

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MYQORZO 5 mg potahované tablety
MYQORZO 10 mg potahované tablety
MYQORZO 15 mg potahované tablety
MYQORZO 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

MYQORZO 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg afikamtenu.

MYQORZO 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg afikamtenu.

MYQORZO 15 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg afikamtenu.

MYQORZO 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg afikamtenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

MYQORZO 5 mg potahované tablety

Fialová kulatá tableta s vyraženým číslem „5“ na jedné straně a písmeny „CK“ na druhé straně. Velikost tablety přibližně 4,84 mm.

MYQORZO 10 mg potahované tablety

Fialová trojúhelníková tableta s vyraženým číslem „10“ na jedné straně a písmeny „CK“ na druhé straně. Velikost tablety přibližně 6,73 mm x 6,99 mm.

MYQORZO 15 mg potahované tablety

Fialová pětiúhelníková tableta s vyraženým číslem „15“ na jedné straně a písmeny „CK“ na druhé straně. Velikost tablety přibližně 7,33 mm x 7,37 mm.

MYQORZO 20 mg potahované tablety

Fialová oválná tableta s vyraženým číslem „20“ na jedné straně a písmeny „CK“ na druhé straně. Velikost tablety přibližně 5,46 mm x 10,29 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

MYQORZO je indikován k léčbě symptomatické (New York Heart Association, NYHA, třída II-III) obstrukční hypertrofické kardiomyopatie (*oHCM, obstructive hypertrophic cardiomyopathy*) u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s kardiomyopatií.

Před zahájením léčby je třeba ejekční frakci levé komory (*LVEF, left ventricular ejection fraction*) hodnotit echokardiografií (viz bod 4.4). Zahájení nebo zvýšení titrace přípravku MYQORZO u pacientů s $LVEF < 55\%$ se nedoporučuje. Během titrace se má provádět pravidelné hodnocení $LVEF$ a gradientu výtokového traktu levé komory (*LVOT-G, left ventricular outflow tract gradient*) podle Valsalvy, aby se dosáhlo vhodného cílového Valsalva LVOT-G při zachování $LVEF \geq 50\%$.

Dávkování

Rozsah dávky je 5 mg až 20 mg (buď 5 mg, 10 mg, 15 mg nebo 20 mg). Doporučená počáteční dávka je 5 mg perorálně jednou denně. U pacientů s $LVOT-G \geq 100$ mmHg je třeba zvážit počáteční dávku 10 mg. Dávku je třeba zvyšovat každých 2 až 8 týdnů o 5 mg, dokud není dosaženo udržovací dávky nebo maximální dávky 20 mg. Udržovací dávka je individualizována na základě $LVEF$ a $LVOT-G$ pacienta. Doporučení pro dávkování na základě kritérií $LVEF$ a $LVOT-G$ jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Úprava dávky afikamtenu

LVEF	Valsalva LVOT-G	Úprava dávky
$\geq 55\%$	≥ 30 mmHg	Zvýšení dávky o 5 mg (až do maximální dávky 20 mg jednou denně)
$\geq 55\%$	≥ 30 mmHg	Zachovat dávku
$< 55\%$ a $\geq 50\%$	Jakékoli	Zachovat dávku
$< 50\%$ a $\geq 40\%$	Jakékoli	Snížení dávky o 5 mg ¹ Přerušete léčbu na 7 dní pro dávku 5 mg
$< 40\%$	Jakékoli	Přerušete léčbu nejméně na 7 dní.

¹ Snížení dávky následovně: z 20 mg na 15 mg; z 15 mg na 10 mg; z 10 mg na 5 mg

Echokardiografické vyšetření má být provedeno 2 až 8 týdnů po zahájení léčby, jakékoli úpravě dávky nebo přerušení léčby. Po přerušení léčby, když je $LVEF < 40\%$, má být léčba obnovena se sníženou dávkou o 5 mg, když je $LVEF \geq 55\%$. Pokud je dávka 5 mg a $LVEF < 50\%$, léčba má být přerušena na 7 dní a léčba může být obnovena na 5 mg, když je $LVEF \geq 55\%$ (viz tabulka 1).

Po stanovení udržovací dávky má být $LVEF$ a Valsalva $LVOT-G$ hodnoceny každých 6 měsíců nebo každé 3 měsíce u pacientů s $LVEF \geq 50\%$ až $< 55\%$. Zvažte monitorování $LVEF$ a úpravu dávky podle tabulky 1, podle potřeby, u pacientů s interkurentním onemocněním (např. závažnou infekcí nebo onemocněním covid-19), novou arytmií (např. novou nebo nekontrolovanou fibrilací síní nebo jinou nekontrolovanou tachyarytmií) nebo jakýmkoli jinými stavy, které mohou narušit systolickou

funkci. Zvýšení dávky se nedoporučuje, dokud se nevyřeší nebo nestabilizuje interkurentní onemocnění nebo nová arytmie.

Ukončení léčby afikamtenem může vést k recidivě příznaků HCM. Postupné snižování dávky může snížit míru recidivy příznaků po ukončení léčby (viz bod 4.4).

Úprava dávky souběžně podávanými léčivými přípravky

Souběžné užívání se středně silnými inhibitory CYP2C9, které jsou rovněž středně silnými až silnými inhibitory CYP2D6 nebo CYP3A, např. více než jedna dávka flukonazolu, nebo silnými induktory, např. rifampicin, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Je třeba vyhnout se souběžnému užívání afikamtenu se silnými inhibitory CYP2C9. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, měla by být dávka afikamtenu snížena na 5 mg a LVEF a LVOT-G hodnoceny každých 4 až 8 týdnů, dokud nebude dosaženo nové udržovací dávky afikamtenu v přítomnosti inhibitoru (viz bod 4.5).

Doporučená počáteční dávka je 5 mg jednou denně u pacientů, kteří podstupují stabilní terapii slabým inhibitorem CYP2C9, který je také středně silným až silným inhibitorem CYP2D6 nebo CYP3A (např. vorikonazol, fluvoxamin). Udržovací dávka afikamtenu nesmí překročit 15 mg.

U pacientů, kteří iniciují slabý inhibitor CYP2C9, který je také středně silný až silný inhibitor CYP2D6 nebo CYP3A, se dávka přípravku MYQORZO musí snížit na 5 mg, pokud v současné době užívají 15 mg nebo 20 mg. Je nutné se vyhnout souběžnému užívání, pokud pacienti v současné době užívají přípravek MYQORZO 5 mg nebo 10 mg. Udržovací dávka afikamtenu nesmí překročit 15 mg. LVEF a LVOT-G je třeba hodnotit každých 4 až 8 týdnů, dokud nebude dosaženo nové udržovací dávky afikamtenu v přítomnosti inhibitoru (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří mají v úmyslu ukončit podávání středně silného až silného induktoru CYP2C9 nebo CYP3A (např. karbamazepinu), je nutné dávku snížit (z 20 mg na 10 mg; z 15 mg na 5 mg; z 10 mg na 5 mg) podle tabulky 2 (viz také bod 4.5). U pacientů, kteří v současné době užívají 5 mg, udržujte dávku 5 mg. LVEF a LVOT-G se má hodnotit po vysazení induktorů. Hodnocení LVEF a LVOT-G a titrace dávky podle tabulky 1 se doporučuje.

Tabulka 2: Úprava dávky afikamtenu souběžně podávanými léčivými přípravky

Souběžně podávaný léčivý přípravek	Zahájení užívání afikamtenu při stabilní léčbě	Zahájení užívání léčivého přípravku při stabilní léčbě afikamtenem	Ukončení užívání léčivého přípravku při stabilní léčbě afikamtenem
Inhibitory			
Jakýkoli silný inhibitor CYP2C9 (např. sulfafenazol)	Vyhněte se souběžnému podávání. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, snižte dávku afikamtenu na 5 mg a vyhodnoťte LVEF a LVOT-G každých 4 až 8 týdnů, dokud nebude dosaženo nové udržovací dávky afikamtenu v přítomnosti inhibitoru (viz bod 4.5).		
Jakýkoli středně silný inhibitor CYP2C9 a středně silný až silný inhibitor CYP2D6 nebo CYP3A (např. flukonazol, adagrasib)	Souběžné podávání více než jedné dávky flukonazolu je kontraindikováno (viz bod 4.3). Souběžné podávání adagrasibu je kontraindikováno (viz bod 4.3).		
Jakýkoli slabý CYP2C9 a středně silný až silný inhibitor CYP2D6 nebo CYP3A (např.	Zahajte podávání přípravku afikamten v doporučené počáteční dávce 5 mg jednou denně.	Snižte dávku afikamtenu z 20 mg na 5 mg, z 15 mg na 5 mg. Vyhněte se, pokud užíváte 10 mg nebo	Není nutná úprava dávky.

fluvoxamin, vorikonazol)		5 mg afikamtenu (viz bod 4.5).	
	Udržovací dávka afikamtenu nesmí překročit 15 mg. LVEF a LVOT-G je třeba hodnotit každých 4 až 8 týdnů, dokud nebude dosaženo nové udržovací dávky afikamtenu v přítomnosti inhibitoru (viz bod 4.5).		
	Vyhodnoťte LVEF a LVOT-G a titraci/monitorování dávky podle tabulky 1.		
Induktory			
Středně silný induktor CYP2C9 a silný induktor CYP3A (např. rifampicin)	Současné užívání s rifampicinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).		
Jakýkoli středně silný až silný induktor CYP2C9 nebo CYP3A (např. karbamazepin)	Zahajte podávání přípravku afikamten v doporučené počáteční dávce 5 mg jednou denně.	Není nutná úprava dávky.	Snižte dávku afikamtenu z 20 mg na 10 mg, z 15 mg na 5 mg, z 10 mg na 5 mg. U pacientů, kteří v současné době užívají 5 mg afikamtenu, není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.5).
	Vyhodnoťte LVEF a LVOT-G a titraci/monitorování dávky podle tabulky 1.		

Vynechané dávky

Pokud dávku vynecháte, užijte ji co nejdříve ve stejný den. Další plánovanou dávku je třeba užít v obvyklou dobu následujícího dne. Dvě dávky se nesmí užít ve stejný den.

Starší lidé

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] 60 až 89 ml/min.) až středně těžkou (eGFR 30 až 59 ml/min.) poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky na standardní doporučenou dávku a titrační schéma. U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min.) nelze doporučit dávkování, protože afikamten nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa a Pugh) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa a Pugh) není nutná žádná úprava dávky na standardní doporučenou dávku a titrační schéma. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) nelze doporučit žádnou dávku, protože afikamten nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost afikamtenu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pro perorální podání.

Léčbu je třeba užívat jednou denně s jídlem nebo bez jídla. Tableta se polyká celá a zapíjí se vodou a nerozděluje se, nedrtí ani nežvýká, protože tyto metody nebyly studovány.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Středně silné inhibitory CYP2C9, které jsou rovněž středně silnými až silnými inhibitory CYP2D6 nebo CYP3A: např. adagrasib a více než jedna dávka flukonazolu (viz bod 4.5).
- Silné induktory CYP3A4, které jsou rovněž středně silnými induktory CYP2C9: rifampicin a třezalka tečkovaná (viz body 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systolická dysfunkce definovaná jako LVEF < 50 %

Afikamten snižuje srdeční kontraktilitu a LVEF. U pacientů užívajících inhibitory srdečního myosinu se může objevit srdeční selhání v důsledku systolické dysfunkce (viz bod 4.8).

U pacientů, u nichž se vyskytne závažné interkurentní onemocnění (např. závažná infekce) nebo arytmie (např. nová nebo nekontrolovaná fibrilace síní), může být vyšší riziko rozvoje systolické dysfunkce a srdečního selhání. Je třeba zvážit další sledování asymptomatického snížení LVEF s interkurentními onemocněními a arytmiemi (viz bod 4.2).

Klinický stav pacienta a LVEF má být hodnoceny před léčbou a pravidelně během léčby a dávku je nutné odpovídajícím způsobem upravit. Nová nebo zhoršující se arytmie, dušnost, bolest na hrudi, únava, otok nohou nebo zvýšení N-terminálního pro-B-typu natriuretického peptidu (NT-proBNP) mohou být známkami a příznaky srdečního selhání a mají také vést k hodnocení srdeční funkce.

Srdeční selhání nebo ztráta odpovědi na afikamten v důsledku interakcí

Afikamten je metabolizován enzymy CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A. Zahájení užívání určitých léčivých přípravků, které inhibují více drah P450 eliminace afikamtenu (např. flukonazol, vorikonazol, fluvoxamin) a silných inhibitorů CYP2C9, může vést ke zvýšení koncentrací afikamtenu v krvi a zvýšení rizika srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Přerušení užívání středně silných až silných induktorů CYP3A a středně silných až silných induktorů CYP2C9 může vést ke zvýšení koncentrací afikamtenu v krvi a zvýšení rizika srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce. Naopak zahájení podávání určitých léčivých přípravků, které indukují P450s např. rifampicin, středně silné až silné induktory CYP3A nebo CYP2C9), může vést ke snížení koncentrací afikamtenu v krvi a možné ztrátě účinnosti (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Pacienti mají být informováni o potenciálním vzájemném působení a mají informovat svého zdravotnického pracovníka o všech souběžných léčivých přípravcích před léčbou přípravkem MYQORZO a během ní.

Těhotenství

Neexistují žádné důkazy o použití afikamtenu u těhotných žen a studie na zvířatech nejsou dostatečné pro informování matky nebo embryofetálního rizika u lidí. Poškození plodu nelze vyloučit (viz body 4.6 a 5.3).

Recidiva příznaků HCM s vysazením

Ukončení léčby afikamtenem může vést k recidivě příznaků HCM. Ve studii SEQUOIA-HCM byly kardiovaskulární nežádoucí účinky hlášeny častěji ve skupině s afikamtenem ve srovnání se skupinou s placebem s nástupem během vymývacího období [$n = 23$ (16,2 %) oproti $n = 9$ (6,5 %)], u 3 došlo při ukončení léčby afikamtenem k závažným příhodám zhoršení HCM. Doporučuje se pečlivé monitorování během vysazení. Postupné snižování dávky může snížit míru recidivy příznaků po ukončení léčby (viz bod 4.2).

Pomocná látka se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Pokud je zahájena léčba s negativním inotropním účinkem, jako jsou nedihydropyridinové blokátory kalciových kanálů nebo disopyramid, nebo pokud je dávka léčivého přípravku s negativním inotropním účinkem zvýšena u pacienta užívajícího afikamten, je nutné zajistit pečlivý lékařský dohled a monitorování LVEF, dokud nebude dosaženo stabilních dávek a klinické odpovědi (viz bod 4.2).

Farmakokinetické interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na afikamten

Afikamten je primárně metabolizován CYP2C9 a v menší míře CYP2D6 a CYP3A s minimálním postižením CYP2C19. Souběžné podávání určitých léčivých přípravků, které inhibují více drah P450 eliminace afikamtenu, silných inhibitorů CYP2C9 a středně silných až silných induktorů CYP2C9 nebo CYP3A, může ovlivnit expozici afikamtenu (viz tabulka 3).

Kontraindikované souběžné použití

Souběžné podávání afikamtenu s více než jednou dávkou flukonazolu a adagrasibem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Flukonazol (400 mg jednou denně), což je středně silný CYP2C9, silný CYP2C19 a středně silný inhibitor CYP3A, zvýšil AUC afikamtenu o 278 %. Očekává se, že adagrasib, středně silný CYP2C9, silný inhibitor CYP3A4 a středně silný inhibitor CYP2D6, povede ke srovnatelné nebo vyšší zvýšené expozici afikamtenu jako flukonazol.

Souběžné podávání afikamtenu s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A a jsou rovněž středně silnými induktory CYP2C9, jako je rifampicin nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), může vést ke snížení plazmatických koncentrací afikamtenu vedoucímu ke ztrátě terapeutického účinku (viz bod 4.3).

Souběžné použití se nedoporučuje

Doporučuje se vyhnout se silným inhibitorům CYP2C9 (např. sulfafenazolu) (viz bod 4.2).

Další interakce

Interakce s afikamtenem a potenciálními souběžně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 3 níže (zvýšení je indikováno jako „↑“, snížení jako „↓“). Tyto interakce jsou založeny buď na studiích lékových interakcí, nebo na fyziologicky založených farmakokinetických predikovaných interakcích v důsledku očekávaného rozsahu interakce.

Tabulka 3: Interakce mezi afikamtenem a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle mechanismu	Účinky na afikamtenové hladiny Průměrná procentuální změna AUC	Doporučení týkající se souběžného podávání s afikamtenem
Silný inhibitor CYP3A4 itrakonazol 200 mg jednou denně	26 % ↑	Toto zvýšení se nepovažuje za klinicky významné a nevyžaduje úpravu dávky afikamtenu.
Silný inhibitor CYP2D6 paroxetin 40 mg jednou denně	27 % ↑	Toto zvýšení se nepovažuje za klinicky významné a nevyžaduje úpravu dávky afikamtenu.
Silný inhibitor CYP2D6 a silný inhibitor CYP2C19 fluoxetin 40 mg jednou denně	31 % ↑	Toto zvýšení se nepovažuje za klinicky významné a nevyžaduje úpravu dávky afikamtenu.
Silný inhibitor CYP2C9 sulfafenazol	Interakce nebyla studována Očekává se, že souběžné podávání silného inhibitoru CYP2C9 zvýší expozici afikamtenu.	Je třeba se vyhnout souběžnému podávání. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, snižte dávku afikamtenu na 5 mg a vyhodnoťte LVEF a LVOT-G každých 4 až 8 týdnů, dokud nebude dosaženo nové udržovací dávky afikamtenu v přítomnosti inhibitoru (bod 4.2, tabulka 1) Předpokládá se, že počasí afikamtenu bude zvýšen (~7 až 10 dnů) v kombinaci se silným inhibitorem CYP2C9. Nový aficimovaný ustálený stav by pak byl dosažen 5 až 7 týdnů po zahájení léčby inhibitorem.
Středně silné inhibitory CYP2C9, které jsou také středně silnými až silnými inhibitory CYP2D6 nebo CYP3A flukonazol 400 mg jednou denně např. adagrasib	278 % ↑ Interakce s adagrasibem není studována, ale očekává se podobné zvýšení expozice afikamtenu způsobeného flukonazolem.	Souběžné podávání adagrasibu a více než jedné dávky flukonazolu je kontraindikováno (bod 4.3). Při souběžném podávání jednorázové dávky 150 mg flukonazolu není nutná úprava dávky afikamtenu. Při použití jednou týdně vyšetřujte LVEF a LVOT-G každých 4 až 8 týdnů, dokud nebude dosaženo nové udržovací

		dávky afikamtenu v přítomnosti flukonazolu.
Slabé inhibitory CYP2C9, které jsou také středně silnými až silnými inhibitory CYP2D6 nebo CYP3A fluvoxamin vorikonazol	Interakce nebyly studovány. Očekává se, že souběžné podávání fluvoxaminu a vorikonazolu zvýší expozici afikamtenu.	Pozor, upravte dávku afikamtenu (bod 4.2). Vyšetřujte LVEF a LVOT-G každých 4 až 8 týdnů, dokud nebude dosaženo nové udržovací dávky afikamtenu v přítomnosti inhibitoru (bod 4.2, tabulka 1). Předpokládá se prodloužení poločasu afikamtenu (~1 týden). Nový aficimovaný ustálený stav by pak byl dosažen 4 až 6 týdnů po zahájení léčby inhibitorem.
Slabé inhibitory CYP2C9, které jsou také slabé až středně silné inhibitory CYP2D6 nebo CYP3A amiodaron	Amiodaron byl v klinických studiích podáván souběžně. Může se zvýšit expozice afikamtenu.	Amiodaron byl v klinických studiích podáván souběžně. Většina pacientů měla udržovací dávku 5 a 10 mg. Při zahájení nebo ukončení souběžného užívání amiodaronu se doporučuje hodnocení LVEF a LVOT-G každých 4 až 8 týdnů. Amiodaron má dlouhý poločas rozpadu, proto mohou interakce setrvávat měsíce po ukončení léčby amiodaronem.
Silné induktory CYP3A4, které jsou také středně silnými induktory CYP2C9 rifampicin třezalka tečkovaná	Interakce nebyly studovány. Očekává se, že souběžné podávání rifampicinu a jiných silných induktorů CYP3A, které jsou také středně silnými induktory CYP2C9, sníží expozici afikamtenu vedoucí ke ztrátě terapeutického účinku	Kontraindikované (bod 4.3)
Středně silné až silné induktory CYP3A4 a CYP2C9 karbamazepin 300 mg dvakrát denně např. rifabutin, efavirenz	51 % ↓ Interakce nebyly studovány, ale očekávají se podobné účinky.	Toto snížení expozice afikamtenu může vést k menšímu terapeutickému účinku. Udržovací dávka může být zvýšena až na maximální dávku 20 mg jednou denně.

Účinek afikamtenu na jiné léčivé přípravky

Nepředpokládá se, že by souběžné podávání afikamtenu způsobilo klinicky významné lékové interakce s citlivými substráty enzymů CYP nebo transportéry léků.

Afikamten zvýšil celkovou expozici dabigatranu o 26 %, a proto není afikamten klinicky významným inhibitorem P-glykoproteinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné důkazy o podávání afikamtenu těhotným ženám. Studie na zvířatech nejsou dostatečné z hlediska reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Před použitím přípravku MYQORZO a během těhotenství je nutné pečlivě posoudit poměr přínosů a rizik a přípravek MYQORZO by nemá být používán během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu afikamtenem.

Na základě způsobu účinku afikamtenu nelze vyloučit negativní inotropní účinek na srdce plodu. Pokud je žena v těhotenství léčena afikamtenem, doporučuje se pravidelná fetální echokardiografie (např. každé 2 týdny). Pokud jsou pozorovány jakékoli známky fetální srdeční dysfunkce, je třeba zvážit snížení dávky nebo vysazení afikamtenu, a to rovněž s ohledem na poločas afikamtenu u matky (přibližně 3,3 dne, viz bod 5.2). Při sledování ženy je třeba zohlednit adaptace oběhového systému na těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se afikamten/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Nejsou dostatečné informace o vylučování afikamtenu/metabolitů do mléka zvířat a riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání MYQORZO.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o lidské fertilitě pro afikamten. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Afikamten má malý vliv na schopnost řídit neb obsluhovat stroje. Během užívání afikamtenu může dojít k závratím. Pacienti mají být poučeni, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, pokud pocítí závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými u afikamtenu jsou závratě (4,2 %), systolická dysfunkce definovaná jako LVEF < 50 % (3,5 %), palpitace (7 %) a hypertenze (7,7 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků je založena na četnostech nežádoucích příhod ze všech příčin u 142 pacientů vystavených afikamtenu ve studii SEQUOIA-HCM (viz bod 5.1) s mediánem trvání léčby 24,1 týdnů (rozmezí 3,9 až 29,4 týdne).

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 4 jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů v MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence a závažnosti. Kromě toho je odpovídající kategorie frekvence pro každý nežádoucí účinek definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy nervového systému	Závratě	Časté
Srdeční poruchy	Systolická dysfunkce ¹	Časté
	Palpitace	Časté
Cévní poruchy	Hypertenze	Časté

¹ Definováno jako LVEF < 50 % s příznaky nebo bez nich.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Systolická dysfunkce

Ve studii SEQUOIA-HCM došlo během 24týdenního léčebného období u 3,5 % pacientů ve skupině s afikamtenem k reverzibilnímu snížení LVEF v souvislosti s dávkou na < 50 % (medián 47 %; rozsah 34 % až 49 %). U jednoho pacienta ve skupině s afikamtenem došlo k asymptomatické LVEF < 40 %. Snížení LVEF na < 50 % nevyžadovalo přerušení léčby a nebylo spojeno s klinickým srdečním selháním (viz bod 4.4).

Účinky na krevní tlak

U SEQUOIA-HCM byly častěji hlášeny nežádoucí příhody hypertenze ve skupině s afikamtenem ve srovnání se skupinou s placebem (7,7 % oproti 2,1 %). Průměrné zvýšení krevního tlaku spojeného s léčbou afikamtenem bylo 2,3 mmHg pro systolický krevní tlak a 3,1 mmHg pro diastolický krevní tlak. Většina hlášení hypertenze byla u pacientů s anamnézou hypertenze a všechna hlášení byla nezávažná a mírná nebo středně závažná. Předpokládá se, že zvýšení krevního tlaku související s afikamtenem je důsledkem úlevy od obstrukce LVOT se zlepšeným srdečním výdejem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejvyšší jednorázová dávka afikamtenu 75 mg byla podána 1 zdravému účastníkovi a vedla k LVEF 35 % 1,5 hodiny po podání dávky, která byla asymptomatická, s zotavením na LVEF 52 % 4 hodiny po podání dávky. Léčba předávkování spočívající v vysazení afikamtenu a také v medicínsky podpůrných opatřeních k udržení hemodynamické stability, včetně pečlivého sledování základních životních funkcí a LVEF a léčby klinického stavu pacienta. Předávkování u lidí může být život ohrožující a může vést k refrakterní asystolii na jakýkoli lékařský zákrok.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Srdeční léčba, jiné srdeční přípravky, ATC kód: Dosud nepřirazeno

Mechanismus účinku

Afikamten je reverzibilní alosterický inhibitor srdečního myosinu, který se váže přímo na motorickou doménu srdečního myosinu a brání mu ve vstupu do stavu produkujícího sílu. Neklinické údaje naznačují, že afikamten je selektivní pro srdeční izoformu myosinu ve srovnání s rychlým kosterním myosinem. Konkrétně afikamten inhiboval bovinní srdeční myofibrilární ATPázu s přibližně 5násobně vyšší účinností než králičí rychlá kosterní myofibrilární ATPáza. Je navržen tak, aby snížil hyperkontraktilitu v srdečním sarkomeru, která je zásadní pro patofyziologii HCM. Následné snížení srdeční kontraktility snižuje obstrukci LVOT u pacientů s HCM.

Farmakodynamické účinky

LVEF

Ve studii SEQUOIA-HCM byl průměr [směrodatná odchylka (SD)] klidové LVEF ve výchozím stavu 74,8 % (5,5 %) u pacientů ve skupině s afikamtenem a 74,8 % (6,3 %) ve skupině s placebem. V souladu s mechanismem účinku afikamtenu byla změna střední hodnoty nejmenších čtverců (*LS, least squares*) [standardní chyba (*SE, standard error*)] oproti výchozímu stavu u LVEF -6,8 % (0,6 %) ve skupině s afikamtenem a -2 % (0,6 %) ve skupině s placebem na konci 24týdenního léčebného období. Střední hodnota LVEF byla podobná mezi skupinou s afikamtenem a skupinou s placebem 4 týdny po ukončení léčby.

Obstrukce LVOT

Ve studii SEQUOIA-HCM byly střední hodnoty (SD) klidové a Valsalvovy LVOT-G ve výchozím stavu 54,8 (27) a 82,9 (32) mmHg u pacientů ve skupině s afikamtenem a 55,3 (32,2) a 83,3 (32,7) mmHg ve skupině s placebem. Ve 24. týdnů byly změny střední hodnoty LS (SE) od výchozího stavu u klidové skupiny a Valsalvovy LVOT-G -35,8 (2,1) mmHg, resp. -48,1 (2,4) mmHg, u skupiny s afikamtenem a 4,1 (2,1) mmHg a 2,2 (2,4) mmHg u skupiny s placebem. Valsalva LVOT-G byla podobná výchozímu stavu u obou léčebných ramen 4 týdny po ukončení léčby.

Srdeční biomarkery

U SEQUOIA-HCM byl geometrický průměr NT-proBNP a troponinu I ve výchozím stavu 734,7 pg/ml a 17,1 ng/l u pacientů ve skupině s afikamtenem a 709,8 pg/ml a 16,6 ng/l ve skupině s placebem. Ve 24. týdnů byla proporcionální změna NT-proBNP a troponinu I 0,19 resp. 0,58 u afikamtenové skupiny a 0,99 resp. 1,01 u placebové skupiny. NT-proBNP a troponin I byly podobné výchozímu stavu u obou léčebných ramen 4 týdny po ukončení léčby.

Srdeční elektrofyzilogie

Výsledky důkladné studie QT prokázaly nedostatek prodloužení QTc v celém rozsahu terapeutických koncentrací afikamtenu. Při jedné dávce 50 mg (podobná expozice jako 20 mg denně v ustáleném stavu) byly horní limity predikované placebem korigované změny QT intervalu korigovaného Fridericiou ($\Delta\Delta QTcF$) 90% interval spolehlivosti pro afikamten < 10 ms.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost afikamtenu byla hodnocena ve studii SEQUOIA-HCM, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 u 282 dospělých (142 afikamten, 140 placebo) se symptomatickým oHCM třídy II a III podle NYHA, LVEF ≥ 60 % a klidové a vrcholové

Valsalvovy LVOT-G ≥ 30 a ≥ 50 mmHg při screeningu.

Pacienti se známou infiltrativní poruchou nebo poruchou ukládání způsobující srdeční hypertrofii, jako je Noonanův syndrom, Fabryho choroba nebo amyloidóza, byli vyloučeni.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k užívání buď počáteční dávky 5 mg afikamtenu, nebo placebo jednou denně po dobu 24 týdnů. Stratifikační faktory zahrnovaly výchozí použití betablokátorů a kardiopulmonální zátěžové testy (CPET) ergometr (běhací pás nebo cykloergometr). Ve výchozím stavu byly betablokátory použity 61,3 % pacientů a blokátory kalciových kanálů bez dihydropyridinu byly použity 28,7 % účastníků. Kromě toho užívalo disopyramid 12,8 % pacientů. Celkově 14,5 % pacientů ve výchozím stavu neužívalo žádný základní léčivý přípravek.

Celkově byly výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění mezi léčebnými skupinami vyvážené. Do studie byli zařazeni pacienti s průměrným věkem 59,1 roku; (rozmezí 18 až 84 let), 59 % mužů, 79 % bělochů, 19 % Asiatů a 1 % černochů nebo Afroameričanů. Průměrný index tělesné hmotnosti byl 28,1 kg/m², průměrná klidová srdeční frekvence 66 tepů/min a průměrný krevní tlak 125/74 mmHg. V SEQUOIA-HCM bylo 57 pacientů ve věku 65 let a starších. Žádní pacienti nepodstoupili předchozí léčbu septální redukci (*SRT, septal reduction therapy*). Ve výchozím stavu bylo 76 % randomizovaných pacientů NYHA třídy II a 24 % NYHA třídy III. Medián LVEF byl 75,6 %, průměrná klidová LVOT-G byla 55,1 mmHg, průměrná Valsalva LVOT-G byla 83,1 mmHg a průměrná Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score (KCCQ-CSS) byla 74,7.

Pacienti byli nasazeni na afikamten v dávce 5 mg jednou denně. Dávky byly individuálně titrovány ve 2., 4. a 6. týdnu, pokud Valsalva LVOT-G ≥ 30 mmHg a LVEF ≥ 55 % v 5mg intervalech až do maximální dávky 20 mg jednou denně. Ve 24. týdnu ve skupině s afikamtenem dostávalo 46 % pacientů dávku 20 mg, 35 % dostávalo dávku 15 mg, 15,3 % dostávalo dávku 10 mg a 3,6 % dostávalo dávku 5 mg.

Primární cílový parametr – maximální příjem kyslíku (*pVO₂, peak oxygen uptake*)

Ve studii SEQUOIA-HCM byl primární cílový parametr změny *pVO₂* oproti výchozímu stavu do 24. týdne statisticky významný a vyšší ve skupině s afikamtenem ve srovnání s placebem, jak je uvedeno v tabulce 5.

Sekundární cílové parametry

Léčebné účinky afikamtenu na zdravotní stav, funkční kapacitu a obstrukci LVOT byly hodnoceny změnou KCCQ-CSS, podílem pacientů se zlepšením ≥ 1 třídy ve funkční třídě NYHA, změnou Valsalvovy LVOT-G oproti výchozímu stavu, podílem pacientů s Valsalvovou LVOT-G ≤ 30 mmHg a trváním způsobilosti pro léčbu septální redukci (SRT). Ve 24. týdnu měli pacienti užívající afikamten větší zlepšení ve srovnání se skupinou s placebem ve všech sekundárních cílových parametrech (tabulka 5).

Tabulka 5: Analýza cílových parametrů ze studie SEQUOIA-HCM

Cílové parametry	Afikamten n = 142	Placebo n = 140
Změna pVO ₂ oproti výchozímu stavu podle CPET		
Výchozí hodnota (ml/min/kg), průměr (SD)	18,4 (4,4)	18,6 (4,5)
Týden 24		
Průměr LS (SE)	1,76 (0,25)	0,02 (0,25)
Rozdíl průměrů LS vs. placebo (95 % IS)	1,74 (1,04; 2,44)	
p-hodnota	< 0,0001	
Změna KCCQ-CSS ¹ oproti výchozímu stavu		
Výchozí stav, průměr (SD)	75,6 (18,4)	73,7 (17,6)

Týden 12, n (%)	11,1 (0,9)	4 (0,9)
Rozdíl (95 % IS)	7 (4,5; 9,5)	
p-hodnota	< 0,0001	
Týden 24, n (%)	11,6 (1)	4,3 (1)
Rozdíl (95 % IS)	7,3 (4,6; 10,1)	
p-hodnota	< 0,0001	
Podíl pacientů se zlepšením KCCQ-CSS o ≥ 10 bodů ¹		
Týden 12, n (%)	63 (44,4)	33 (23,6)
Rozdíl (95 % IS)	20,8 (10, 31,6)	
p-hodnota	< 0,001	
Týden 24, n (%)	69 (48,6)	38 (27,1)
Rozdíl (95 % IS)	21,5 (10,6, 32,5)	
p-hodnota	< 0,001	
Podíl pacientů, kteří zůstali způsobilí pro SRT ⁴		
Výchozí stav	n = 32	n = 29
Týden 24, n (%)	4 (12,5)	14 (48,3)
Rozdíl (95 % IS)	Poměr šancí: 0,16 (0,03; 0,61) Rozdíl: -36,5 (-58,5; -14,5)	
p-hodnota	Poměr šancí, p = 0,005 Rozdíl, p = 0,002	
Doba trvání způsobilosti pro SRT ¹		
Dny strávené SRT-způsobilé během 24 týdnů léčby, n (%)	35,3 (7,9)	113,4 (8,1)
Rozdíl (95 % IS)	-78,1 (-99,8, -56,3)	
p-hodnota	< 0,0001	
Změna Valsalvova LVOT-G (mmHg) oproti výchozímu stavu ¹		
Výchozí stav, průměr (SD)	83 (32)	83 (32,7)
Týden 12, n (%)	-46 (2,4)	2,6 (2,4)
Rozdíl (95 % IS)	-48 (-55, -42)	
p-hodnota	< 0,0001	
Týden 24, n (%)	-48 (2,4)	2,2 (2,4)
Rozdíl (95 % IS)	-50 (-57, -44)	
p-hodnota	< 0,0001	
Podíl pacientů s Valsalvovou LVOT-G < 30 (mmHg) ⁴		
Týden 12, n (%)	74 (52,1)	8 (5,7)
Rozdíl (95 % IS)	Poměr šancí: 18 (7,8; 44,4) Rozdíl: 46,4 (37,3; 55,5)	
p-hodnota	< 0,0001	
Týden 24, n (%)	70 (49,3)	5 (3,6)
Rozdíl (95 % IS)	Poměr šancí: 25,5 (10,1; 88,2) Rozdíl: 45,7 (36,9; 54,5)	
p-hodnota	< 0,0001	
Podíl pacientů se zlepšením ≥ 1 třídy NYHA ⁴		
Týden 12, n (%)	69 (48,6)	25 (17,9)
Rozdíl (95 % IS)	Poměr šancí: 4,6 (2,6; 8,4) Rozdíl: 30,8 (20,6; 41)	
p-hodnota	< 0,0001	
Týden 24, n (%)	83 (58,5)	34 (24,3)
Rozdíl (95 % IS)	Poměr šancí: 4,4 (2,6; 7,6) Rozdíl: 34,2 (23,4; 45)	
p-hodnota	< 0,0001	

CPET: Vyšetření srdeční plicní námahy; KCCQ CSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – klinické souhrnné skóre; NYHA: Newyorská kardiologická asociace; LVOT-G: gradient výtokového traktu levé komory; SRT: terapie redukcí septa

¹ Průměry LS (SE) a rozdíl průměrů LS (95% IS) vyjádřené pro kontinuální cílové parametry.

² KCCQ CSS měří fyzická omezení a příznaky spojené se srdečním selháním vnímané pacientem. KCCQ CSS se pohybuje od 0 do 100, přičemž vyšší skóre představuje lepší zdravotní stav.

³ NYHA zahrnuje třídy I až IV.

⁴ Počet (procento) respondérů a rozdíl v míře (Diff) a společný poměr šancí (přesný 95% IS poměru šancí) jsou uvedeny pro binární cílové parametry.

Byla zkoumána řada demografických charakteristik, výchozí charakteristiky onemocnění a výchozí souběžné léčivé přípravky (např. použití betablokátorů) s ohledem na jejich vliv na výsledky. Výsledky primární analýzy upřednostňovaly afikamten konzistentně u všech podskupin.

Účinek afikamtenu na gradient výtokového traktu levé komory po Valsalvově manévru byl relativně rychlý, s rozdílem průměrů LS mezi skupinami -20 mm Hg (95% IS, -27,3 až -13,3) po 2 týdnech.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem MYQORZO u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě hypertrofické kardiomyopatie (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice afikamtenu zvyšuje dávku úměrně po několika dávkách 1 mg jednou denně až 75 mg afikamtenu. Farmakokinetika afikamtenu byla srovnatelná mezi zdravými účastníky a pacienty s oHCM: zdraví účastníci prokázali pouze o 23 % nižší expozici než pacienti s oHCM. Geometrické průměrné akumulací poměry pro afikamten byly podobné napříč úrovněmi dávky a pohybovaly se od 4,57 do 4,82.

Absorpce

Afikamten se rychle vstřebává s mediánem doby do maximální koncentrace (t_{max}) 1,5 až 2 hodiny. Maximální koncentrace afikamtenu (C_{max}) a minimální koncentrace (C_{trough}) po podání 20 mg jednou denně v ustáleném stavu byly 336 a 288 ng/ml. Biologická dostupnost afikamtenu po perorálním podání není známa. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v afikamtenových AUC a C_{max} po jeho podání s vysoce tučným, vysoce kalorickým jídlem.

Distribuce

Afikamten se přibližně z 90 % váže na plazmatické proteiny a vykazuje zdánlivý distribuční objem 309 l. Poměr afikamtenu v krvi k plazmě byl 0,94.

Biotransformace

Afikamten je extenzivně metabolizován u lidí, primárně prostřednictvím CYP2C9 (50 %) s přispěním CYP3A (26 %) a CYP2D6 (21 %) a minimálním postižením CYP2C19 (3 %). Afikamten je primárně metabolizován na 2 farmakologicky neaktivní metabolity, CK-3834282 a CK-3834283, které cirkulují přibližně u 56 % a 103 % mateřské látky v plazmě.

CYP2C9 je polymorfni enzym. Údaje z literatury naznačují, že varianty CYP2C9*2*3 a zejména CYP2C9*3*3 vedou k nižší aktivitě. Tyto varianty mají stále 15–45 % aktivity normálních metabolizátorů, což je prokázáno farmakokinetikou několika citlivých substrátů. Vzhledem k tomu, že afikamten je také metabolizován jinými enzymy CYP než CYP2C9 a u pacientů s fenotypem metabolizátoru špatným pro CYP2C9 zůstává část aktivity CYP2C9, není považována za nezbytnou

žádná genotypizace ani počáteční dávka závislá na genotypu.

Eliminace

U pacientů s oHCM má afikamten medián terminálního poločasu ($t_{1/2}$) a dobu do ustáleného stavu přibližně 80 hodin a 17 dnů. U většiny (přibl. 95 %) pacientů s oHCM se očekává, že budou mít $t_{1/2}$ kratší než 155 hodin a dosáhnou ustáleného stavu do 33 dnů od denního podávání afikamtenu. V ustáleném stavu je poměr maximální koncentrace k nejnižší koncentraci v plazmě při dávkování jednou denně přibližně 1,2. Celková clearance je 2,6 l/h a renální clearance je < 0,1 % celkové clearance.

Po jedné dávce radioaktivně značené 20 mg afikamtenu bylo 32 % (0,055 % nezměněného afikamtenu) vyloučeno močí a 58 % (5 % nezměněného afikamtenu) vyloučeno stolicí.

Speciální populace

Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice afikamtenu na základě věku (18 až 83 let) nebo etnického původu.

Byly pozorovány malé, ale významné rozdíly v expozici afikamtenu s pohlavím a tělesnou hmotností. Pacientky vykazovaly o 31 % vyšší expozici než pacienti mužského pohlaví. Nejvyšší kvartil tělesné hmotnosti pacientů (105 kg) prokázal o 44 % nižší expozici afikamtenu než nejnižší kvartil tělesné hmotnosti pacientů (64 kg).

Porucha funkce ledvin

Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice afikamtenu (zvýšení expozice o 14 až 28 %) na základě lehké až středně těžké (eGFR $\geq$ 30 ml/min.) poruchy funkce ledvin. Účinky těžké (eGFR < 30 ml/min.) poruchy funkce ledvin nejsou známy.

Porucha funkce jater

Na základě studie fáze 1 se neočekávají žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice afikamtenu u lehké poruchy funkce jater (třída A podle Childa a Pugh) až středně těžké poruchy funkce jater (třída B podle Childa a Pugh). Středně těžká porucha funkce jater neprokázala žádnou změnu expozice afikamtenu. Účinky těžké poruchy funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) nejsou známy.

Pediatrická populace

Farmakokinetika afikamtenu nebyla zkoumána u pacientů mladších 18 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Embryofetální a postnatální vývoj

Když byl afikamten podáván perorálně ve studii embryofetální toxicity u potkanů, bylo při expozicích toxických pro matku 2,5× vyšších než maximální doporučená dávka pro člověka (MRHD) pozorováno zvýšení počtu časných a pozdních resorpcí, snížení průměrné hmotnosti plodu ve skupině a abnormality plodu, jako je krátký ocas (1 plod) a zauzlený ocas (2 plody) 20 mg afikamtenu na základě AUC. Při expozicích 1,9× nad MRHD na základě AUC nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky související s afikamtenem na růst plodu ani externí nebo viscerální odchylky plodu.

Když byl afikamten podáván perorálně ve studii embryofetální toxicity u králíka, bylo při expozicích toxických pro matky pod MRHD pozorováno zvýšení počtu pozdních resorpcí. Tato studie je proto považována za nedostatečnou.

V prenatalní a postnatalní vývojové studii byl afikamten podáván potkaním matkám v dávkách až 6 mg/kg/den během organogeneze až do porodu a odstavení, u nichž se předpokládá expozice v blízkosti MRHD. Při dávce 6 mg/kg/den došlo ke snížení tělesné hmotnosti matky, zvýšení srdeční hmotnosti, snížení indexu životaschopnosti štěnat, snížení průměrné tělesné hmotnosti skupiny, podezření na dehydrataci, nepřítomnost mléčného pásu a zahnutí ocasu. Při NOAEL 1,5 mg/kg/den se nevyskytly žádné účinky na matku a žádné účinky na potomky na pohlavní zrání, neurobehaviorální nebo reprodukční funkce u potkaních potomků. Při těchto dávkách nebyl pozorován žádný teratogenní potenciál související s lékem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E 460(i))
Mannitol (E 421)
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Hyprolóza (E 463)
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209)
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)
Glycerol monokaprylokaprát, typ 1 (E 471)
Polyvinylalkohol (E 1203)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
Karmín (E 120)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyvinylchlorid (PVC) / blistr z hliníkové fólie obsahující 14 potahovaných tablet.

Velikost balení 14, 28 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/2014/001-012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. února 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením na trh v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a dalších aspektů programu.

Cílem vzdělávacího programu je vzdělávat zdravotnické pracovníky a pacienty o důležitém potenciálním riziku srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce a embryofetální toxicity.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek afikamtenMYQORZO uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci, kteří předepisují afikamten, přístup k informačnímu balíčku, který obsahuje:

- informace o tom, kde najít nejnovější souhrn údajů o přípravku (SmPC);
- kontrolní seznam pro zdravotnické pracovníky;

- kartu pacienta.

Ve všech edukačních materiálech bude uvedeno prohlášení „▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování“ spolu s pokyny pro hlášení nežádoucích účinků.

Kontrolní seznam pro zdravotnické pracovníky bude obsahovat následující klíčová sdělení:

Před zahájením léčby afikamtenem

Pro pacientky, které mohou otěhotnět:

- Informujte pacientku o potenciálním riziku embryofetální toxicity spojené s afikamtenem a nutnosti dalšího sledování (pravidelné fetální echokardiografie) v případě těhotenství.
- Informujte pacientku o nutnosti vyhnout se těhotenství a upozorněte na potřebu účinné formy antikoncepce během léčby přípravkem MYQORZO.
- Prodiskutujte poměr přínosů a rizik léčby během těhotenství a potřebu pravidelného monitorování (např. každé 2 týdny) srdeční funkce plodu během těhotenství.
- Instruuje pacientku, že musí ihned informovat svého lékaře, pokud otěhotní, myslí si, že je těhotná, nebo plánuje otěhotnět.

Pro všechny pacienty:

- Ujistěte se, že LVEF pacienta při nedávném vyšetření je $\geq 55\%$.
- Informujte pacienta o potenciálním riziku systolické dysfunkce vedoucí k srdečnímu selhání během léčby afikamtenem a o tom, že se musí okamžitě poradit se svým lékařem nebo vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví nová nebo zhoršující se arytmie, dušnost, bolest na hrudi, únava nebo otok nohou.
- Zkontrolujte, zda pacient aktuálně neužívá flukonazol nebo rifampicin během užívání afikamtenu.
- Vyhodnoťte potenciální interakce. Zeptejte se pacienta, zda užívá stabilní léčbu inhibitory CYP2C9 nebo induktorem CYP2C9 nebo CYP3A podle informací uvedených v bodech 4.2, 4.4 a 4.5 SmPC.
- Zdůrazněte, aby pacient nezačínal, neukončoval ani neměnil užívání žádného léčivého přípravku bez konzultace s předepisujícím lékařem.
- Poradte pacientovi, aby užíval afikamten dle předpisu, a poučte pacienta, co dělat v případě vynechání dávky nebo předávkování.
- Upozorněte pacienta, že v každém balení je vložena Karta pacienta.

Během léčby při každé návštěvě (jak je popsáno v SmPC)

Pro pacientky, které mohou otěhotnět:

- Připomeňte pacientkám potenciální riziko embryofetální toxicity spojené s afikamtenem a nutnost dalšího sledování (pravidelné fetální echokardiografie) v případě těhotenství.
- Připomeňte ženám, které mohou otěhotnět, aby během léčby používaly účinnou antikoncepci.
- Informujte pacientku, že musí informovat svého lékaře, pokud je těhotná nebo plánuje otěhotnět a připomeňte nutnost pravidelného sledování (např. každé 2 týdny) srdeční funkce plodu v případě těhotenství.
- Zajistěte pečlivé sledování pacientky; v případě těhotenství je nutná pravidelná echokardiografie plodu pro sledování známek srdeční dysfunkce plodu.

Pro všechny pacienty:

- Vyhodnoťte u pacienta známky a příznaky srdečního selhání podle pokynů uvedených v bodě 4.4 SmPC.
- Proveďte echokardiografické vyšetření k posouzení LVEF (podle frekvence uvedené v bodě 4.2 SmPC), zhodnoťte gradient LVOT při Valsalvově manévru a v případě potřeby upravte nebo ukončete léčbu afikamtenem podle pokynů v bodě 4.2 SmPC.

- Zhodnoťte závažná onemocnění (např. závažnou infekci), novou arytmií (např. novou nebo nekontrolovanou fibrilaci síní nebo jinou nekontrolovanou tachyarytmii), zhodnoťte, zda nedošlo ke zhoršení systolické funkce.
- Připomenejte pacientovi, že se musí poradit se svým lékařem nebo okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví nová nebo zhoršující se arytmie, dušnost, bolest na hrudi, únava nebo otok nohou.
- Zkontrolujte, zda u pacienta není plánována nebo nebyla zahájena léčba inhibitory CYP2C9 nebo ukončena léčba induktorem CYP2C9 nebo CYP3A a případně upravte dávku podle pokynů v bodě 4.2 SmPC.
- Zdůrazněte pacientovi, aby nezačínal, neukončoval ani neměnil užívání žádného léčivého přípravku bez konzultace s předepisujícím lékařem.
- Upozorněte pacienta, aby užíval afikamten dle předpisu, a poučte ho, co dělat v případě vynechání dávky nebo předávkování.

Karta pacienta, která bude součástí přílohy IIIa informací o přípravku, bude obsahovat následující klíčová sdělení:

Pro pacientky, které mohou otěhotnět:

- Účinky přípravku MYQORZO na nenarozené dítě nejsou plně známy.
- Ženy, které mohou otěhotnět musí během léčby používat účinnou formu antikoncepce.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, okamžitě informujte svého lékaře.
- Váš lékař s Vámi probere možná rizika užívání léčivého přípravku během těhotenství a rozhodne, zda má být léčba zahájena nebo zda má pokračovat.
- Pokud jste léčena přípravkem MYQORZO během těhotenství, lékař bude pečlivě sledovat Vaši srdeční funkci a srdeční funkci Vašeho dítěte. Pokud dojde ke změně Vaší srdeční funkce nebo srdeční funkce Vašeho dítěte, lékař Vám může upravit dávku nebo ukončit léčbu.

Pro všechny pacienty:

- Pokyny k tomu, aby Kartu pacienta nosili neustále u sebe a ukázali ji každému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi, kterého navštíví.
- Informace, že afikamten je indikován k léčbě symptomatické obstrukční hypertrofické kardiomyopatie.
- Informace o potenciálním riziku srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce.
- Informace, abyste se dostavil(a) na echokardiografická vyšetření, protože Váš lékař musí zkontrolovat účinek přípravku MYQORZO na Vaše srdce.
- Pokyny, že je nutno ihned informovat lékaře, pokud se u Vás vyskytne nový nebo zhoršující se nepravidelný srdeční tep, dušnost, bolest na hrudi, únava, otok nohou nebo závažná infekce.
- Upozornění, že není vhodné zahajovat, ukončovat nebo měnit užívání jakéhokoliv léku bez konzultace s předepisujícím lékařem.
- Kontaktní údaje předepisujícího lékaře.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MYQORZO 5 mg potahované tablety
afikamten

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg afikamtenu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

14 tablet

28 tablet

98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Tablety polykejte celé.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/2014/005 (velikost balení 14 tablet)
EU/1/25/2014/001 (velikost balení 28 tablet)
EU/1/25/2014/009 (velikost balení 98 tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MYQORZO 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MYQORZO 5 mg tablety
afikamten

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Cytokinetics

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MYQORZO 10 mg potahované tablety
afikamten

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg afikamtenu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

14 tablet

28 tablet

98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Tablety polykejte celé.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/2014/006 (velikost balení 14 tablet)
EU/1/25/2014/002 (velikost balení 28 tablet)
EU/1/25/2014/010 (velikost balení 98 tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MYQORZO 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

MYQORZO 10 mg tablety
afikamten

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cytokinetics

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MYQORZO 15 mg potahované tablety
afikamten

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg afikamtenu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

14 tablet

28 tablet

98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Tablety polykejte celé.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/2014/007 (velikost balení 14 tablet)
EU/1/25/2014/003 (velikost balení 28 tablet)
EU/1/25/2014/011 (velikost balení 98 tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MYQORZO 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

MYQORZO 15 mg tablety
afikamten

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cytokinetics

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MYQORZO 20 mg potahované tablety
afikamten

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg afikamtenu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

14 tablet

28 tablet

98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Tablety polykejte celé.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/25/2014/008 (velikost balení 14 tablet)
EU/1/25/2014/004 (velikost balení 28 tablet)
EU/1/25/2014/012 (velikost balení 98 tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MYQORZO 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MYQORZO 20 mg tablety
afikamten

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Cytokinetics

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

OBSAH KARTY PACIENTA

KARTA PACIENTA

MYQORZO ▼
(afikamten)

Pokyny pro pacienta: Tuto kartu noste **neustále** u sebe a ukažte ji každému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi, kterého navštívíte.

Afikamten je indikován k léčbě symptomatické obstrukční hypertrofické kardiomyopatie. Další informace naleznete v příbalové informaci nebo kontaktujte *[vložte místní kontaktní údaje]*.

Bezpečnostní informace pro ženy, které mohou otěhotnět:

- Účinky přípravku MYQORZO na nenarozené dítě nejsou zcela známy.
- Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby používat účinnou antikoncepci.
- Tento přípravek neužívejte během těhotenství, pokud Váš lékař nerozhodne jinak na základě posouzení Vašeho zdravotního stavu.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, okamžitě informujte svého lékaře.
- Váš lékař s Vámi probere možná rizika užívání léčivého přípravku během těhotenství a rozhodne, zda má být léčba zahájena nebo zda má pokračovat.
- Pokud jste léčena přípravkem MYQORZO během těhotenství, lékař bude pečlivě sledovat Vaši srdeční funkci a srdeční funkci Vašeho dítěte. Pokud dojde ke změně Vaší srdeční funkce nebo srdeční funkce Vašeho dítěte, lékař Vám může upravit dávku nebo ukončit léčbu.

Bezpečnostní informace pro všechny pacienty:

- Ačkoliv to nebylo pozorováno v klinických studiích, afikamten může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce, stavu, kdy srdce nemůže pumpovat dostatečnou silou a který může být život ohrožující.
- Je velmi důležité, abyste se dostavil(a) na echokardiografická vyšetření, protože Váš lékař musí zkontrolovat účinek přípravku MYQORZO na Vaše srdce.
- Informujte **ihned** svého lékaře nebo lékárníka, pokud se u Vás objeví nový nebo zhoršující se **nepravidelný srdeční tep** (arytmie), **dušnost, bolest na hrudi, únava, otok nohou** nebo **závažná infekce**.
- Nezahajujte, neukončujte ani neměňte užívání žádných léků bez konzultace s Vaším předepisujícím lékařem.

Vyplňte prosím tuto část nebo požádejte o vyplnění svého předepisujícího lékaře.

Jméno pacienta: _____

Jméno předepisujícího lékaře: _____

Telefonní číslo na lékaře: _____

Název nemocnice/zdravotnického zařízení (je-li relevantní): _____

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. *[zde uveďte místní číslo/e-mail/adresu atd. pro hlášení]*.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

MYQORZO 5 mg potahované tablety
MYQORZO 10 mg potahované tablety
MYQORZO 15 mg potahované tablety
MYQORZO 20 mg potahované tablety
afikamten

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Obdržíte **kartu pacienta**. Pečlivě si ji přečtěte a postupujte podle pokynů, které jsou v ní uvedeny.
- Vždy ukažte kartu pacienta lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, když je navštívíte nebo když jdete do nemocnice.
- Máte-li další jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek MYQORZO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek MYQORZO užívat.
3. Jak se přípravek MYQORZO užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek MYQORZO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek MYQORZO a k čemu se používá

Přípravek MYQORZO obsahuje účinnou látku afikamten. Afikamten je reverzibilní inhibitor srdečních myosinů, což znamená, že mění účinek svalové bílkoviny myosinu ve svalových buňkách srdečního svalu.

Přípravek MYQORZO se používá k léčbě dospělých s typem srdečního onemocnění nazývaného obstrukční hypertrofická kardiomyopatie (*oHCM, obstructive hypertrophic cardiomyopathy*). Používá se u dospělých s příznaky onemocnění (třída II nebo třída III *oHCM*). „Třída“ odráží závažnost onemocnění: „Třída II“ zahrnuje mírné omezení fyzické aktivity a „Třída III“ zahrnuje výrazné omezení fyzické aktivity.

Hypertrofická kardiomyopatie (*HCM, hypertrophic cardiomyopathy*) je stav, kdy se stěny levé srdeční komory stahují silněji a stávají se silnějšími než obvykle. S tím, jak stěny ztlustí, mohou blokovat průtok krve opouštějící srdce a mohou také způsobit ztuhlost srdečního svalu. Toto ucpaní (překážka) ztěžuje krvi vstup do srdce a výstup z něj, čímž snižuje její schopnost pumpovat krev do zbytku těla. Tento stav se nazývá obstrukční hypertrofická kardiomyopatie (*oHCM, obstructive hypertrophic cardiomyopathy*). Příznaky *oHCM* zahrnují bolest na hrudi a dušnost (zejména při fyzické námaze), únavu, abnormální srdeční rytmy, závratě, pocit na omdlení, mdloby (synkopa) a otok kotníků, chodidel, nohou, břicha a/nebo žil na krku.

Léčivá látka přípravek MYQORZO, afikamten, se váže na protein myosin v srdečním svalu. Tím se snižuje nadměrné kontrakce srdce, což pomáhá plynulejší srdeční pumpě, snižuje se ucpání průtoku krve a může se zlepšit příznaky oHCM.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek MYQORZO užívat.

Neužívejte přípravek MYQORZO:

- jestliže jste alergický(á) na afikamten nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud užíváte následující léky:
 - více než jedna dávka flukonazolu (lék běžně používaný k léčbě plísňových infekcí);
 - adagrasib (lék používaný k léčbě určitých nádorových onemocnění);
 - rifampicin (antibiotikum proti infekcím, jako je tuberkulóza);
 - třezalka tečkovaná, bylinný doplněk k léčbě deprese.

Zeptejte se svého lékaře, zda Vám lék, který užíváte, brání v užívání afikamtenu. Viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek MYQORZO“.

Neužívejte přípravek MYQORZO, pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užíváním přípravku MYQORZO se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku MYQORZO se poraďte se svým lékařem.

Informujte ihned svého lékaře nebo lékárníka, pokud se u Vás během léčby přípravkem MYQORZO vyskytne kterýkoli z těchto příznaků (nový nebo zhoršující se):

- nepravidelný srdeční tep (arytmie),
- dušnost (dyspnoe),
- bolest na hrudi,
- únava nebo
- otok nohou.

Může se jednat o známky a příznaky systolické dysfunkce, stavu, kdy srdce nemůže pumpovat dostatečnou silou, což může být život ohrožující a vést k srdečnímu selhání (viz bod 4).

Informujte ihned svého lékaře nebo lékárníka, pokud se u Vás objeví závažná infekce nebo nový nebo zhoršující se nepravidelný srdeční tep (arytmie), protože by to mohlo zvýšit riziko rozvoje systolické dysfunkce a srdečního selhání. Váš lékař možná bude muset provést další vyšetření k posouzení funkce Vašeho srdce.

Rutinní testy

Lékař posoudí, jak dobře funguje Vaše srdce (funkce srdce) pomocí echokardiogramu (sonografické vyšetření, které pořizuje snímky srdce) ke kontrole ejekční frakce levé komory (LVEF; množství krve vytékající ze srdce levou dolní komorou v jednom úderu). Bude to provedeno před první dávkou a pravidelně během léčby přípravkem MYQORZO. Je velmi důležité, abyste se dostavil(a) na tyto návštěvy echokardiogramu, protože Váš lékař musí zkontrolovat účinek přípravku MYQORZO na Vaše srdce. Může být nutné upravit dávku léčby, aby se zlepšila Vaše odpověď nebo snížily nežádoucí účinky.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím (ve věku do 18 let), protože účinnost a bezpečnost přípravku MYQORZO nebyla u této věkové skupiny zkoumána.

Další léčivé přípravky a přípravek MYQORZO

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to proto, že některé další léky mohou ovlivnit způsob,

jakým přípravek MYQORZO působí. Některé léky mohou zvýšit množství přípravku MYQORZO ve Vašem těle a zvýšit pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků, které mohou být závažné. Jiné léky mohou snížit množství přípravku MYQORZO ve Vašem těle a mohou snížit jeho příznivé účinky.

Přípravek MYQORZO neužívejte, pokud užíváte některý z následujících přípravků:

- více než jedna dávka flukonazolu (lék používaný k léčbě plísňových infekcí);
- adagrasib (lék používaný k léčbě určitých typů rakoviny);
- rifampicin (antibiotikum proti infekcím, jako je tuberkulóza);
- třezalka tečkovaná (bylinný doplněk k léčbě deprese).

Před užitím přípravku MYQORZO informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte, nedávno jste užíval(a) nebo jste změnil(a) dávku některého z následujících léků:

- Některé léky používané k léčbě plísňových infekcí, například vorikonazol.
- Léky používané k léčbě některých úzkostných poruch, například fluvoxamin, fluoxetin.
- Některé léky používané k léčbě bakteriálních infekcí, například sulfafenazol.
- Léky používané k léčbě rakoviny, jako je apalutamid, enzalutamid, mitotan.
- Některé léky používané k léčbě epileptických záchvatů, například karbamazepin, fenytoin.

Pokud užíváte nebo jste užíval(a) kterýkoli z těchto léků nebo jste změnil(a) dávku, Váš lékař Vás musí pečlivě sledovat, možná bude muset změnit Vaši dávku přípravku MYQORZO nebo zvážit jiné možnosti léčby.

Pokud si nejste jistý(á), zda užíváte některý z výše uvedených léků, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, než začnete přípravek MYQORZO užívat.

Před vysazením nebo změnou dávky léku nebo zahájením užívání nového léku informujte svého lékaře nebo lékárníka.

Neužívejte žádný z výše uvedených léků příležitostně nebo jednou za čas (ne podle pravidelného rozvrhu), protože by to mohlo změnit množství přípravku MYQORZO ve Vašem těle.

Těhotenství

Ženy, které mohou otěhotnět musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s užíváním přípravku MYQORZO u těhotných žen. Není jisté, zda by přípravek MYQORZO mohl poškodit Vaše nenarozené dítě. Tento přípravek neužívejte během těhotenství, pokud Váš lékař neposoudí Váš stav a nepředepíše Vám jej. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, okamžitě informujte svého lékaře. Váš lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku MYQORZO během těhotenství a rozhodne, zda má být léčba zahájena nebo zda má pokračovat. Pokud jste léčena přípravkem MYQORZO během těhotenství, lékař bude pečlivě sledovat Vaši srdeční funkci a srdeční funkci Vašeho dítěte přístřednictvím ultrazvukového vyšetření srdce. Pokud dojde ke změně Vaší srdeční funkce nebo srdeční funkce Vašeho dítěte, lékař Vám může upravit dávku nebo ukončit léčbu.

Kojení

Plánujete-li kojit, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o radu před užíváním tohoto přípravku. Je to proto, že není známo, zda lék přechází do lidského mateřského mléka nebo jaké účinky může mít na dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek MYQORZO může mít malý vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud při užívání tohoto léku cítíte závratě, neříd'te vozidlo, nejezd'te na kole ani nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Přípravek MYQORZO obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je

v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek MYQORZO užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem. Léčba přípravkem MYQORZO má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s kardiomyopatií.

Lékař Vám předepíše jednu denní dávku 5 mg, 10 mg, 15 mg nebo 20 mg. Maximální jednorázová dávka je 20 mg jednou denně.

Doporučená počáteční dávka je jedna 5mg potahovaná tableta užívaná ústy jednou denně. Po zahájení léčby Vám lékař zvýší dávku o 5 mg každé 2 až 8 týdnů, dokud nedosáhnete pravidelné denní (udržovací) dávky nebo maximální denní dávky.

Váš lékař Vám řekne, kolik přípravku MYQORZO máte užívat.

Echokardiogramy

Během užívání přípravku MYQORZO bude Váš lékař pomocí echokardiogramů sledovat, jak dobře Vám pracuje srdce, a může Vám upravit dávku na základě výsledků echokardiogramu (zvýšit nebo snížit dávku nebo dočasně ukončit léčbu).

První echokardiogram bude proveden před zahájením léčby a poté znovu během kontrolních návštěv každé 2 až 8 týdnů, abychom posoudili, jak reagujete na přípravek MYQORZO. Pokud Vám lékař kdykoli změní dávku přípravku MYQORZO, provede se echokardiogram během 8 týdnů poté, abychom se ujistili, že dostáváte správnou dávku (viz bod 2, Rutinní testy). Po dosažení pravidelné denní (udržovací) dávky budou echokardiogramy prováděny každé 3 měsíce nebo 6 měsíců.

Užívání tohoto léku

Tabletu spolkněte vcelku a zapijte ji sklenicí vody. Tabletu nedělte, nedrťte ani nežvýkejte. Tento přípravek můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku MYQORZO, než jste měl(a)

Pokud užijete více tablet, než byste měl/a, kontaktujte ihned svého lékaře nebo navštivte nemocnici. Pokud je to možné, vezměte si s sebou balení léku a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek MYQORZO

Pokud zapomenete užít přípravek MYQORZO v obvyklou dobu, užijte svou dávku, jakmile si vzpomenete, ve stejný den a užijte svou další dávku následující den. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek MYQORZO

Nepřestávejte přípravek MYQORZO užívat, pokud Vám to lékař neřekne. Pokud přestanete užívat přípravek MYQORZO, mohou se Vaše příznaky HCM vrátit. Pokud si přejete ukončit užívání přípravku MYQORZO, informujte svého lékaře, aby s Vámi prodiskutoval nejlepší způsob, jak to učinit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Informujte ihned svého lékaře nebo lékárníka, pokud se u Vás během léčby přípravkem MYQORZO vyskytne kterýkoli z těchto příznaků:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závratě;
- nová nebo zhoršující se dušnost, bolest na hrudi, únava nebo otok nohou. Může se jednat o známky a příznaky systolické dysfunkce (stav, kdy srdce nemůže pumpovat dostatečnou silou), což může vést k srdečnímu selhání a být život ohrožující.
- Pociťování tepu.
- zvýšení krevního tlaku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek MYQORZO uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek MYQORZO obsahuje

- Léčivou látkou je afikamten. Jedna potahovaná tableta (tableta) obsahuje 5 mg, 10 mg, 15 mg nebo 20 mg afikamtenu.
- Dalšími pomocnými látkami jsou:
 - Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza (E 460), mannitol (E 421), sodná sůl kroskarmelózy (E 468), hyprolóza (E 463), natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát (E 470b). Viz bod 2 „Přípravek MYQORZO obsahuje sodík“.
 - Potah tablety: roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209), mastek (E 553b), oxid titaničitý (E 171), glycerol monokaprylokaprát, typ 1 (E 471), polyvinylalkohol (E 1203), hlinitý lak indigokarmínu (E 132), karmín (E 120).

Jak přípravek MYQORZO vypadá a co obsahuje toto balení

- MYQORZO 5 mg potahované tablety jsou fialové, kulaté tablety s vyraženým číslem „5“ na jedné straně a nápisem „CK“ na druhé straně. Velikost tablety přibližně 4,84 mm.
- MYQORZO 10 mg potahované tablety jsou fialové, trojúhelníkové tablety s vyraženým číslem „10“ na jedné straně a nápisem „CK“ na druhé straně. Velikost tablety přibližně 6,73 mm x 6,99 mm.
- MYQORZO 15 mg potahované tablety jsou fialové, pětiúhelníkové tablety s vyraženým číslem „15“ na jedné straně a nápisem „CK“ na druhé straně. Velikost tablety přibližně 7,33 mm x 7,37 mm.
- MYQORZO 20 mg potahované tablety jsou fialové, oválné tablety s vyraženým číslem „20“ na

jedné straně a nápisem „CK“ na druhé straně. Velikost tablety přibližně 5,46 mm x 10,29 mm.

Tablety jsou k dispozici v blistrech z hliníkové fólie obsahujících 14 potahovaných tablet.

Každé balení obsahuje 14, 28 nebo 98 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.