

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MYQORZO 5 mg филмирани таблетки
MYQORZO 10 mg филмирани таблетки
MYQORZO 15 mg филмирани таблетки
MYQORZO 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

MYQORZO 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg афикамтен (aficamten).

MYQORZO 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg афикамтен (aficamten).

MYQORZO 15 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg афикамтен (aficamten).

MYQORZO 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg афикамтен (aficamten).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

MYQORZO 5 mg филмирани таблетки

Лилага, кръгла таблетка с вдлъбнато релефно означение „5“ от едната страна и „СК“ от другата страна. Размер на таблетката приблизително 4,84 mm в диаметър.

MYQORZO 10 mg филмирани таблетки

Лилага, триъгълна таблетка с вдлъбнато релефно означение „10“ от едната страна и „СК“ от другата страна. Размер на таблетката приблизително 6,73 mm x 6,99 mm.

MYQORZO 15 mg филмирани таблетки

Лилага, петоъгълна таблетка с вдлъбнато релефно означение „15“ от едната страна и „СК“ от другата страна. Размер на таблетката приблизително 7,33 mm x 7,37 mm.

MYQORZO 20 mg филмирани таблетки

Лилага, овална таблетка с вдлъбнато релефно означение „20“ от едната страна и „СК“ от другата страна. Размер на таблетката приблизително 5,46 mm x 10,29 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

MYQORZO е показан за лечение на симптоматична (клас II-III по класификацията на Нюйоркската сърдечна асоциация (New York Heart Association, NYHA)) обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (оХКМП) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с кардиомиопатия.

Преди започване на лечението трябва да се оцени левокамерната фракция на изтласкване (left ventricular ejection fraction, LVEF) чрез ехокардиография (вж. точка 4.4). Не се препоръчва започване на лечение или възходящо титриране на дозата на MYQORZO при пациенти с LVEF < 55 %. По време на титрирането трябва да се извършва редовна оценка на LVEF и на градиента в изходящия тракт на лявата камера (left ventricular outflow tract gradient, LVOT-G) с маньовъра на Valsalva, за да се постигне съответен таргетен LVOT-G с Valsalva, като същевременно се поддържа LVEF \geq 50 %.

Дозировка

Дозовият диапазон е от 5 mg до 20 mg (или 5 mg, 10 mg, 15 mg или 20 mg). Препоръчителната начална доза е 5 mg перорално веднъж дневно. При пациенти с LVOT-G \geq 100 mmHg трябва да се обмисли начална доза 10 mg. Дозата трябва да се увеличава с 5 mg на всеки 2 до 8 седмици, докато се постигне поддържаща или максимална доза 20 mg. Поддържащата доза е индивидуализирана въз основа на LVEF и LVOT-G на пациента. Препоръките за дозиране въз основа на критериите LVEF и LVOT-G са представени в Таблица 1.

Таблица 1: Кориране на дозата афикамтен

LVEF	LVOT-G с Valsalva	Кориране на дозата
\geq 55 %	\geq 30 mmHg	Увеличете дозата с 5 mg (до максималната доза 20 mg веднъж дневно)
\geq 55 %	< 30 mmHg	Поддържайте дозата
< 55 % и \geq 50 %	Всеки	Поддържайте дозата
< 50 % и \geq 40 %	Всеки	Намалете дозата с 5 mg ¹ Прекъснете лечението за 7 дни при доза 5 mg
< 40 %	Всеки	Прекъснете лечението за най-малко 7 дни.

¹ Дозата трябва да се намали, както следва: от 20 mg на 15 mg; от 15 mg на 10 mg; от 10 mg на 5 mg

Ехокардиографска оценка трябва да се извърши 2 до 8 седмици след започване на лечението, след всяко коригиране на дозата или прекъсване на лечението. След прекъсване на лечението при LVEF < 40 %, лечението трябва да се възобнови с намалена с 5 mg доза, когато LVEF достигне нива ≥ 55 %. Ако при доза 5 mg и LVEF < 50 % лечението трябва да бъде прекъснато за 7 дни, лечението може да се възобнови при доза 5 mg, когато LVEF достигне нива ≥ 55 % (вж. Таблица 1).

След установяване на поддържащата доза LVEF и LVOT-G с Valsalva трябва да се оценяват на всеки 6 месеца или на всеки 3 месеца при пациенти с LVEF ≥ 50 % до < 55 %. Трябва да се обмисли наблюдение на LVEF и коригиране на дозата съгласно Таблица 1, ако е необходимо, при пациенти с интеркурентно заболяване (напр. тежка инфекция или COVID-19), новопоявила се аритмия (напр. ново или неконтролирано предсърдно мъждене или друга неконтролирана тахиаритмия) или други заболявания, които могат да нарушат систолната функция. Увеличаване на дозата не се препоръчва, докато интеркурентното заболяване или новопоявилата се аритмия не отшумят или не се стабилизират.

Прекратяването на лечението с афикамтен може да доведе до рецидив на симптомите на ХКМП. Постепенното намаляване на дозата може да намали честотата на рецидивирание на симптомите след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Промяна на дозата при съпътстващо лечение с други лекарствени продукти

Съпътстващото приложение с умерени инхибитори на CYP2C9, които са и умерени до силни инхибитори на CYP2D6 или CYP3A, напр. повече от единична доза флуконазол или силни индуктори, напр. рифампицин, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Трябва да се избягва съпътстваща употреба на афикамтен със силни инхибитори на CYP2C9. Ако едновременното приложение не може да се избегне, дозата на афикамтен трябва да се намали на 5 mg и LVEF и LVOT-G да се оценяват на всеки 4 до 8 седмици, докато се достигне нова поддържаща доза афикамтен в присъствието на инхибитора (вж. точка 4.5).

Препоръчителната начална доза е 5 mg веднъж дневно при пациенти, които са на постоянна терапия със слаб инхибитор на CYP2C9, който е умерен до силен инхибитор и на CYP2D6 или CYP3A (напр. вориконазол, флувоксамин). Поддържащата доза афикамтен не трябва да надвишава 15 mg.

При пациенти, които започват лечение със слаб инхибитор на CYP2C9, който е умерен до силен инхибитор и на CYP2D6 или CYP3A, дозата на MYQORZO трябва да бъде намалена на 5 mg, ако в момента получават доза 15 mg или 20 mg. Съпътстващото приложение трябва да се избягва, ако в момента пациентите получават MYQORZO 5 mg или 10 mg. Поддържащата доза на афикамтен не трябва да надвишава 15 mg. LVEF и LVOT-G трябва да се оценяват на всеки 4 до 8 седмици, докато се достигне нова поддържаща доза афикамтен в присъствието на инхибитора (вж. точка 4.5).

При пациенти, които планират да прекратят приема на умерен до силен индуктор на CYP2C9 или CYP3A (напр. карбамазепин), дозата трябва да бъде намалена (от 20 mg на 10 mg; от 15 mg на 5 mg; от 10 mg на 5 mg) съгласно Таблица 2 (вж. също точка 4.5). Пациенти, които в момента получават 5 mg, остават на доза 5 mg. Трябва да се направи оценка на LVEF и LVOT-G след прекратяване на лечението с индуктора. Препоръчва се оценка на LVEF и LVOT-G и титриране на дозата съгласно Таблица 1.

Таблица 2: Промяна на дозата на афикамтен при съпътстващо лечение с други лекарствени продукти

Съпътстващ лекарствен продукт	Започване на лечение с афикамтен при постоянно лечение с лекарствен продукт	Започване на лечение с лекарствен продукт при постоянно лечение с афикамтен	Прекратяване на приложението на лекарствения продукт при постоянно лечение с афикамтен
Инхибитори			
Всеки силен инхибитор на CYP2C9 (напр. сулфафеназол)	Ако едновременното приложение не може да се избегне, намалете дозата на афикамтен на 5 mg и оценявайте LVEF и LVOT-G на всеки 4 до 8 седмици, докато не бъде достигната нова поддържаща доза афикамтен в присъствието на инхибитора (вж. точка 4.5).		
Всеки умерен инхибитор на CYP2C9 и умерен до силен инхибитор на CYP2D6 или CYP3A (напр. флуконазол, адагразиб)	Едновременното приложение е противопоказно за повече от единична доза флуконазол (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на адагразиб е противопоказно (вж. точка 4.3)		
Всеки слаб инхибитор на CYP2C9 и умерен до силен инхибитор на CYP2D6, или инхибитор на CYP3A (напр. флувоксамин, вориконазол)	Започнете лечение с афикамтен при препоръчителната начална доза 5 mg веднъж дневно.	Намалете дозата на афикамтен от 20 mg на 5 mg, от 15 mg на 5 mg. Да се избягва, ако пациентът е на лечение с афикамтен 10 mg или 5 mg (вж. точка 4.5).	Не е необходимо коригиране на дозата.
	Поддържащата доза афикамтен не трябва да надвишава 15 mg. LVEF и LVOT-G трябва да се оценяват на всеки 4 до 8 седмици, докато се достигне нова поддържаща доза афикамтен в присъствието на инхибитора (вж. точка 4.5).		
	Извършете оценка на LVEF и LVOT-G и титрирайте/следете дозата съгласно Таблица 1.		
Индуктори			
Умерен индуктор на CYP2C9 и силен индуктор на CYP3A (напр. рифампицин)	Съпътстващото приложение с рифампицин е противопоказано (вж. точка 4.3).		
Всеки умерен до силен индуктор на CYP2C9 или CYP3A (напр. карбамазепин)	Започнете лечение с афикамтен при препоръчителната начална доза 5 mg веднъж дневно.	Не е необходимо коригиране на дозата.	Намалете дозата на афикамтен от 20 mg на 10 mg, от 15 mg на 5 mg, от 10 mg на 5 mg. Не се налага коригиране на дозата при пациенти, които в момента получават афикамтен 5 mg (вж. точка 4.5).
	Извършете оценка на LVEF и LVOT-G и титрирайте/следете дозата съгласно Таблица 1.		

Пропуснати дози

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме възможно най-скоро в същия ден. Следващата планирана доза трябва да се приеме в обичайното време на следващия ден. Не трябва да се приемат две дози в един и същи ден.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата до стандартната препоръчителна доза и схема за титриране на дозата при пациенти с лека (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] 60 до 89 ml/min) до умерена (eGFR 30 до 59 ml/min) степен на бъбречно увреждане. Препоръки за дозата не могат да бъдат дадени при пациенти с тежка степен (eGFR < 30 ml/min) на бъбречно увреждане, тъй като афикамтен не е проучван при такива пациенти (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата спрямо стандартната препоръчителна доза и схема за титриране на дозата при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh) или умерена (клас В по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане. Препоръки за дозата не могат да бъдат дадени при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), тъй като афикамтен не е проучван при такива пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на афикамтен при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Лекарството трябва да се приема веднъж дневно със или без храна. Таблетката трябва да се поглъща цяла с вода и не трябва да се разделя, разтрошава или дъвче, тъй като тези начини на приложение не са проучени.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Умерени инхибитори на CYP2C9, които са и умерени до силни инхибитори на CYP2D6 или CYP3A: напр. адагразиб и повече от единична доза флуконазол (вж. точка 4.5).
- Силни индуктори на CYP3A4, които са и умерени индуктори на CYP2C9: рифампицин и жълт кантарион (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Систолна дисфункция, дефинирана като LVEF < 50 %

Афикамтен намалява контрактилитета на сърдечния мускул и LVEF. При пациенти, получаващи инхибитори на сърдечния миозин, може да възникне сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция (вж. точка 4.8).

Пациентите, които имат тежко интеркурентно заболяване (напр. сериозна инфекция) или аритмия (напр. ново или неконтролирано предсърдно мъждене), може да са изложени на по-голям риск от развитие на систолна дисфункция и сърдечна недостатъчност. Трябва да се обмисли допълнително наблюдение при безсимптомно намаляване на LVEF при наличие на интеркурентни заболявания и аритмии (вж. точка 4.2).

Клиничният статус и LVEF на пациента трябва да се оценяват преди и редовно по време на лечението и дозата трябва съответно да се коригира. Новопоявила се или влошаваща се аритмия, диспнея, болка в областта на гърдите, умора, оток на краката или повишения на N-терминалния про-B-тип натриуретичен пептид (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) може да са признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност и също изискват оценка на сърдечната функция.

Сърдечна недостатъчност или загуба на отговор към афикамтен поради взаимодействия

Афикамтен се метаболизира чрез ензимите CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A. Започването на лечение с определени лекарствени продукти, които инхибират множество метаболитни пътища на P450 за елиминиране на афикамтен (напр. флуконазол, вориконазол, флувоксамин), и силни инхибитори на CYP2C9 може да доведе до повишени концентрации на афикамтен в кръвта и да увеличи риска от сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Прекратяването на лечението с умерени до силни индуктори на CYP3A и умерени до силни индуктори на CYP2C9 може да доведе до повишена концентрация на афикамтен в кръвта и да повиши риска от сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция. Обратно, започването на лечение с определени лекарствени продукти, които индуцират P450 ензимите (напр. рифампицин, умерени до силни индуктори на CYP3A или CYP2C9), може да доведе до понижена концентрация на афикамтен в кръвта и потенциална загуба на ефективността му (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

Пациентите трябва да бъдат информирани за евентуалните лекарствени взаимодействия и да информират своя медицински специалист за всички съпътстващи лекарствени продукти, които са приемали преди и по време на лечението с MYQORZO.

Бременност

Липсват данни от употребата на афикамтен при бременни жени и проучванията върху животни са недостатъчни, за да се твърди категорично какъв е рискът за майката или за ембриофетална токсичност при хора. Не може да се изключи увреждане на фетуса (вж. точки 4.6 и 5.3).

Рецидив на симптомите на ХКМП при прекратяване на лечението

В SEQUOIA-HCM, сърдечносъдови нежелани събития се съобщават по-често в групата на афикамтен в сравнение с групата на плацебо с начало по време на периода на очистване [n=23 (16,2 %) спрямо n=9 (6,5 %)], 3-ма участници са със сериозни събития на влошаване на ХКМП при спиране на лечението с афикамтен. Препоръчва се внимателно наблюдение при прекратяването на лечението. Постепенното намаляване на дозата може да намали честотата на рецидивирание на симптомите след прекратяване на лечението (вж. точка 4.2).

Помощно вещество с известно действие

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Ако се започне лечение с лекарствен продукт с отрицателен инотропен ефект, като недихидропиридинови блокери на калциевите канали или дизопирамид, или ако дозата на лекарствен продукт с отрицателен инотропен ефект се увеличи при пациент, получаващ афикамтен, трябва да се осигури внимателно медицинско наблюдение и проследяване на LVEF, докато се постигнат постоянни дози и клиничен отговор (вж. точка 4.2).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефект на други лекарствени продукти върху афикамтен

Афикамтен се метаболизира главно чрез CYP2C9 и в по-малка степен чрез CYP2D6 и CYP3A, с минимално участие на CYP2C19. Съпътстващото приложение на определени лекарствени продукти, които инхибират множество метаболитни пътища на P450 за елиминиране на афикамтен, силни инхибитори на CYP2C9 и умерени до силни индуктори на CYP2C9 или CYP3A може да повлияе експозицията на афикамтен (вж. Таблица 3).

Съпътстващата употреба е противопоказана

Едновременното приложение на афикамтен с повече от единична доза флуконазол и с адагразиб е противопоказано (вж. точка 4.3). Флуконазол (400 mg веднъж дневно), който е умерен инхибитор на CYP2C9, силен инхибитор на CYP2C19 и умерен инхибитор на CYP3A, повишава AUC на афикамтен с 278 %. В сравнение с флуконазол се очаква адагразиб, умерен инхибитор на CYP2C9, силен инхибитор на CYP3A4 и умерен инхибитор на CYP2D6, да доведе до сравнимо или по-високо повишение на експозициите на афикамтен.

Едновременното приложение на афикамтен с лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A и са също умерени индуктори на CYP2C9, като рифампицин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), може да доведе до понижени плазмени концентрации на афикамтен, водещо до загуба на терапевтичен ефект (вж. точка 4.3).

Съпътстващата употреба не се препоръчва

Препоръчва се да се избягва употребата на силни инхибитори на CYP2C9 (напр. сулфафеназол) (вж. точка 4.2).

Други взаимодействия

Взаимодействията на афикамтен и потенциалните едновременно прилагани лекарствени продукти са изброени в Таблица 3 по-долу (увеличаването е посочено като „↑“, намаляването като „↓“). Тези взаимодействия се основават или на проучвания за лекарствените взаимодействия, или на физиологично базирани фармакокинетични прогнозни взаимодействия поради очакваната сила на взаимодействието.

Таблица 3: Взаимодействия между афикамтен и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт по механизъм на действие	Ефекти върху нивата на афикамтен Средна процентна промяна в AUC	Препоръка относно едновременното приложение с афикамтен
Силен инхибитор на CYP3A4 итраконазол 200 mg веднъж дневно	26 % ↑	Това увеличение не се счита за клинично значимо и не налага коригиране на дозата на афикамтен.

<p>Силен инхибитор на CYP2D6 пароксетин 40 mg веднъж дневно</p>	<p>27 % ↑</p>	<p>Това увеличение не се счита за клинично значимо и не налага коригиране на дозата на афикамтен.</p>
<p>Силен инхибитор на CYP2D6 и силен инхибитор на CYP2C19 флуоксетин 40 mg веднъж дневно</p>	<p>31 % ↑</p>	<p>Това увеличение не се счита за клинично значимо и не налага коригиране на дозата на афикамтен.</p>
<p>Силен инхибитор на CYP2C9 сулфафеназол</p>	<p>Взаимодействието не е проучено Очаква се едновременното приложение на силен инхибитор на CYP2C9 да увеличи експозицията на афикамтен.</p>	<p>Едновременното приложение трябва да се избягва. Ако едновременното приложение не може да се избегне, намалете дозата на афикамтен на 5 mg и оценявайте LVEF и LVOT-G на всеки 4 до 8 седмици, докато не бъде достигната нова поддържаща доза афикамтен в присъствието на инхибитора. (точка 4.2, Таблица 1). Очаква се полуживотът на афикамтен да се увеличи (~7 до 10 дни) в комбинация със силен инхибитор на CYP2C9. След това ще бъде достигнато ново стационарно състояние на афикамтен 5 до 7 седмици след започване на приложението на инхибитора.</p>
<p>Умерени инхибитори на CYP2C9, които са и умерени до силни инхибитори на CYP2D6 или CYP3A флуконазол 400 mg веднъж дневно напр. адагразиб</p>	<p>278 % ↑ Взаимодействието с адагразиб не е проучено, но се очаква подобно увеличаване на експозицията на афикамтен, като това, причинено от флуконазол.</p>	<p>Едновременното приложение е противопоказано за адагразиб и повече от единична доза флуконазол (точка 4.3) Не се налага коригиране на дозата афикамтен за едновременно приложение на флуконазол 150 mg единична доза. При употреба веднъж седмично оценявайте LVEF и LVOT-G на всеки 4 до 8 седмици, докато се достигне нова поддържаща доза афикамтен при наличието на флуконазол.</p>
<p>Слаби инхибитори на CYP2C9, които са и умерени до силни инхибитори на CYP2D6 или CYP3A</p>		<p>Внимание, коригирайте дозата на афикамтен (точка 4.2). Оценявайте LVEF и LVOT-G на всеки 4 до 8 седмици, докато се достигне нова поддържаща доза афикамтен в</p>

флувоксамин вориконазол	Взаимодействията не са проучени. Очаква се едновременното приложение на флувоксамин и вориконазол да увеличи експозицията на афикамтен.	присъствието на инхибитора (точка 4.2, Таблица 1). Очаква се полуживотът на афикамтен да се увеличи (~1 седмица). След това ще бъде постигнато ново стационарно състояние на афикамтен 4 до 6 седмици след започване на приема на инхибитора.
Слаби инхибитори на CYP2C9, които са и слаби до умерени инхибитори на CYP2D6 или CYP3A амиодарон	Амиодарон е прилаган едновременно при клиничните проучвания. Експозицията на афикамтен може да се увеличи.	Амиодарон е прилаган едновременно при клиничните проучвания. Повечето пациенти са на поддържаща доза афикамтен 5 mg и 10 mg. Препоръчва се оценка на LVEF и LVOT-G на всеки 4 до 8 седмици при започване или спиране на едновременното приложение на амиодарон. Амиодарон има дълъг полуживот, поради което взаимодействията могат да се задържат месеци след края на лечението с амиодарон.
Силни индуктори на CYP3A4, които са и умерени индуктори на CYP2C9 рифампицин жълт кантарион	Взаимодействията не са проучени. Очаква се едновременното приложение на рифампицин и други силни индуктори на CYP3A, които са и умерени индуктори на CYP2C9, да намали експозицията на афикамтен, водещо до загуба на терапевтичен ефект	Противопоказани (точка 4.3)
Умерени до силни индуктори на CYP3A4 и CYP2C9 карбамазепин 300 mg два пъти дневно напр. рифабутин, ефавиренц	51 % ↓ Взаимодействията не са проучени, но се очакват подобни ефекти.	Това намаляване на експозицията на афикамтен може да доведе до по-малък терапевтичен ефект. Поддържащата доза афикамтен може да бъде увеличена до максимална доза 20 mg веднъж дневно.

Ефект на афикамтен върху други лекарствени продукти

Едновременното приложение на афикамтен не се очаква да причини клинично значими взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ с чувствителни субстрати на CYP ензими или лекарствени транспортери.

Афикамтен увеличава общата експозиция на дабигатран с 26 % и следователно афикамтен не е клинично значим инхибитор на Р-гликопротеин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Бременност

Липсват данни от употребата на афикамтен при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Преди употреба по време на бременност се изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск и MYQORZO не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с афикамтен.

На базата на начина на действие на афикамтен не може да се изключи отрицателен инотропен ефект върху сърцето на фетуса. Ако жена се лекува с афикамтен по време на бременността, се препоръчва редовна фетална ехокардиография (напр. на всеки 2 седмици). Трябва да се обмисли намаляване на дозата или спиране на приема на афикамтен, ако се наблюдават някакви признаци на сърдечна дисфункция на плода, като се има предвид и полуживотът на афикамтен при майката (приблизително 3,3 дни, вж. точка 5.2). Наблюдението на жената трябва да отчита адаптациите на кръвообращението към бременността.

Кърмене

Не е известно дали афикамтен/съответните метаболити се екскретират в кърмата. Няма достатъчно информация за екскрецията на афикамтен/съответните метаболити в млякото на животни и не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с MYQORZO, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на афикамтен върху фертилитета при хора. При проучвания при животни не са наблюдавани ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Афикамтен повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. По време на приложение на афикамтен може да възникне замаяност. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или да не работят с машини, ако получат замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, наблюдавани при афикамтен, са замаяност (4,2 %), систолна дисфункция, дефинирана като LVEF < 50 % (3,5 %), сърцебиене (7 %) и хипертония (7,7 %).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите реакции се основава на честотата на нежеланите събития по всякаква причина при 142 пациенти с експозиция на афикамтен в проучването SEQUOIA-HCM (вж. точка 5.1) с медиана на продължителността на лечението 24,1 седмици (диапазон 3,9 до

29,4 седмици).

Нежеланите реакции, включени в Таблица 4, са изброени по системо-органен клас по MedDRA. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната честота и сериозност. В допълнение, съответната категория по честота за всяка нежелана реакция се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 4: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести
Сърдечни нарушения	Систолна дисфункция ¹	Чести
	Сърцебиене	Чести
Съдови нарушения	Хипертония	Чести

¹ Дефинирана като LVEF < 50 % със или без симптоми.

Описание на избрани нежелани реакции

Систолна дисфункция

В проучването SEQUOIA-HCM, по време на 24-седмичния период на лечение, 3,5 % от пациентите в групата на афикамтен имат обратимо, свързано с дозата намаляване на LVEF до < 50 % (медиана 47 %; диапазон 34 % до 49 %). Един пациент в групата на афикамтен има LVEF < 40 % без симптоми. Намаляването на LVEF до < 50 % не изисква прекъсване на лечението и не е свързано с клинични прояви на сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Ефекти върху кръвното налягане

В SEQUOIA-HCM хипертония, като нежелано събитие, се съобщава по-често в групата на афикамтен в сравнение с групата на плацебо (7,7 % спрямо 2,1 %). Средните повишения на кръвното налягане, свързани с лечението с афикамтен, са 2,3 mmHg за систолното кръвно налягане и 3,1 mmHg за диастолното кръвно налягане. Повечето съобщения са за хипертония при пациенти с анамнеза за хипертония, а всички съобщения са за хипертония, която не е сериозна и е лека до умерена по тежест. Смята се, че свързаните с афикамтен повишения на кръвното налягане са следствие от облекчаване на обструкцията на LVOT с подобрен сърдечен дебит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Най-високата единична доза афикамтен 75 mg е приложена на 1 здрав участник и води до LVEF 35 % 1,5 часа след приложението на дозата при липса на симптоми, с възстановяване до LVEF 52 % 4 часа след приложението на дозата. Лечението на предозиране включва прекратяване на лечението с афикамтен, както и медицински мерки за поддържане на хемодинамична стабилност, включително внимателно наблюдение на жизнените показатели и LVEF и контрол на клиничния статус на пациента. Предозирането при хора може да бъде животозастрашаващо и да доведе до асистолия, рефрактерна на медицинска интервенция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лечение на сърдечни заболявания, Други сърдечни препарати
АТС код: все още не е определен.

Механизъм на действие

Афикамтен е обратим алостеричен инхибитор на сърдечния миозин, който се свързва директно с моторния домен на сърдечния миозин и предотвратява навлизането му в състояние на производство на енергия. Неклиничните данни показват, че афикамтен е селективен за сърдечната изоформа на миозин в сравнение с бързия скелетен миозин. По-конкретно, афикамтен инхибира АТФазата в говежди сърдечни мускулни влакна с приблизително 5 пъти по-висока ефикасност от АТФазата в заешки бързи скелетни мускулни влакна. Той е предназначен да намали хиперконтрактилитета в сърдечния саркомер, което е от основно значение за патофизиологията на ХКМП. Последвалото намаляване на сърдечния контрактилитет намалява обструкцията на LVOT при пациенти с ХКМП.

Фармакодинамични ефекти

LVEF

В проучването SEQUOIA-HCM средната стойност [стандартно отклонение (SD)] на LVEF в покой на изходно ниво е 74,8 % (5,5 %) при пациентите в групата на афикамтен и 74,8 % (6,3 %) в групата на плацебо. В съответствие с механизма на действие на афикамтен промяната в средната стойност на LVEF, изчислена по метода на най-малките квадрати (least squares, LS) [стандартна грешка (SE)], спрямо изходното ниво е -6,8 % (0,6 %) в групата на афикамтен и -2 % (0,6 %) в групата на плацебо в края на 24-седмичния период на лечение. Средната стойност на LVEF е сходна между групите на афикамтен и плацебо 4 седмици след края на лечението.

Обструкция на LVOT

В проучването SEQUOIA-HCM средните (SD) стойности на LVOT-G в покой и с Valsalva на изходно ниво са съответно 54,8 (27) и 82,9 (32) mmHg при пациентите в групата на афикамтен и 55,3 (32,2) и 83,3 (32,7) mmHg в групата на плацебо. В седмица 24 средните (SE) LS промени спрямо изходното ниво в стойностите на LVOT-G в покой и с Valsalva са съответно -35,8 (2,1) mmHg и -48,1 (2,4) mmHg в групата на афикамтен и 4,1 (2,1) mmHg и 2,2 (2,4) mmHg в групата на плацебо. Стойностите на LVOT-G с Valsalva са сходни с изходните и при двете рамена на лечение 4 седмици след прекратяването на лечението.

Сърдечни биомаркери

В SEQUOIA-HCM средногеометричните стойности на NT-proBNP и тропонин I на изходно ниво са 734,7 pg/ml и 17,1 ng/l при пациентите в групата на афикамтен и 709,8 pg/ml и 16,6 ng/l в групата на плацебо. В седмица 24 пропорционалната промяна в стойностите на NT-proBNP и тропонин I спрямо изходното ниво е съответно 0,19 и 0,58 в групата на афикамтен и съответно 0,99 и 1,01 в групата на плацебо. Стойностите на NT-proBNP и тропонин I са сходни с изходните и при двете рамена на лечение 4 седмици след прекратяването на лечението.

Сърдечна електрофизиология

Резултатите от задълбочено проучване за QT интервала показват липса на удължаване на QTc интервала в терапевтичния диапазон на концентрацията на афикамтен. При единична доза 50 mg (експозиция, подобна тази при приложение на 20 mg дневно до постигане на стационарно състояние), горните граници на прогнозираната, плацебо-коригирана промяна спрямо изходното ниво в QT интервала, коригиран по формулата на Fridericia (ΔQTcF), 90 % доверителен интервал, за афикамтен, са < 10 msec.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на афикамтен е оценена в проучването SEQUOIA-HCM – многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 при 282 възрастни (142 на афикамтен, 140 на плацебо) със симптоматична оХКМП клас II и III по NYHA, LVEF ≥ 60 % и стойности на LVOT-G в покой и с Valsalva при пиково натоварване при скрининга съответно ≥ 30 и ≥ 50 mmHg.

Изключвани са пациенти с известно нарушение вследствие на инфилтрация или отлагания, причиняващо сърдечна хипертрофия, като синдром на Noonan, болест на Fabry или амилоидоза.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават начална доза афикамтен 5 mg или плацебо веднъж дневно в продължение на 24 седмици. Факторите за стратификация включват използване на бета-блокери и ергометър (бягаща пътека или велоергометър) за кардиопулмонален тест с натоварване (cardiopulmonary exercise testing, CPET). На изходно ниво бета-блокери използват 61,3 % от пациентите, а недихидропиридинови блокери на калциевите канали - 28,7 % от участниците. Освен това 12,8 % от пациентите приемат дизопирамид. Като цяло 14,5 % от пациентите не приемат никакъв лекарствен продукт като основно лечение на изходно ниво.

Като цяло изходните демографски данни и характеристики на заболяването са балансирани между групите на лечение. В проучването са включени пациенти на средна възраст 59,1 години; (диапазон 18 до 84 години), 59 % мъже, 79 % от европейската раса, 19 % с азиатски произход и 1 % чернокожи и афроамериканци. Средната стойност на индекса на телесната маса е 28,1 kg/m², средната сърдечна честота в покой 66 удара в минута, а средното кръвно налягане 125/74 mmHg. В SEQUOIA-HCM участват 57 пациенти на възраст 65 и повече години. Нито един от пациентите не е подлаган на предходна терапия за намаляване дебелината на сърдечната преграда (septal reduction therapy, SRT). На изходно ниво 76 % от рандомизираните пациенти са с клас II по NYHA, а 24 % – с клас III по NYHA. Медианата на LVEF е 75,6 %, средната стойност на LVOT-G в покой е 55,1 mmHg, средната стойност на LVOT-G с Valsalva е 83,1 mmHg, а средният обобщен клиничен скор по Въпросника за кардиомиопатия на Канзас Сити (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score, KCCQ-CSS) е 74,7.

Пациентите започват приема на афикамтен при доза 5 mg веднъж дневно. Дозите са титрирани индивидуално в седмици 2, 4 и 6, ако LVOT-G с Valsalva е ≥ 30 mmHg, а LVEF ≥ 55 %, на стъпки от 5 mg до максимална доза 20 mg веднъж дневно. В седмица 24 в групата на афикамтен 46 % от пациентите получават доза 20 mg, 35 % получават доза 15 mg, 15,3 % получават доза 10 mg и 3,6 % получават доза 5 mg.

Първична крайна точка - пикова кислородна консумация (pVO₂)

В проучването SEQUOIA-HCM първичната крайна точка „промяна спрямо изходното ниво в pVO₂ до седмица 24“ е статистически значима и по-голяма в групата на афикамтен в сравнение с тази при плацебо, както е показано в Таблица 5.

Вторични крайни точки

Ефектите от лечението с афикамтен върху здравния статус, функционалният капацитет и обструкцията на LVOT са оценени чрез промяната в KCCQ-CSS, съотношението на пациентите с подобрене във функционалния клас по NYHA с ≥ 1 клас, промяната спрямо изходното ниво в LVOT-G с Valsalva, делът пациентите с LVOT-G с Valsalva ≤ 30 mmHg и продължителността на пригодността за терапия за намаляване на дебелината на сърдечната преграда (SRT). В седмица 24 пациентите на афикамтен са с по-голямо подобрене в сравнение с групата на плацебо по отношение на всички вторични точки (Таблица 5).

Таблица 5: Анализ на крайните точки от проучване SEQUOIA-HCM

Крайни точки	Афикамтен N = 142	Плацебо N = 140
Промяна спрямо изходното ниво в pVO₂ според СРЕТ		
Изходно ниво (ml/min/kg), средна стойност (SD)	18,4 (4,4)	18,6 (4,5)
Седмица 24		
Средна LS стойност (SE)	1,76 (0,25)	0,02 (0,25)
Разлика в LS средните стойности спрямо плацебо (95 % ДИ)	1,74 (1,04; 2,44)	
p-стойност	< 0,0001	
Промяна спрямо изходното ниво в KCCQ-CSS¹		
Изходно ниво, средна стойност (SD)	75,6 (18,4)	73,7 (17,6)
Седмица 12, n (%)	11,1 (0,9)	4 (0,9)
Разлика (95 % ДИ)	7 (4,5; 9,5)	
p-стойност	< 0,0001	
Седмица 24, n (%)	11,6 (1)	4,3 (1)
Разлика (95 % ДИ)	7,3 (4,6; 10,1)	
p-стойност	< 0,0001	
Дял на пациентите с подобрене ≥ 10 точки в KCCQ-CSS¹		
Седмица 12, n (%)	63 (44,4)	33 (23,6)
Разлика (95 % ДИ)	20,8 (10; 31,6)	
p-стойност	< 0,001	
Седмица 24, n (%)	69 (48,6)	38 (27,1)
Разлика (95 % ДИ)	21,5 (10,6; 32,5)	
p-стойност	< 0,001	
Дял на пациентите, останали подходящи за SRT⁴		
Изходно ниво	N = 32	N = 29
Седмица 24, n (%)	4 (12,5)	14 (48,3)
Разлика (95 % ДИ)	OR: 0,16 (0,03; 0,61) Разлика: -36,5 (-58,5; -14,5)	
p-стойност	OR, p = 0,005 Разлика, p = 0,002	
Продължителност на пригодността за SRT¹		
Дни, в които пациентът е бил подходящ за SRT по време на 24-седмичния период на лечение, n (%)	35,3 (7,9)	113,4 (8,1)
Разлика (95 % ДИ)	-78,1 (-99,8; -56,3)	

р-стойност	< 0,0001	
Промяна спрямо изходното ниво в LVOT-G с Valsalva (mmHg)¹		
Изходно ниво, средна стойност (SD)	83 (32)	83 (32,7)
Седмица 12, n (%)	-46 (2,4)	2,6 (2,4)
Разлика (95 % ДИ)	-48 (-55; -42)	
р-стойност	< 0,0001	
Седмица 24, n (%)	-48 (2,4)	2,2 (2,4)
Разлика (95 % ДИ)	-50 (-57; -44)	
р-стойност	< 0,0001	
Дял на пациентите с LVOT-G с Valsalva < 30 (mmHg)⁴		
Седмица 12, n (%)	74 (52,1)	8 (5,7)
Разлика (95 % ДИ)	OR: 18 (7,8; 44,4) Разлика: 46,4 (37,3; 55,5)	
р-стойност	< 0,0001	
Седмица 24, n (%)	70 (49,3)	5 (3,6)
Разлика (95 % ДИ)	OR: 25,5 (10,1; 88,2) Разлика: 45,7 (36,9; 54,5)	
р-стойност	< 0,0001	
Дял на пациентите с подобрение \geq 1 клас по NYHA⁴		
Седмица 12, n (%)	69 (48,6)	25 (17,9)
Разлика (95 % ДИ)	OR: 4,6 (2,6; 8,4) Разлика: 30,8 (20,6; 41)	
р-стойност	< 0,0001	
Седмица 24, n (%)	83 (58,5)	34 (24,3)
Разлика (95 % ДИ)	OR: 4,4 (2,6; 7,6) Разлика: 34,2 (23,4; 45)	
р-стойност	< 0,0001	

СРЕТ: кардиопулмонален тест с натоварване; KCCQ CSS: въпросник за кардиомиопатия на Канзас Сити – обобщен клиничен скор; NYHA: Нюйоркска сърдечна асоциация; LVOT-G: градиент в изходящия тракт на лява камера; SRT: терапия за намаляване дебелината на сърдечната преграда

¹ Средните LS стойности (SE) и разликата в средните LS стойности (95 % ДИ) са дадени за непрекъснатите крайни точки.

² KCCQ CSS измерва забелязаните от пациента физически ограничения и симптоми, свързани със сърдечната недостатъчност. KCCQ CSS варира от 0 до 100, като по-високите скорове отговарят на по-добро здравословно състояние.

³ Класификацията по NYHA включва класове от I до IV.

⁴ Броят (процентът) на респондерите и разликата в честотата (Разлика), както и общият обективен отговор (OR) (точен 95 % ДИ за OR) са дадени за бинарните крайни точки.

Редица демографски характеристики, характеристики на заболяването на изходно ниво и съпътстващи лекарствени продукти на изходно ниво (напр. употреба на бета-блокери) са изследвани за влиянието им върху резултатите. Резултатите от първичния анализ във всички подгрупи са системно в полза на афикамтен.

Ефектът на афикамтен върху градиента в изходящия тракт на лявата камера след маньовъра на Valsalva е относително бърз, с разлика в LS средните стойности между групите -20 mmHg (95 % ДИ, -27,3 до -13,3) след 2 седмици.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с MYQORZO в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на хипертрофична кардиомиопатия (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Експозицията на афикамтен се увеличава пропорционално на дозата след многократно приложение на афикамтен при доза 1 mg до 75 mg веднъж дневно. Фармакокинетиката на афикамтен е сравнима между здрави участници и пациенти с оХКМП: здравите участници показват само с 23 % по-ниска експозиция в сравнение с пациенти с оХКМП. Средногеометричният индекс на кумулиране на афикамтен е сходен при различните дозови нива и варира от 4,57 до 4,82.

Абсорбция

Афикамтен се абсорбира бързо с медиана на времето до постигане на максимална концентрация (t_{max}) 1,5 до 2 часа. Максималната концентрация на афикамтен (C_{max}) и най-ниската концентрация (C_{trough}) след приложение на доза 20 mg веднъж дневно в стационарно състояние са съответно 336 и 288 ng/ml. Бионаличността на афикамтен след перорално приложение не е известна. Не са наблюдавани клинично значими разлики в AUC и C_{max} на афикамтен след приложението му с висококалорична храна с високо съдържание на мазнини.

Разпределение

Афикамтен е приблизително 90 % свързан с плазмените протеини и показва привиден обем на разпределение 309 l. Съотношението кръв-плазма за афикамтен е 0,94.

Биотрансформация

Афикамтен се метаболизира екстензивно при хора, главно чрез CYP2C9 (50 %) с участието на CYP3A (26 %) и CYP2D6 (21 %) и минимално участие на CYP2C19 (3 %). Афикамтен се метаболизира основно до 2 фармакологично неактивни метаболита, СК-3834282 и СК-3834283, които циркулират съответно при приблизително 56 % и 103 % от основното вещество в плазмата.

CYP2C9 е полиморфен ензим. Данните от литературата показват, че вариантите CYP2C9*2*3 и особено CYP2C9*3*3 водят до по-малка активност. Тези варианти все още притежават 15-45 % от активността на нормалните метаболитори, както е показано от фармакокинетиката на няколко чувствителни субстрата. Тъй като афикамтен се метаболизира и чрез CYP ензими, различни от CYP2C9, и част от активността на CYP2C9 се запазва при пациенти с фенотип на слаби CYP2C9 метаболитори, не се счита за необходимо генотипизиране, нито прилагане на зависима от генотипа начална доза.

Елиминиране

Афикамтен има медиана на терминален полуживот ($t_{1/2}$) и време до стационарно състояние съответно приблизително 80 часа и 17 дни при пациенти с оХКМП. Повечето (~95 %) пациенти с оХКМП се очаква да имат $t_{1/2}$ по-малко от 155 часа и да достигнат стационарно състояние след ежедневен прием на афикамтен в продължение на 33 дни. В стационарно състояние съотношението на пиковата спрямо най-ниската плазмена концентрация при приложение веднъж дневно е приблизително 1,2. Общият клирънс е 2,6 l/h, а бъбречният клирънс е < 0,1 % от общия клирънс.

След единична, белязана с радиоизотоп доза 20 mg афикамтен, 32 % (0,055 % непроменен афикамтен) се екскретират в урината и 58 % (5 % непроменен афикамтен) се екскретират в изпражненията.

Специални популации

Популационните фармакокинетични анализи не показват клинично значими разлики във фармакокинетиката на афикамтен въз основа на възрастта (18 до 83 години) или етническата принадлежност.

Наблюдавани са малки, но значими разлики в експозицията на афикамтен в зависимост от пола и телесното тегло. Пациентите от женски пол са с 31 % по-висока експозиция от тези от мъжки пол. Пациентите в най-високия квантил на телесното тегло (105 kg) показват с 44 % по-ниска експозиция на афикамтен в сравнение с пациентите в най-ниския квантил на телесното тегло (64 kg).

Бъбречно увреждане

Популационните фармакокинетични анализи не показват клинично значими разлики във фармакокинетиката на афикамтен (14 до 28 % увеличение на експозицията) въз основа на лека до умерена степен ($eGFR \geq 30$ ml/min) на бъбречно увреждане. Ефектите от тежката степен ($eGFR < 30$ ml/min) на бъбречно увреждане не са известни.

Чернодробно увреждане

Въз основа на проучване фаза 1 не се очакват клинично значими разлики във фармакокинетиката на афикамтен при лека (клас А по Child-Pugh) до умерена (клас В по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане. Умерената степен на чернодробно увреждане не показва промяна в експозицията на афикамтен. Ефектите от тежката степен (клас С по Child-Pugh) на чернодробно увреждане не са известни.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на афикамтен не е изследвана при пациенти на възраст под 18 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал.

Ембриофетално и постнатално развитие

Когато в проучване за ембриофетална токсичност при плъхове афикамтен се прилага перорално, се наблюдава увеличение на броя на ранните и късните резорбции, намаление на средното телесно тегло на фетусите в групата, както и аномалии на фетуса, като къса опашка (1 фетус) и прегъната опашка (2 фетуса) при токсични за майката експозиции 2,5 пъти над максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) 20 mg афикамтен въз основа на AUC. Не се наблюдават свързани с афикамтен нежелани реакции върху феталния растеж или външни или висцерални фетални вариации при експозиции 1,9 пъти над МПДХ въз основа на AUC.

Когато в проучване за ембриофетална токсичност при зайци афикамтен се прилага перорално, се наблюдава увеличение на броя на късните резорбции при токсични за майката експозиции под МПДХ. Поради това се счита, че това проучване само по себе си не е достатъчно.

При проучване за токсичност върху пре- и постнатално развитие афикамтен се прилага на плъхове майки при дози до 6 mg/kg/ден по време на органогенезата до раждането и отбиването, което се очаква да е при експозиция, близка до МПДХ. При доза 6 mg/kg/ден има намаляване на телесното тегло на майката, увеличаване на масата на сърцето, намаляване на индекса на жизнеспособност при малките, намаляване на средното телесно тегло в групата, съмнения за дехидратация, липса на млечна ивица (в стомаха) и прегъната опашка. При ниво без наблюдаван нежелан ефект (no-observed adverse effect level, NOAEL) 1,5 mg/kg/ден няма ефекти върху майката и върху половото съзряване на потомството, параметрите на невроповеденческата или репродуктивната функция при потомството на плъховете. При тези дози не се наблюдават свързани с лекарството доказателства за тератогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E 460(i))
Манитол (E 421)
Кроскармелоза натрий (E 468)
Хидроксипропилцелулоза (E 463)
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат (E 470b)

Филмово покритие

Макрогол-поли(винилов алкохол), присаден съполимер (E 1209)
Талк (E 553b)
Титанов диоксид (E 171)
Глицеролов моно- и дикаприлокапрат (E 471)
Поли(винилов алкохол) (E 1203)
Индиго кармин алуминиев лак (E 132)
Кармин (E 120)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от поливинилхлорид (PVC)/алуминиево фолио, съдържащ 14 филмирани таблетки.

Опаковка по 28 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cytokinetics (Ireland) Limited
45 Mespil Rd.
Dublin D04 W2F1
Ирландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2014/001
EU/1/25/2014/002
EU/1/25/2014/003
EU/1/25/2014/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на афикамтен във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, условията за разпространение и всички останали аспекти на програмата.

Обучителната програма има за цел да обучи медицинските специалисти (МС) и пациентите относно важния потенциален риск от сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция и ембриофетална токсичност.

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, в която афикамтен се предлага на пазара, всички МС, които предписват афикамтен, да имат достъп до/да получат информационния пакет за медицински специалисти, който съдържа:

- Информация за това къде да намерят последната версия на Кратката характеристика на продукта (КХП)
- Контролен списък за МС
- Карта на пациента

Изречението „▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение“ ще бъде включено във всички учебителни материали заедно с указания за съобщаване на нежелани реакции.

Контролният списък за МС ще съдържа следните съобщения:

Преди започване на лечение с афикамтен

При пациентки с детероден потенциал:

- Информирайте пациентката за потенциалния риск от ембриофетална токсичност, свързана с афикамтен, и необходимостта от допълнително наблюдение (фетална ехокардиография) в случай на бременност.
- Консултирайте се за необходимостта да се избягва бременност и необходимостта от ефективна форма на контрацепция по време на лечението с MYQORZO.
- Обсъдете съображенията полза-риск относно лечението по време на бременност и необходимостта от редовно проследяване (напр. на всеки 2 седмици) на сърдечната функция на фетуса по време на бременност.
- Инструктирайте пациентката, че трябва да информира своя лекар незабавно, ако е бременна, смята, че може да е бременна или планира бременност.

При всички пациенти:

- Уверете се, че последната оценка на LVEF на пациента е $\geq 55\%$.
- Информирайте пациента за потенциалния риск от систолна дисфункция, водеща до сърдечна недостатъчност по време на лечението с афикамтен, и че трябва да се консултира с лекаря си или да потърси незабавно медицинска помощ, ако получи новопоявила се или влошаваща се аритмия, диспнея, болка в областта на гърдите, умора или оток на краката.
- Проверете дали пациентът не планира в момента да приема флуконазол или рифампицин, докато приема афикамтен.
- Направете оценка за потенциални взаимодействия. Попитайте дали пациентът е на постоянно лечение с инхибитори на CYP2C9 или индуктор на CYP2C9 или CYP3A съгласно точки 4.2, 4.4 и 4.5 на КХП.
- Посъветвайте пациента да не започва, спира или променя лечението с лекарствен продукт, без да се е консултирал с предписващия лекар.
- Посъветвайте пациента да приема афикамтен според предписанието и какво да прави в случай на пропусната доза или предозиране.
- Обърнете внимание върху Картата на пациента във всяка опаковка.

По време на лечението при всяка клинична визита (както е описано в КХП)

При пациентки с детероден потенциал:

- Напомнете на пациентките за потенциалния риск от ембриофетална токсичност, свързана с афикамтен, и необходимостта от допълнително наблюдение (фетална ехокардиография) в случай на бременност.
- Напомнете на жените с детероден потенциал да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

- Уведомете пациентката, че трябва да информира своя лекар, ако е бременна или планира бременност и в случай бременност за необходимостта от редовно наблюдение (напр. на всеки 2 седмици) на сърдечната функция на фетуса.
- Уверете се, че пациентката е проследявана внимателно; обмислете фетална ехокардиография, за да наблюдавате за признаци на нарушена сърдечна функция на фетуса.

При всички пациенти:

- Оценете пациента за признаци, симптоми и клинични находки, свързани със сърдечна недостатъчност съгласно указанията, предоставени в точка 4.4 на КХП.
- Направете ехокардиограма за оценка на LVEF (според честотата, посочена в точка 4.2 на КХП) и LVOT-G с Valsalva и поддържайте, коригирайте или спрете лечението с афикамтен съгласно точка 4.2 на КХП.
- Направете оценка за сериозно заболяване (напр. тежка инфекция), новопоявила се аритмия (напр. ново или неконтролирано предсърдно мъждене или друга неконтролирана тахиаритмия), направете оценка за влошаване на систолната функция.
- Напомнете на пациента, че трябва да се консултира с лекаря си или да потърси незабавно медицинска помощ, ако получи новопоявила се или влошаваща се аритмия, диспнея, болка в областта на гърдите, умора или оток на краката.
- Проверете дали пациентът планира да започне лечение с инхибитор на СYP2C9 или да прекрати лечението с индуктор на СYP2C9 или СYP3A и коригирайте дозата съгласно точка 4.2 от КХП.
- Посъветвайте пациента да не започва, спира или променя лечението с лекарствен продукт, без да се е консултирал с предписващия лекар.
- Посъветвайте пациента да приема афикамтен според предписанието и какво да прави в случай на пропусната доза или предозиране.

Картата на пациента, която ще бъде част от Приложение ША на продуктова информация, трябва да съдържа следните ключови съобщения:

При пациентки с детероден потенциал:

- Ефектите на MYQORZO върху нероденото бебе не са установени напълно.
- Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението.
- Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на това лекарство по време на бременност и ще реши дали лечението трябва да започне или да продължи.
- Ако се лекувате с MYQORZO по време на бременност, Вашият лекар ще наблюдава внимателно сърдечната Ви функция и тази на Вашето бебе, като прави ехокардиограми. Ако има промяна в сърдечната Ви функция или сърдечната функция на Вашето бебе, Вашият лекар може да коригира дозата Ви или да спре лечението.

При всички пациенти:

- Указание пациентът да носи Картата на пациента през цялото време и да я показва на всеки МС, който го преглежда.
- Информация, че афикамтен е показан за лечение на симптоматична обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.
- Информация за потенциалния риск от сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция.
- Информация, че е важно да се правят тези ехографски прегледи, защото лекарят трябва да проверява ефекта на MYQORZO върху сърцето.
- Указание пациентът да каже незабавно на лекаря, ако получи нов или влошаващ се неравномерен сърдечен ритъм, задух, болка в областта на гърдите, умора, подуване на краката или сериозна инфекция.

- Указание пациентът да не започва, спира или променя лечението с което и да е лекарство, без да се е консултирал с лекаря, предписал афикамтен.
- Данни за връзка с предписващия лекар.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МУQORZO 5 mg филмирани таблетки
афикамтен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg афикамтен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетките цели
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cytokinetics (Ireland) Limited
45 Mespil Road
Dublin D04 W2F1
Ирландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2014/001
EU/1/25/2014/002
EU/1/25/2014/003
EU/1/25/2014/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MYQORZO 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МУQОРZO 5 mg таблетки
афикамтен

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cytokinetics

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MYQORZO 10 mg филмирани таблетки
афикамтен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg афикамтен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетките цели
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cytokinetics (Ireland) Limited
45 Mespil Road
Dublin D04 W2F1
Ирландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/000

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MYQORZO 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МУQОРZO 10 mg таблетки
афикамтен

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cytokinetics

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MYQORZO 15 mg филмирани таблетки
афикамтен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg афикамтен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетките цели
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cytokinetics (Ireland) Limited
45 Mespil Road
Dublin D04 W2F1
Ирландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/000

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MYQORZO 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MYQORZO 15 mg таблетки
афикамтен

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cytokinetics

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МУQORZO 20 mg филмирани таблетки
афикамтен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg афикамтен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Поглъщайте таблетките цели
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cytokinetics (Ireland) Limited
45 Mespil Road
Dublin D04 W2F1
Ирландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/000

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

MYQORZO 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МУQОРZO 20 mg таблетки
афикамтен

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Cytokinetics

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

СЪДЪРЖАНИЕ НА КАРТАТА НА ПАЦИЕНТА

КАРТА НА ПАЦИЕНТА

MYQORZO®▼
афикамтен (aficamten)

Указания за пациента: Носете тази карта със себе си **по всяко време**. Трябва да кажете на всеки медицински специалист, който Ви преглежда, че приемате афикамтен и да му покажете тази карта.

Афикамтен е показан за лечение на обструктивна хипертрофична кардиомиопатия. Вижте листовката за повече информация или се свържете с *[въведете местни данни за контакт]*.

Информация за безопасност за пациентки с детороден потенциал:

- *Ефектите на MYQORZO върху нероденото бебе не са напълно установени.*
- Жените с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.
- Не трябва да използвате това лекарство по време на бременност, освен ако Вашият лекар не оцени заболяването Ви и не Ви го предпише.
- Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на това лекарство по време на бременност и ще реши дали лечението трябва да започне или да продължи.
- Ако се лекувате с MYQORZO по време на бременност, Вашият лекар ще наблюдава внимателно сърдечната Ви функция и тази на Вашето бебе, като прави ехокардиограми. Ако има промяна в сърдечната Ви функция или сърдечната функция на Вашето бебе, Вашият лекар може да коригира дозата Ви или да спре лечението.

Информация за безопасност за всички пациенти:

- Въпреки че не е наблюдавано при клинични проучвания, афикамтен може да повиши риска от сърдечна недостатъчност поради систолна дисфункция, състояние, при което сърцето не може да изпомпва кръвта достатъчно силно и което може да бъде животозастрашаващо.
- Много е важно да се правят ехографски прегледи, защото Вашият лекар трябва да проверява ефекта на MYQORZO върху сърцето Ви.
- Трябва да кажете **незабавно** на Вашия лекар или фармацевт, ако получите нов или влошаващ се неравномерен сърдечен ритъм (аритмия), задух, болка в областта на гърдите, умора, подуване на краката или сериозна инфекция.
- Не започвайте, не спирайте и не променяйте лечението с което и да е лекарство, без да сте се консултирали с Вашия лекар, предписал афикамтен.

Моля, попълнете тази част или помолете Вашия лекар, предписал афикамтен, да я попълни.

Име на пациента:

Име на предписващия лекар:

Служебен телефонен номер:

Телефонен номер извън работно време:

Име на болницата (ако е приложимо):

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили на *[добавете местен номер за съобщаване/поща/адрес и т.н. тук]*.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

MYQORZO 5 mg филмирани таблетки
MYQORZO 10 mg филмирани таблетки
MYQORZO 15 mg филмирани таблетки
MYQORZO 20 mg филмирани таблетки
афикамтен (aficamten)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вие ще получите **карта на пациента**. Прочетете я внимателно и следвайте указанията, описани в нея.
- Винаги показвайте картата на пациента на лекаря, фармацевта или медицинската сестра, когато ги посетите или ако отидете в болницата.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MYQORZO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MYQORZO
3. Как да приемате MYQORZO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MYQORZO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява MYQORZO и за какво се използва

MYQORZO съдържа активното вещество афикамтен. Афикамтен е обратим инхибитор на сърдечния миозин, което означава, че той променя действието на мускулния протеин миозин в мускулните клетки на сърцето.

MYQORZO се използва за лечение на възрастни с вид сърдечно заболяване, наречено обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (оХКМП). Използва се при възрастни със симптоми на заболяването (оХКМП клас II или клас III). С „класа“ се определя сериозността на заболяването: „клас II“ включва леко ограничение на физическата активност, а „клас III“ включва изразено ограничение на физическата активност.

Хипертрофичната кардиомиопатия (ХКМП) е заболяване, при което стените на лявата сърдечна камера (вентрикул) се съкращават по-силно и стават по-плътни от нормалното. Със задебеляването на стените те могат да блокират (попречат на) движението на кръвта, която излиза от сърцето, а също така и да втвърдят сърдечния мускул. Това блокиране (обструкция) затруднява навлизането и излизането на кръвта от сърцето, като намалява способността на сърцето да изпомпва кръв към останалата част от тялото. Това заболяване е известно като обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (оХКМП). Симптомите на оХКМП включват болка в областта на гърдите и задух (особено при физическа активност), умора, нарушен сърдечен ритъм, замаяност, усещане, че сте на път да припаднете, припадък (синкоп) и подуване на глезените, стъпалата, краката, корема и/или вените на шията.

Активното вещество в MYQORZO, афикамтен, се свързва с протеина миозин в сърдечния мускул. Това намалява прекомерното съкращаване на сърцето, което помага за по-доброто изпомпване на кръв от сърцето, намалява блокирането на кръвообращението и може да подобри симптомите на оХКМП.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете MYQORZO

Не приемайте MYQORZO:

- ако сте алергични към афикамтен или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако приемате следните лекарства:
 - флуконазол повече от 1 доза (лекарство, често използвано за лечение на гъбични инфекции);
 - адагразиб (лекарство, използвано за лечение на определени видове рак);
 - рифампицин (антибиотик за инфекции като туберкулоза);
 - жълт кантарион (растителна хранителна добавка за депресия).

Попитайте Вашия лекар дали лекарството, което приемате, би Ви попречило да приемате афикамтен. Вижте точка „Други лекарства и MYQORZO“.

Не приемайте MYQORZO, ако някое от горепосочените се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете MYQORZO.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете MYQORZO.

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или фармацевт, ако получите някой от тези симптоми (нови или влошаващи се) по време на Вашето лечение с MYQORZO:

- неравномерен сърдечен ритъм (аритмия);
- задух (диспнея);
- болка в областта на гърдите;
- умора или
- подуване на краката.

Това може да са признаци и симптоми на систолна дисфункция – заболяване, при което сърцето не може да изпомпва кръв достатъчно силно, което може да бъде животозастрашаващо и да доведе до сърдечна недостатъчност (вижте точка 4).

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или фармацевт, ако развиете сериозна инфекция или нов или влошаващ се неравномерен сърдечен ритъм (аритмия), тъй като това може да увеличи риска от развитие на систолна дисфункция и сърдечна недостатъчност. Може да се наложи Вашият лекар да направи допълнителни изследвания, за да оцени колко добре функционира сърцето Ви.

Рутинни изследвания

Вашият лекар ще оцени колко добре функционира сърцето Ви (Вашата сърдечна функция) с помощта на ехокардиограма (ултразвуково изследване, което прави изображения на сърцето Ви), за да провери Вашата левокамерна фракция на изтласкване (LVEF; количеството кръв, изпомпвано от сърцето от лявата камера при един удар на сърцето). Това ще бъде направено преди първата Ви доза и след това на редовни интервали в хода на лечението с MYQORZO. Много е важно да се правят тези ехографски прегледи, защото Вашият лекар трябва да проверява ефекта на MYQORZO върху сърцето Ви. Може да се наложи дозата на Вашето лекарство да бъде коригирана, за да реагирате по-добре на лечението или да се намалят нежеланите реакции.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши (на възраст под 18 години), защото ефективността и безопасността на MYQORZO не са проучени при тази възрастова група.

Други лекарства и MYQORZO

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се прави, защото някои други лекарства може да повлияят на начина, по който действа MYQORZO. Някои лекарства може да повишат количеството на MYQORZO в организма Ви и да увеличат вероятността да получите нежелани реакции, които може да бъдат и тежки. Други лекарства може да понижат количеството на MYQORZO в организма Ви и да намалят благоприятните му ефекти.

Не приемайте MYQORZO, ако приемате някое от следните лекарства:

- повече от 1 доза флуконазол (лекарство, използвано за лечение на гъбични инфекции);
- адагразиб (лекарство, използвано за лечение на определени видове рак);
- рифампицин (антибиотик за инфекции като туберкулоза);
- жълт кантарион (растителна хранителна добавка за депресия).

Преди да приемете MYQORZO, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или сте променили дозата на някое от следните лекарства:

- някои лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции, например вориконазол;
- лекарства, използвани за лечение на определени тревожни разстройства, например флувоксамин, флуоксетин;
- някои лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции, например сулфафеназол;
- лекарства, използвани за лечение на рак, например апалутамид, ензалутамид, митотан;
- някои лекарства, използвани за лечение на гърчове, например карбамазепин, фенитоин;

Ако приемате или сте приемали някое от тези лекарства, или сте променили дозата, Вашият лекар трябва да Ви наблюдава внимателно, може да се наложи да промени Вашата доза MYQORZO или да обмисли прилагането на алтернативни лечения.

Ако не сте сигурни дали приемате някое от горепосочените лекарства, попитайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете MYQORZO.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да спрете приема или да промените дозата на лекарство, или преди да започнете да приемате ново лекарство.

Не приемайте някое от горепосочените лекарства рядко или от време на време (не по редовен график), тъй като това може да промени количеството на MYQORZO в организма Ви.

Бременност

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Липсва опит от употребата на MYQORZO при бременни жени. Не е сигурно дали MYQORZO може да причини увреждане на нероденото Ви бебе. Не трябва да използвате това лекарство по време на бременност, освен ако Вашият лекар не оцени заболяването Ви и не Ви го предпише. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, незабавно трябва да кажете Вашият лекар. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на MYQORZO по време на бременност и ще реши дали лечението трябва да започне или да продължи. Ако се лекувате с MYQORZO по време на бременност, Вашият лекар ще наблюдава внимателно сърдечната Ви функция и тази на Вашето бебе, като прави ехокардиограми. Ако има промяна в сърдечната Ви функция или сърдечната функция на Вашето бебе, Вашият лекар може да коригира дозата Ви или да спре лечението.

Кърмене

Ако планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашият лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство. Това е така, защото не е известно дали лекарството преминава в кърмата или какви може да са ефектите върху бебето.

Шофиране и работа с машини

MYQORZO може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате замаян(а), докато приемате това лекарство, не шофирайте, не карайте колело и не използвайте никакви инструменти или машини (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

MYQORZO съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате MYQORZO

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашият лекар. Лечението с MYQORZO трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с кардиомиопатия.

Вашият лекар ще Ви предпише единична дневна доза от 5 mg, 10 mg, 15 mg или 20 mg. Максималната единична доза е 20 mg веднъж дневно.

Препоръчителната начална доза е една 5 mg филмирана таблетка, приемана през устата веднъж дневно. След като започнете лечението, Вашият лекар ще увеличава дозата Ви с 5 mg на всеки 2 до 8 седмици, докато се достигне редовна дневна (поддържаща) доза или максималната дневна доза.

Вашият лекар ще Ви каже какво количество MYQORZO да приемате.

Ехокардиограми

Докаато приемате MYQORZO, Вашият лекар ще наблюдава колко добре работи сърцето Ви с помощта на ехокардиограми и може да коригира дозата Ви въз основа на резултатите от Вашата ехокардиограма (увеличаване или намаляване на дозата Ви или временно спиране на лечението).

Първата Ви ехокардиограма ще бъде направена, преди да започнете лечението и след това отново по време на визитите за проследяване на всеки 2 до 8 седмици, за да се оцени как реагирате на MYQORZO. Ако Вашият лекар промени дозата MYQORZO в даден момент, ще бъде направена ехокардиограма в рамките на 8 седмици след това, за да се гарантира, че получавате правилната доза (вж. точка 2, „Рутинни изследвания“). Когато достигнете редовната дневна (поддържаща) доза, ехокардиограмите ще се правят на всеки 3 месеца или 6 месеца.

Как да приемате това лекарство

Поглъщайте таблетката цяла с чаша вода всеки ден. Не разделяйте, не разтрошавайте и не дъвчете таблетката. Можете да приемате това лекарство със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза MYQORZO

Ако сте приели повече таблетки, отколкото е необходимо, свържете се с Вашия лекар или незабавно отидете в болница. Ако е възможно, вземете опаковката на лекарството и тази листовка с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете MYQORZO

Ако сте пропуснали да приемете MYQORZO в обичайното време, приемете дозата си веднага щом си спомните в същия ден и вземете следващата си доза на следващия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на MYQORZO

Не спирайте приема на MYQORZO, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите. Ако спрете приема на MYQORZO, Вашите симптоми на ХКМП може да се завърнат. Ако искате да спрете приема на MYQORZO, свържете се с Вашия лекар, за да обсъдите как да стане това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или фармацевт, ако получите някой от тези симптоми по време на лечението с MYQORZO:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- замаяност;
- нов или влошаващ се задух, болка в областта на гърдите, умора или подуване на краката. Това може да са признаци и симптоми на систолна дисфункция (заболяване, при което сърцето не може да изпомпва кръвта с нужната сила), което може да доведе до сърдечна недостатъчност и да бъде животозастрашаващо.
- сърцебиене;
- повишено кръвно налягане.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате MYQORZO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30 °С.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа MYQORZO

- Активно вещество: афикамтен. Всяка филмирана таблетка (таблетка) съдържа 5 mg, 10 mg, 15 mg или 20 mg афикамтен.
- Други съставки:
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E 460), манитол (E 421), кроскармелоза натрий (E 468), хидроксипропилцелулоза (E 463), натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат (E 470b). Вижте точка 2 „MYQORZO съдържа натрий“.
 - Филмово покритие на таблетката: макрогол поли(винилов алкохол) присаден съполимер (E 1209), талк (E 553b), титанов диоксид (E 171), глицеролов моно- и дикаприлокапат (E 471), поли(винилов алкохол) (E 1203), индиго кармин алуминиев лак (E 132), кармин (E 120).

Как изглежда MYQORZO и какво съдържа опаковката

- MYQORZO 5 mg филмирани таблетки са лилави, кръгли таблетки с вдлъбнато релефно означение „5“ от едната страна и „СК“ от другата страна. Размер на таблетката приблизително 4,84 mm в диаметър.
- MYQORZO 10 mg филмирани таблетки са лилави, триъгълни таблетки с вдлъбнато релефно означение „10“ от едната страна и „СК“ от другата страна. Размер на таблетката приблизително 6,73 mm x 6,99 mm.
- MYQORZO 15 mg филмирани таблетки са лилави, петоъгълни таблетки с вдлъбнато релефно означение „15“ от едната страна и „СК“ от другата страна. Размер на таблетката приблизително 7,33 mm x 7,37 mm.
- MYQORZO 20 mg филмирани таблетки са лилави, овални таблетки с вдлъбнато релефно означение „20“ от едната страна и „СК“ от другата страна. Размер на таблетката приблизително 5,46 mm x 10,29 mm.

Таблетките се предлагат в блистери от алуминиево фолио, съдържащи 14 филмирани таблетки.

Всяка опаковка съдържа 28 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Cytokinetics (Ireland) Limited
45 Mespil Road
Dublin D04 WF21
Ирландия
Тел.: +353 1 200 3014
medinfo.europe@cytokinetics.com

Производител

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.