plus ont été traités dans le groupe aficamten.

Critère d'évaluation principal – Pic d'absorption d'oxygène (pVO₂)

À la semaine 24, les patients recevant MYQORZO présentaient une amélioration statistiquement plus importante du pVO₂ que ceux recevant le placebo, comme le montre le [Tableau 6](#).

Tableau 6 : Variation du pVO₂ par TECP à la semaine 24 par rapport à la référence dans SEQUOIA-HCM

Statistique	MYQORZO N = 142	Placebo N = 140
Valeurs initiales (mL/min/kg), moyenne (É.-T.)	18,4 (4,4)	18,6 (4,5)
Variation entre le début de l'étude et la semaine 24		
Moyenne des moindres carrés (ES)	1,76 (0,25)	0,02 (0,25)
Différence de la moyenne des moindres carrés par rapport au placebo (IC à 95 %)	1,74 (1,04, 2,44)	
valeur p	< 0,0001	

Une gamme de caractéristiques démographiques, de caractéristiques pathologiques au départ et de médicaments concomitants au départ (p. ex. l'utilisation de bêta-bloquants) ont été examinés pour déterminer leur influence sur les résultats du pVO₂. Les résultats de l'analyse principale favorisaient l'utilisation de l'aficamten dans tous les sous-groupes.

Critères d'évaluation secondaires

Les effets du traitement par MYQORZO sur l'état de santé, la capacité fonctionnelle et l'obstruction de la LVOT ont été évalués par l'évolution du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Clinical Summary Score (KCCQ-CSS), la proportion de patients dont la classe fonctionnelle NYHA s'est améliorée de ≥ 1 classe, l'évolution du LVOT-G de Valsalva par rapport à la valeur initiale, la proportion de patients dont

le LVOT-G de Valsalva est ≤ 30 mmHg, la durée d'admissibilité à la thérapie de réduction septale (SRT) et l'évolution de la charge de travail totale au cours du TECP. À la semaine 24, les patients recevant de l'aficamten ont présenté une amélioration plus importante que le groupe placebo pour tous les points secondaires (Tableau 7, Figure 1, Figure 2, Figure 3 et Figure 4).

Tableau 7 : Résultats des critères d'évaluation secondaires et supplémentaires de l'efficacité chez les patients atteints dans l'étude SEQUOIA-HCM

Critères d'évaluation	MYQORZO N = 142	Placebo N = 140	Différence (IC à 95 %)	Valeur p
Variation du KCCQ-CSS ¹ par rapport aux valeurs initiales				
Semaine 12	11,1 (0,9)	4,0 (0,9)	7,0 (4,5, 9,5)	< 0,0001
Semaine 24	11,6 (1,0)	4,3 (1,0)	7,3 (4,6, 10,1)	< 0,0001
Proportion de patients présentant ≥ 1 amélioration de la classe de la NYHA ²				
Semaine 12	69 (48,6)	25 (17,9)	OU : 4,6 (2,6, 8,4) Diff. : 30,8 (20,6; 41,0)	< 0,0001
Semaine 24	83 (58,5)	34 (24,3)	OU : 4,4 (2,6, 7,6) Diff. : 34,2 (23,4, 45,0)	< 0,0001
Variation du LVOT-G de Valsalva par rapport aux valeurs initiales (mmHg) ¹				
Semaine 12	-46 (2,4)	2,6 (2,4)	-48 (-55, -42)	< 0,0001
Semaine 24	-48 (2,4)	2,2 (2,4)	-50 (-57, -44)	< 0,0001
Proportion de patients présentant un LVOT-G de Valsalva < 30 (mmHg) ²				
Semaine 12	74 (52,1)	8 (5,7)	OU : 18,0 (7,8, 44,4) Diff. : 46,4 (37,3 à 55,5)	< 0,0001
Semaine 24	70 (49,3)	5 (3,6)	OU : 25,5 (10,1, 88,2) Diff. : 45,7 (36,9, 54,5)	< 0,0001
Durée de l'admissibilité à la TRS ¹				
Jours passés admissibles à la TRS pendant 24 semaines de traitement	35,3 (7,9)	113,4 (8,1)	-78,1 (-99,8, -56,3)	< 0,0001
Proportion de patients qui sont restés admissibles à une TRS ^{2,3}				
Semaine 24	4 (12,5)	14 (48,3)	OU : 0,16 (0,03, 0,61)	p = 0,005
			Diff. : -36,5 (-58,5, -14,5)	p = 0,002
Variation de la charge de travail totale (watts) par rapport aux valeurs initiales pendant le TECP ¹				
Semaine 24	13,4 (2,1)	1,2 (2,1)	12,2 (6,4, 18,0)	< 0,0001

TECP : Test d'effort pulmonaire cardiaque; KCCQ CSS : Questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City – Score clinique sommaire; NYHA : New York Heart Association; LVOT-G : gradient de la voie d'éjection du ventricule gauche; TRS : thérapie de réduction septale.

1. Moyennes des moindres carrés (ES) et différence de la moyenne des moindres carrés (IC à 95 %) présentées pour les critères d'évaluation continus.
2. Le nombre (pourcentage) de répondeurs et la différence de taux (différentiel) et le RC courante (IC à 95 % exact du RC) sont présentés pour les critères d'évaluation binaires.
3. Au début de l'étude, 32 patients du groupe aficamten et 29 patients du groupe placebo étaient admissibles à la TRS.

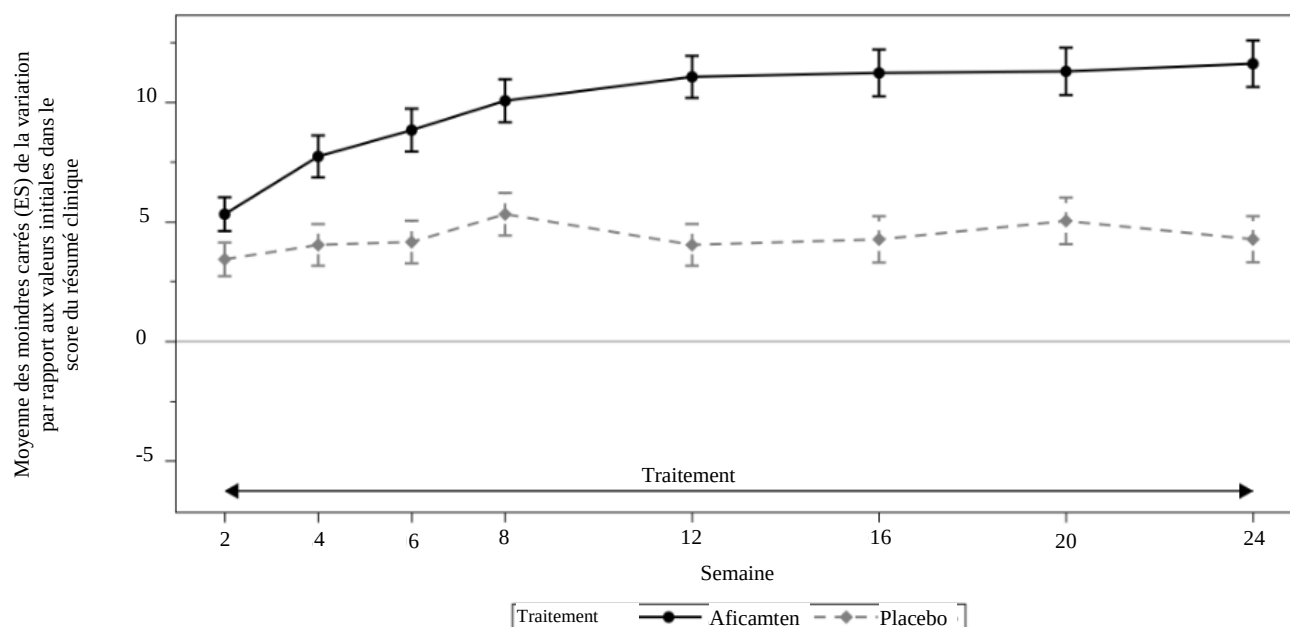
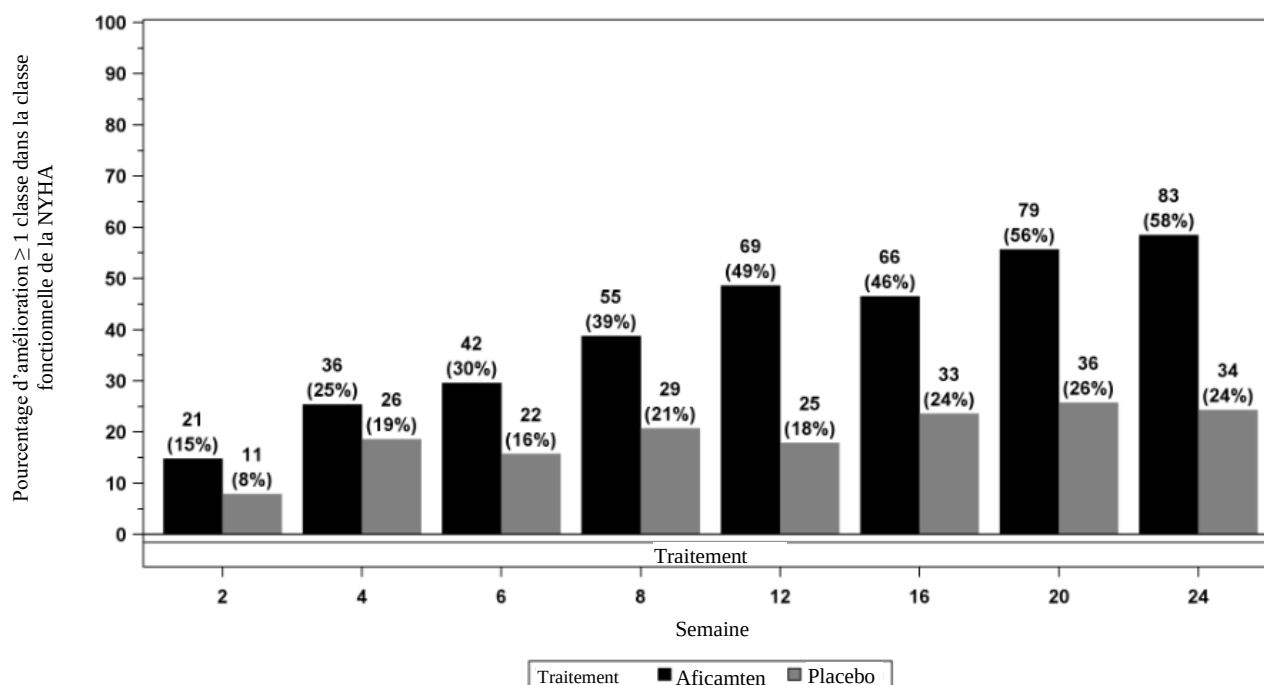
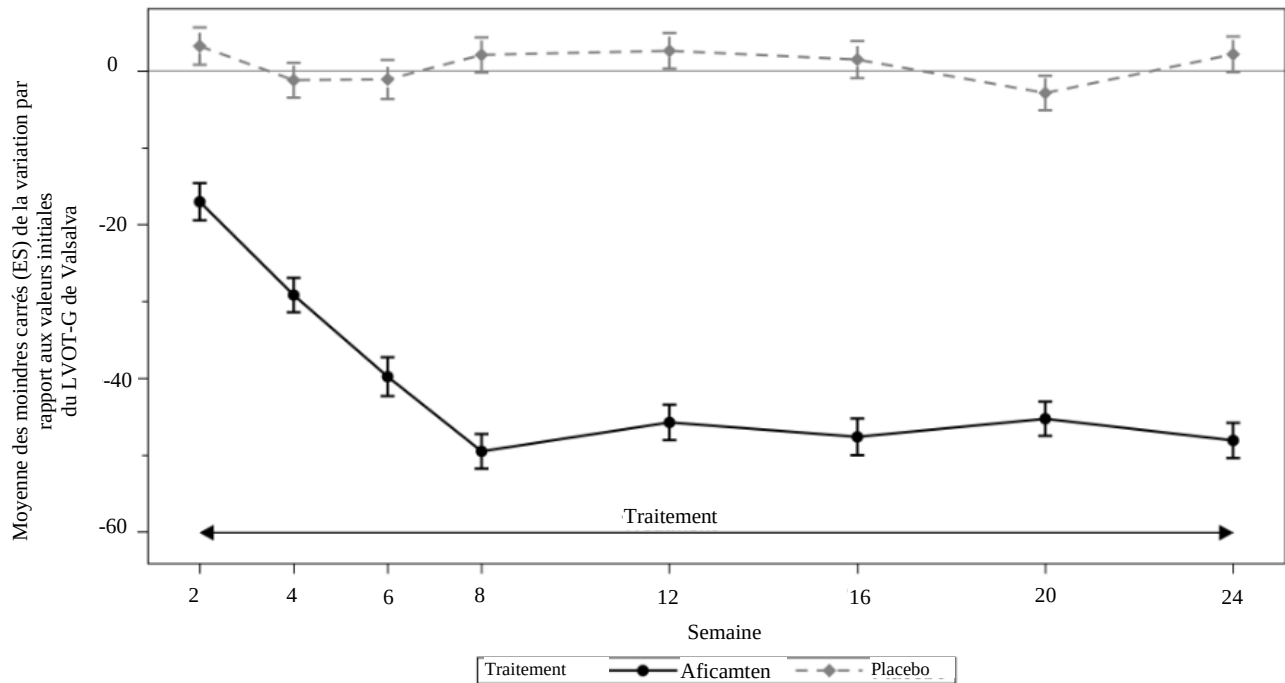
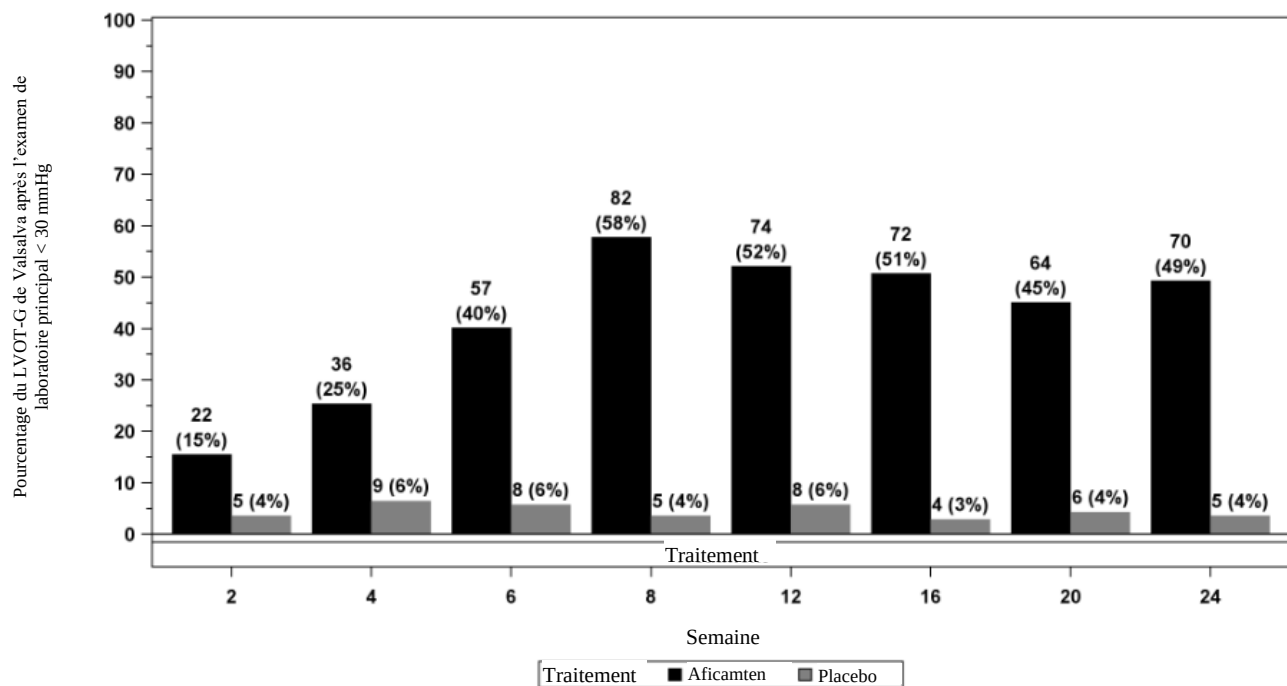
Figure 1 : Variation du KCCQ-CSS entre le début de l'étude et la semaine 24**Figure 2 : Proportion de patients présentant une amélioration ≥ 1 classe de la classe fonctionnelle NYHA au fil du temps**

Figure 3 : Variation de l'indice du LVOT-G de Valsalva entre le début de l'étude et la semaine 24**Figure 4 : Proportion de patients présentant un LVOT-G de Valsalva < 30 mmHg entre le début de l'étude et la semaine 24**

15. Microbiologie

MYQORZO n'est pas un médicament antimicrobien.

16. Toxicologie non clinique**Toxicologie générale**

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour les humains d'après des études conventionnelles portant sur la pharmacologie de l'innocuité, la toxicité de doses répétées, la génotoxicité, le pouvoir cancérogène et la toxicité pour la reproduction et le développement. Les études de toxicologie ont montré que les principaux effets indésirables étaient généralement associés à une réduction de la fonction cardiaque. Ces effets étaient anticipés puisqu'ils sont liés au mode d'action principal de l'aficamten. Les altérations cardiaques observées étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Aucun signe de toxicité n'a été observé à des doses allant jusqu'à la dose sans effet nocif observable (DSENO) de 1,5 mg/kg/jour, où l'exposition a dépassé des taux cliniquement pertinents.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **MYQORZO**^{MD}

comprimés d'aficamten

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **MYQORZO**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **MYQORZO**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

MYQORZO peut causer des effets secondaires graves, y compris :

- **Insuffisance cardiaque** (une affection caractérisée par une incapacité du cœur à pomper suffisamment fort) : il s'agit d'une affection grave qui peut entraîner la mort. Vous devez effectuer un échocardiogramme avant de prendre votre première dose et régulièrement pendant votre traitement par MYQORZO, afin d'aider votre professionnel de la santé à comprendre comment votre cœur répond à MYQORZO. Les personnes qui développent une infection grave ou un problème de rythme cardiaque récent ou qui s'aggrave pourraient présenter un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque pendant le traitement par MYQORZO. Prévenez **immédiatement** votre professionnel de la santé en cas d'apparition récente ou d'aggravation des symptômes suivants :

○ essoufflement;	○ fatigue;
○ enflure des jambes;	○ douleur à la poitrine;
○ prise de poids rapide;	○ palpitations.
- **Le risque d'insuffisance cardiaque est également accru lorsque MYQORZO est pris avec certains autres médicaments.**
 Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez avant et pendant votre traitement par MYQORZO. Ceux-ci comprennent les médicaments sur ordonnance et ceux en vente libre. Votre professionnel de la santé vous dira si vous pouvez les prendre pendant votre traitement par MYQORZO.
- **En raison du risque grave d'insuffisance cardiaque**, votre professionnel de la santé s'assurera que vous comprenez comment prendre MYQORZO en toute sécurité avant de commencer votre traitement. Cela comprend la possibilité de revenir pour des échocardiogrammes lorsque votre professionnel de la santé vous le conseille.

Consultez le Tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard** (ci-dessous) pour obtenir de plus amples renseignements.

À quoi sert MYQORZO :

MYQORZO est utilisé pour traiter les adultes atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique (CMHo).

La CMHo est un trouble dans lequel les parois de la cavité cardiaque gauche (ventricule) se contractent plus fort et deviennent anormalement épaisses. À mesure que les parois s'épaississent, elles peuvent bloquer le flux sanguin, raidir le cœur ou réduire le volume de la chambre. Cela empêche le cœur de pomper le sang correctement dans le reste du corps.

Comment fonctionne MYQORZO :

MYQORZO appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la myosine cardiaque. Il agit en réduisant les contractions excessives du cœur pour permettre au sang de sortir du cœur plus facilement. Cela peut atténuer les symptômes de CMHo et améliorer la capacité à être actif.

Les ingrédients de MYQORZO sont :

Ingrédients médicinaux : aficamten.

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, carmin, cellulose microcristalline, copolymère greffé d'alcool polyvinylique macrogol (PEG), croscarmellose sodique, dioxyde de titane, eau purifiée, FD&C bleu n° 2/ laque d'aluminium au carmin d'indigo, glycérol monocaprylocaprate (GMCC Type 1), glycérol mono et dicaprylcaprate (GMDCC), hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, mannitol, stéarate de magnésium et talc.

MYQORZO se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg d'aficamten.

N'utilisez pas MYQORZO dans les cas suivants :

- vous prenez certains médicaments connus pour être :
 - des inhibiteurs modérés à puissants du CYP2C9 qui sont également des inhibiteurs modérés à puissants du CYP3A ou du CYP2D6 (p. ex., le fluconazole); ou
 - des inducteurs puissants du CYP3A qui sont également des inducteurs modérés à puissants du CYP2C9 (p. ex., la rifampicine et le millepertuis).
 Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute.
- vous êtes allergique à l'aficamten ou à l'un des autres ingrédients de MYQORZO.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MYQORZO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez une maladie grave (p. ex., une infection grave);
- vous avez des battements cardiaques irréguliers (p. ex., des battements cardiaques anormalement lents ou rapides);
- vous avez des problèmes de foie;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Si votre professionnel de la santé détermine que MYQORZO vous convient pendant que vous êtes enceinte, il faut vous attendre à passer des tests planifiés régulièrement pour surveiller votre santé et celle de votre bébé;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si MYQORZO passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

Tests et examens : Avant la première dose et régulièrement pendant le traitement par MYQORZO, votre professionnel de la santé évaluera votre cœur à l'aide d'un échocardiogramme (un examen échographique qui prend des images de votre cœur). Cet examen aidera votre professionnel de la santé à vérifier les effets de MYQORZO sur votre cœur. Votre dose pourrait être ajustée au besoin pour améliorer votre réponse ou réduire les effets secondaires.

Conduite et utilisation de machines : MYQORZO peut causer des étourdissements. Vous **ne** devez **pas** conduire ni effectuer des tâches nécessitant une attention particulière si vous vous sentez étourdi.

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

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec MYQORZO comprennent :

- les inhibiteurs modérés à puissants du CYP2C9 qui sont également des inhibiteurs modérés à puissants du CYP3A ou du CYP2D6 (p. ex., le fluconazole);
- les inducteurs puissants du CYP3A qui sont également des inducteurs modérés à puissants du CYP2C9 (p. ex., la rifampicine et le millepertuis).

Consultez votre professionnel de la santé en cas de doute.

Les produits suivants pourraient également interagir avec MYQORZO :

- le voriconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques;
- la fluvoxamine, un médicament utilisé pour traiter certains troubles anxieux;
- les médicaments connus pour être des inhibiteurs puissants du CYP2C9 comme le sulfaphénazole (un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes);
- la carbamazépine et la phénytoïne, des médicaments utilisés pour traiter les convulsions;
- le dabigatran, un médicament utilisé pour éclaircir le sang ou empêcher la formation de caillots sanguins.

Comment utiliser MYQORZO :

- Prenez MYQORZO exactement comme votre professionnel de la santé vous l'indique. Ce médicament doit être pris sous la supervision d'un professionnel de santé formé et expérimenté dans le traitement de la CMHo.
- MYQORZO doit être pris une fois par jour, à environ la même heure chaque jour.
- Avalez le comprimé de MYQORZO entier avec de l'eau. Il peut être pris avec ou sans nourriture.
- Ne modifiez **pas** votre dose de MYQORZO sans l'avis préalable de votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose ou arrêter temporairement votre traitement par MYQORZO si vous présentez certains effets secondaires. Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous observez des effets secondaires pendant votre traitement.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient. Celle-ci dépendra de votre fonction cardiaque, des autres médicaments que vous prenez, le cas échéant, et de votre réponse à MYQORZO.
- La dose de départ recommandée de MYQORZO est de 5 mg une fois par jour.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MYQORZO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de MYQORZO, prenez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez le même jour. La prochaine dose prévue doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant. **Ne pas prendre deux doses en même temps ou le même jour pour compenser la dose oubliée.**

Effets secondaires possibles de l'utilisation de MYQORZO :

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

Les effets secondaires de MYQORZO peuvent comprendre les suivants :

- Étourdissements
- Maux de tête
- Tension artérielle élevée

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Insuffisance cardiaque (une affection où le cœur ne peut pas pomper le sang avec une force suffisante) : apparition récente ou aggravation des symptômes suivants : essoufflement, douleur à la poitrine, fatigue, faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention de		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
liquide, gain de poids rapide, perte d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers ou capacité réduite à faire de l'exercice.			

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver MYQORZO à température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

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

Pour en savoir plus sur MYQORZO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du promoteur (<https://www.myqorzo.ca>) ou peut être obtenu auprès du promoteur en téléphonant au 1-844-580-7142.

Le présent feuillet été rédigé par : Cytokinetics, Incorporated.

Distribué par : Innomar Strategies Inc., Oakville (Ontario) L6L 0C4

Date d'approbation : 2026-10-14

MYQORZO et le logo MYQORZO sont des marques déposées de Cytokinetics, Incorporated.

Cytokinetics et le logo en forme de C sont des marques déposées de Cytokinetics, Incorporated.

©2026 Cytokinetics, Incorporated, Tous droits réservés.