

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MYQORZO 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
MYQORZO 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
MYQORZO 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen
MYQORZO 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

MYQORZO 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg afikamteenia.

MYQORZO 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg afikamteenia.

MYQORZO 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg afikamteenia.

MYQORZO 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg afikamteenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

MYQORZO 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Violetti, pyöreä tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "5" ja toiselle puolelle merkintä "CK". Tabletin halkaisija on noin 4,84 mm.

MYQORZO 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Violetti, kolmion muotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "10" ja toiselle puolelle merkintä "CK". Tabletin koko on noin 6,73 mm x 6,99 mm.

MYQORZO 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Violetti, viisikulmion muotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "15" ja toiselle puolelle merkintä "CK". Tabletin koko on noin 7,33 mm x 7,37 mm.

MYQORZO 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Violetti, soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "20" ja toiselle puolelle merkintä "CK". Tabletin koko on noin 5,46 mm x 10,29 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

MYQORZO on tarkoitettu oireisen (New York Heart Association -luokituksen mukaisen NYHA-luokan II–III) obstruktiivisen hypertrofisen kardiomyopatian (oHCM) hoitoon aikuispotilaille (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa kardiomyopatiapotilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Ennen hoidon aloittamista vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) tulee arvioida kaikukardiografialla (ks. kohta 4.4). MYQORZO-hoidon aloittamista tai annoksen nostamista ei suositella potilaille, joiden LVEF-arvo on < 55 %. Titrauksen aikana LVEF-arvo sekä Valsalvan kokeen aikainen vasemman kammion ulosvirtauskanavan gradientti (LVOT-G) tulee arvioida säännöllisesti, jotta saavutetaan sopiva Valsalva-LVOT-G-tavoitearvo ja säilytetään samalla LVEF-arvo, joka on ≥ 50 %.

Annostus

Annosalue on 5 mg – 20 mg (5 mg, 10 mg, 15 mg tai 20 mg). Suositeltu aloitusannos on 5 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. 10 mg:n aloitusannosta tulee harkita potilaille, joiden LVOT-G-arvo on ≥ 100 mmHg. Annosta tulee nostaa 2–8 viikon välein 5 mg kerrallaan, kunnes saavutetaan ylläpitoannos tai 20 mg:n enimmäisannos. Ylläpitoannos määritetään potilaskohtaisesti LVEF- ja LVOT-G-arvojen perusteella. Annostussuosituksat LVEF- ja LVOT-G-kriteerien perusteella ovat taulukossa 1.

Taulukko 1: Afikamteenin annoksen muuttaminen

LVEF-arvo	Valsalva-LVOT-G-arvo	Annoksen muuttaminen
≥ 55 %	≥ 30 mmHg	Annosta nostetaan 5 mg:lla (enimmäisannos 20 mg kerran vuorokaudessa).
≥ 55 %	< 30 mmHg	Annos säilytetään samana.
< 55 % ja ≥ 50 %	Mikä tahansa	Annos säilytetään samana.
< 50 % ja ≥ 40 %	Mikä tahansa	Annosta pienennetään 5 mg:lla. ¹ Jos annos on 5 mg, hoito keskeytetään 7 vuorokauden ajaksi.
< 40 %	Mikä tahansa	Hoito keskeytetään vähintään 7 vuorokauden ajaksi.

¹ Annosta pienennetään seuraavasti: 20 mg:sta 15 mg:aan; 15 mg:sta 10 mg:aan; 10 mg:sta 5 mg:aan.

Kaikukardiografia-arviointi tulee tehdä 2–8 viikkoa hoidon aloittamisen, annoksen muuttamisen tai hoidon keskeyttämisen jälkeen. Jos hoito keskeytetään LVEF-arvon ollessa < 40 %, hoitoa tulee jatkaa 5 mg pienemmällä annoksella, kun LVEF-arvo on ≥ 55 %. Jos annos on 5 mg ja LVEF-arvo on < 50 %, hoito tulee keskeyttää 7 vuorokauden ajaksi. Hoitoa voidaan jatkaa 5 mg:n annoksella, kun LVEF-arvo on ≥ 55 % (ks. taulukko 1).

Kun ylläpitoannos on määritetty, LVEF- ja Valsalva-LVOT-G-arvot tulee arvioida kuuden kuukauden välein – tai kolmen kuukauden välein potilailla, joiden LVEF-arvo on $\geq 50\%$ – $< 55\%$. LVEF-arvon seuranta ja annoksen muuttamista taulukon 1 mukaisesti on harkittava tarpeen mukaan potilailla, joilla on samanaikainen sairaus (esim. vaikea infektio tai COVID-19), uusi rytmihäiriö (esim. uusi tai hallitsematon eteisvärinä tai muu hallitsematon takyarytmia) tai muita tiloja, jotka voivat heikentää systolista toimintaa. Annoksen nostamista ei suositella, ennen kuin samanaikainen sairaus tai uusi rytmihäiriö on korjautunut tai stabiloitunut.

Afikamteenihoidon keskeyttäminen voi johtaa hypertrofisen kardiomyopatian oireiden uusiutumiseen. Asteittainen annoksen pienentäminen voi vähentää oireiden uusiutumista hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttaminen samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa

Samanaikainen käyttö kohtalaisten CYP2C9:n estäjien kanssa, jotka ovat myös kohtalaisia tai voimakkaita CYP2D6:n tai CYP3A:n estäjiä, esim. useamman kuin yhden flukonatsolin annoksen, tai voimakkaiden induktorien, esim. rifampisiinin, kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Afikateenin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP2C9:n estäjien kanssa on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, afikamteenin annosta tulee pienentää 5 mg:aan ja LVEF- ja Valsalva-LVOT-G-arvot tulee arvioida 4–8 viikon välein, kunnes uusi afikamteenin ylläpitoannos on käytössä estäjän kanssa (ks. kohta 4.5).

Suosittelun aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa potilaille, jotka saavat hoitona vakiintuneella annoksella heikkoa CYP2C9:n estäjää, joka on myös kohtalainen tai voimakas CYP2D6:n tai CYP3A:n estäjä (esim. vorikonatsoli tai fluvoksamiini). Afikamteenin ylläpitoannos ei saa ylittää 15 mg:aa.

Potilailla, jotka aloittavat hoidon heikolla CYP2C9:n estäjällä, joka on myös kohtalainen tai voimakas CYP2D6:n tai CYP3A:n estäjä, MYQORZO-annosta tulee pienentää 5 mg:aan, jos he saavat valmistetta tällä hetkellä 15 mg tai 20 mg. Samanaikaista käyttöä on vältettävä, jos potilas saa tällä hetkellä 5 mg tai 10 mg MYQORZO-valmistetta. Afikamteenin ylläpitoannos ei saa ylittää 15 mg:aa. LVEF- ja LVOT-G-arvot tulee arvioida 4–8 viikon välein, kunnes uusi afikamteenin ylläpitoannos on käytössä estäjän kanssa (ks. kohta 4.5).

Potilailla, jotka aikovat lopettaa kohtalaisen tai voimakkaan CYP2C9:n tai CYP3A:n induktorin (esim. karbamatsepiinin) käytön, annosta tulee pienentää (20 mg:sta 10 mg:aan; 15 mg:sta 5 mg:aan; 10 mg:sta 5 mg:aan) taulukon 2 mukaisesti (ks. myös kohta 4.5). Jos potilas saa tällä hetkellä 5 mg:n annosta, 5 mg:n annos säilytetään. LVEF- ja LVOT-G-arvot tulee arvioida induktorihoitoon lopettamisen jälkeen. LVEF- ja LVOT-G-arvojen arviointi ja annoksen titraus taulukon 1 mukaisesti on suositeltavaa.

Taulukko 2: Afikamteeniannoksen muuttaminen samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa

Samanaikainen lääkevalmiste	Afikamteenin käytön aloittaminen vakaalla annoksella käytettävän samanaikaisen lääkehoidon aikana	Samanaikaisen lääkevalmisteen käytön aloittaminen vakaalla annoksella käytettävän afikamteenihoidon aikana	Samanaikaisen lääkevalmisteen käytön lopettaminen vakaalla annoksella käytettävän afikamteenihoidon aikana
Estäjät			
Mikä tahansa voimakas CYP2C9:n estäjä (esim. sulfafenatsoli)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, afikamteenin annosta tulee pienentää 5 mg:aan ja LVEF- ja Valsalva-LVOT-G-arvot tulee arvioida 4–8 viikon välein, kunnes uusi afikamteenin ylläpitoannos on käytössä estäjän kanssa (ks. kohta 4.5).		

Mikä tahansa kohtalainen CYP2C9:n estäjä ja kohtalainen tai voimakas CYP2D6:n tai CYP3A:n estäjä (esim. flukonatsoli, adagrasibi)	Samanaikainen käyttö useamman kuin yhden flukonatsolin annoksen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).		
	Samanaikainen käyttö adagrasibin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).		
Mikä tahansa heikko CYP2C9:n ja kohtalainen tai voimakas CYP2D6:n tai CYP3A:n estäjä (esim. fluvoksamiini tai vorikonatsoli)	Afikamteenihoito aloitetaan suositellulla aloitusannoksella 5 mg kerran vuorokaudessa.	Afikamteeniannosta pienennetään 20 mg:sta 5 mg:aan tai 15 mg:sta 5 mg:aan. Käyttöä on vältettävä, jos potilas käyttää afikamteenia 10 mg:n tai 5 mg:n annoksella (ks. kohta 4.5).	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Afikamteenin ylläpitoannos ei saa ylittää 15 mg:aa. LVEF- ja LVOT-G-arvot tulee arvioida 4–8 viikon välein, kunnes uusi afikamteenin ylläpitoannos on käytössä estäjän kanssa (ks. kohta 4.5).		
	Arvioidaan LVEF- ja LVOT-G-arvot ja titrataan/seurataan annosta taulukon 1 mukaisesti.		
Induktorit			
Kohtalainen CYP2C9:n ja voimakas CYP3A:n induktori (esim. rifampisiini)	Samanaikainen käyttö rifampisiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).		
Mikä tahansa kohtalainen tai voimakas CYP2C9:n tai CYP3A:n induktori (esim. karbamatsepiini)	Afikamteenihoito aloitetaan suositellulla aloitusannoksella 5 mg kerran vuorokaudessa.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.	Afikamteeniannosta pienennetään 20 mg:sta 10 mg:aan, 15 mg:sta 5 mg:aan tai 10 mg:sta 5 mg:aan. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, jotka saavat tällä hetkellä 5 mg afikamteenia (ks. kohta 4.5).
	Arvioidaan LVEF- ja LVOT-G-arvot ja titrataan/seurataan annosta taulukon 1 mukaisesti.		

Väliin jääneet annokset

Jos annos jää väliin, se tulee ottaa mahdollisimman pian samana päivänä. Seuraava aikataulun mukainen annos tulee ottaa tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä. Samana päivänä ei pidä ottaa kahta annosta.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Normaalia suositeltua annosta ja titrausaikataulua ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] 60–89 ml/min) tai keskivaikea (eGFR 30–59 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joilla on vaikea (eGFR < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, koska afikamteenia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Normaalia suositeltua annosta ja titrausaikataulua ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (Child–Pughin luokka A) tai keskivaikea (Child–Pughin luokka B) maksan vajaatoiminta. Annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoimintaa (Child–Pughin luokka C), koska afikamteenia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Afikamteenin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Hoito tulee ottaa kerran vuorokaudessa aterian yhteydessä tai ilman ateriaa. Tabletti tulee niellä kokonaisena veden kanssa, eikä sitä saa jakaa, murskata tai pureskella, koska näitä menetelmiä ei ole tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Kohtalaiset CYP2C9:n estäjät, jotka ovat myös kohtalaisia tai voimakkaita CYP2D6:n tai CYP3A:n estäjiä: esim. adagrasibi ja useampi kuin yksi flukonatsolin annos (ks. kohta 4.5).
- Voimakkaat CYP3A4:n induktorit, jotka ovat myös kohtalaisia CYP2C9:n induktoreita: rifampisiini ja mäkikuisma (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systolinen toimintahäiriö, määritelmänä LVEF-arvo < 50 %

Afikamteeni vähentää sydämen supistumisvireyttä ja vasemman kammion ejektiofraktiota (LVEF). Systolisesta toimintahäiriöstä johtuvaa sydämen vajaatoimintaa voi esiintyä potilailla, jotka saavat sydämen myosiinin estäjiä (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on vaikea samanaikainen sairaus (esim. vakava infektio) tai rytmihäiriö (esim. uusi tai hallitsematon eteisvärinä) voi olla suurempi riski systolisen toimintahäiriön ja sydämen vajaatoiminnan kehittymiseen. Lisäseuranta tulee harkita, jos samanaikaisten sairauksien tai rytmihäiriöiden yhteydessä ilmenee oireeton vasemman kammion ejektiofraktion alenema (ks. kohta 4.2).

Potilaan kliininen tila ja LVEF-arvo tulee arvioida ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana, ja annosta tulee muuttaa vastaavasti. Uusi tai paheneva rytmihäiriö, hengenahdistus, rintakipu, uupumus, jalkojen turvotus tai B-typin natriureettisen N-terminaalisen propeptidin (NT-proBNP) nousu voi olla merkki tai oire sydämen vajaatoiminnasta, ja niiden esiintyessä myös sydämen toiminta tulee arvioida.

Sydämen vajaatoiminta tai afikamteenivasteen häviäminen yhteisvaikutusten vuoksi

Afikamteeni metaboloituu CYP2C9-, CYP2D6- ja CYP3A-entsyymien välityksellä. Tiettyjen lääkevalmisteiden, jotka estävät useita afikamteenin eliminaation P450-reittejä (esim. flukonatsoli, vorikonatsoli, fluvoksamiini), ja voimakkaiden CYP2C9:n estäjien käytön aloittaminen saattaa johtaa veren afikamteenipitoisuuden nousuun ja lisätä systolisen toimintahäiriön aiheuttaman sydämen vajaatoiminnan riskiä (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n induktorien ja kohtalaisten tai voimakkaiden CYP2C9:n induktorien käytön lopettaminen saattaa johtaa veren afikamteenipitoisuuden nousuun ja lisätä systolisen toimintahäiriön aiheuttaman sydämen vajaatoiminnan riskiä. Tiettyjen P450-entsyymejä indusoivien lääkevalmisteiden (esim. rifampisiini, kohtalaiset tai voimakkaat CYP3A:n tai CYP2C9:n induktorit) käytön aloittaminen saattaa sitä vastoin johtaa veren afikamteenipitoisuuden pienenemiseen ja mahdolliseen tehokkuuden heikkenemiseen (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Potilaalle tulee kertoa mahdollisista lääkkeiden yhteisvaikutuksista ja häntä tulee neuvoa ilmoittamaan hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle kaikista samanaikaisista lääkevalmisteista ennen MYQORZO-hoitoa ja sen aikana.

Raskaus

Afikamteenin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä äitiin tai alkioon/sikiöön kohdistuvien riskien selvittämiseen ihmisillä. Sikiöön kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Hypertrofisen kardiomyopatian oireiden uusiutuminen hoidon keskeyttämisen myötä

Afikamteenihoidon keskeyttäminen voi johtaa hypertrofisen kardiomyopatian oireiden uusiutumiseen. SEQUOIA-HCM-tutkimuksessa kardiovaskulaarisia haittatapahtumia raportoitiin yleisemmin afikamteeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Ne alkoivat puhdistumisjakson aikana [n = 23 (16,2 %) ja n = 9 (6,5 %)]. Kolmella potilaalla oli vakavia hypertrofisen kardiomyopatian pahenemisen tapahtumia afikamteenin käytön lopettamisen myötä. Huolellista seurantaa suositellaan hoidon keskeyttämisen aikana. Asteittainen annoksen pienentäminen voi vähentää oireiden uusiutumista hoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Jos aloitetaan hoito, jolla on negatiivinen inotrooppinen vaikutus – kuten ei-dihydropyridiiniyppinen kalsiumkanavan salpaaja tai disopyramidi – tai jos negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen omaavan lääkevalmisteen annosta on nostettu afikamteenia saavalla potilaalla, vasemman kammion ejektiofraktiota tulee seurata tarkasti, kunnes vakiintuneet annokset ja kliininen vaste on saavutettu (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus afikamteeniin

Afikamteeni metaboloituu pääasiassa CYP2C9:n ja vähäisemmässä määrin CYP2D6:n ja CYP3A:n välityksellä. CYP2C19-välitteinen metabolia on hyvin vähäistä. Tiettyjen lääkevalmisteiden, jotka estävät useita afikamteenin eliminaation P450-reittejä, voimakkaiden CYP2C9:n estäjien ja kohtalaisten tai voimakkaiden CYP2C9:n tai CYP3A:n induktorien samanaikainen anto voi vaikuttaa afikamteenialtistukseen (ks. taulukko 3).

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Afikamteenin samanaikainen käyttö useamman kuin yhden flukonatsolin annoksen ja adagrasibin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Flukonatsoli (400 mg kerran vuorokaudessa), joka on kohtalainen CYP2C9:n, voimakas CYP2C19:n ja kohtalainen CYP3A:n estäjä, suurensi afikamteenin AUC-arvoa 278 %. Adagrasibin, joka on kohtalainen CYP2C9:n estäjä, voimakas CYP3A4:n estäjä ja kohtalainen CYP2D6:n estäjä, odotetaan johtavan vastaavaan tai suurempaan afikamteenialtistukseen flukonatsoliin verrattuna.

Afikamteenin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita CYP3A:n induktoreita ja myös kohtalaisia CYP2C9:n induktoreita, kuten rifampisiini tai mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), voi aiheuttaa afikamteenin pitoisuuksien pienenemistä plasmassa, mikä johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Voimakkaiden CYP2C9:n estäjien (esim. sulfafenatsolin) käyttöä suositellaan välttämään (ks. kohta 4.2).

Muut yhteisvaikutukset

Afikamteenin ja mahdollisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa 3 (suureneminen on merkitty symbolilla ”↑” ja pieneneminen symbolilla ”↓”). Nämä yhteisvaikutukset perustuvat joko lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksiin tai fysiologiaan perustuvasta farmakokinetiikasta ennustetuista yhteisvaikutuksista, jotka johtuvat yhteisvaikutuksen odotetusta suuruudesta.

Taulukko 3: Afikamteenin ja muiden lääkevalmisteiden väliset yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste vaikutusmekanismin mukaan	Vaikutukset afikamteenipitoisuuksiin Keskimääräinen AUC-arvon prosentuaalinen muutos	Suositus koskien samanaikaista käyttöä afikamteenin kanssa
Voimakas CYP3A4:n estäjä itrakonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa	26% ↑	Tätä lisäystä ei pidetä kliinisesti merkittävänä, eikä se edellytä afikamteenin annoksen muuttamista.
Voimakas CYP2D6:n estäjä paroksetiini 40 mg kerran vuorokaudessa	27 % ↑	Tätä lisäystä ei pidetä kliinisesti merkittävänä, eikä se edellytä afikamteenin annoksen muuttamista.
Voimakas CYP2D6:n ja voimakas CYP2C19:n estäjä fluoksetiini 40 mg kerran vuorokaudessa	31 % ↑	Tätä lisäystä ei pidetä kliinisesti merkittävänä, eikä se edellytä afikamteenin annoksen muuttamista.
Voimakas CYP2C9:n estäjä sulfafenatsoli	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Voimakkaan CYP2C9:n estäjän samanaikaisen annon odotetaan lisäävän afikamteenialtistusta.	Samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, afikamteenin annosta tulee pienentää 5 mg:aan ja LVEF- ja Valsalva-LVOT-G-arvot tulee arvioida 4–8 viikon välein, kunnes uusi afikamteenin ylläpitoannos on käytössä estäjän kanssa (kohta 4.2, taulukko 1).

		Afikamteenin puoliintumisajan odotetaan pidentyvän (~7–10 vuorokautta) käytettäessä sitä yhdessä voimakkaan CYP2C9:n estäjän kanssa. Uusi afikamteenin vakaa tila saavutettaisiin siten 5–7 viikkoa estäjän käytön aloittamisen jälkeen.
Kohtalaiset CYP2C9:n estäjät, jotka ovat myös kohtalaisia tai voimakkaita CYP2D6:n tai CYP3A:n estäjiä flukonatsoli 400 mg kerran vuorokaudessa esim. adagrasibi	278 % ↑ Yhteisvaikutusta adagrasibin kanssa ei ole tutkittu, mutta afikamteenialtistuksen odotetaan suurenevan samalla tavalla kuin flukonatsolin aiheuttamana.	Samanaikainen käyttö adagrasibin ja useamman kuin yhden flukonatsolin annoksen kanssa on vasta-aiheista (kohta 4.3). Samanaikainen anto yhden flukonatsolin 150 mg:n annoksen kanssa on mahdollista ilman afikamteenin annoksen muuttamista. Kerran viikossa käytön yhteydessä LVEF- ja LVOT-G-arvot on arvioitava 4–8 viikon välein, kunnes uusi afikamteenin ylläpitoannos on käytössä flukonatsolin kanssa.
Heikot CYP2C9:n estäjät, jotka ovat myös kohtalaisia tai voimakkaita CYP2D6:n tai CYP3A:n estäjiä fluvoksamiini vorikonatsoli	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Fluvoksamiinin ja vorikonatsolin samanaikaisen käytön odotetaan lisäävän afikamteenialtistusta.	Varovaisuutta on noudatettava, afikamteeniannosta on muutettava (kohta 4.2). LVEF- ja LVOT-G-arvot on arvioitava 4–8 viikon välein, kunnes uusi afikamteenin ylläpitoannos on käytössä estäjän kanssa (kohta 4.2, taulukko 1). Afikamteenin puoliintumisajan odotetaan pidentyvän (~1 viikolla). Uusi afikamteenin vakaa tila saavutettaisiin siten 4–6 viikkoa estäjän käytön aloittamisen jälkeen.
Heikot CYP2C9:n estäjät, jotka ovat myös heikkoja tai kohtalaisia CYP2D6:n tai CYP3A:n estäjiä amiodaroni	Amiodaronia on annettu samanaikaisesti kliinisissä tutkimuksissa. Afikamteenialtistus saattaa lisääntyä.	Amiodaronia on annettu samanaikaisesti kliinisissä tutkimuksissa. Useimmilla potilailla oli afikamteenin ylläpitoannos 5 ja 10 mg. LVEF- ja LVOT-G-arvojen arviointi 4–8 viikon välein on suositeltavaa amiodaronin samanaikaisen käytön aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä. Amiodaronilla on pitkä puoliintumisaika, joten yhteisvaikutukset voivat jatkua kuukausia amiodaronihoidon lopettamisen jälkeen.

Voimakkaat CYP3A4:n induktorit, jotka ovat myös kohtalaisia CYP2C9:n induktoreita rifampisiini mäkikuisma	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Rifampisiinin ja muiden voimakkaiden CYP3A:n induktorien, jotka ovat myös kohtalaisia CYP2C9:n induktoreita, samanaikaisen käytön odotetaan vähentävän afikamteenialtistusta, mikä johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen.	Vasta-aiheista (kohta 4.3)
Kohtalaiset tai voimakkaat CYP3A4:n ja CYP2C9:n induktorit karbamatsapiini 300 mg kahdesti vuorokaudessa esim. rifabutiini, efavirensi	51 % ↓ Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, mutta samanlaiset vaikutukset ovat odotettavissa.	Tämä afikamteenialtistuksen väheneminen voi johtaa terapeuttisen vaikutuksen vähenemiseen. Afikamteenin ylläpitoannos voidaan nostaa enimmäisannokseen 20 mg kerran vuorokaudessa.

Afikamteenin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Afikamteenin samanaikaisen annon ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkityksellisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien tai lääkkeiden kuljettajaproteiinien herkkien substraattien kanssa.

Afikamteeni lisäsi dabigatraanin kokonaisaltistusta 26 %, joten afikamteeni ei ole kliinisesti merkityksellinen P-glykoproteiinin estäjä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

Afikamteenin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa näyttöä. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä lisääntymistoksisuuden selvittämiseen (ks. kohta 5.3). Ennen raskaudenaikaista käyttöä on tehtävä huolellinen hyöty-riskiarviointi, eikä MYQORZO-valmistetta pidä käyttää raskauden aikana, ellei äidin kliininen tila edellytä afikamteenihoitoa.

Afikamteenin vaikutusmekanismin perusteella negatiivista inotrooppista vaikutusta sikiön sydämeen ei voida poissulkea. Jos äitiä hoidetaan afikamteenilla raskauden aikana, säännöllistä sikiön ekokardiografiaa (esim. 2 viikon välein) suositellaan. Afikamteenin annoksen pienentämistä tai afikamteenihoidon keskeyttämistä on harkittava, jos havaitaan mikä tahansa sikiön sydämen toimintahäiriön merkki, huomioiden myös afikamteenin puoliintumisaika äidin elimistössä (noin 3,3 vuorokautta, ks. kohta 5.2). Äidin seurannassa on huomioitava verenkierron sopeutuminen raskauteen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö afikamteeni ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Ei ole riittävästi tietoa afikamteenin ja/tai sen metaboliittien erittymisestä maitoon koe-eläimillä. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö MYQORZO-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja afikamteenin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Afikamteenilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Afikamteenin käytön aikana voi esiintyä heitehuimausta. Potilaita tulee neuvoa olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset afikamteenin käytön yhteydessä ovat heitehuimaus (4,2 %), systolinen toimintahäiriö määritelmänään LVEF-arvo < 50 % (3,5 %), sydämentykytykset (7 %) ja hypertensio (7,7 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten esiintyvyys perustuu kaikista syistä johtuvien haittatapahtumien esiintyvyyteen 142 potilaalla, jotka altistuivat afikamteenille SEQUOIA-HCM-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Hoidon mediaanikesto oli 24,1 viikkoa (vaihteluväli 3,9–29,4 viikkoa).

Taulukkoon 4 sisältyvät haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Haittavaikutukset esitetään kussakin elinjärjestelmäluokassa esiintyvyyden ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Lisäksi kunkin haittavaikutuksen vastaava esiintyvyyssluokka on määriteltä seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < 1/100), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Taulukko 4: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen
Sydän	Systolinen toimintahäiriö ¹	Yleinen
	Sydämentykytykset	Yleinen
Verisuonisto	Hypertensio	Yleinen

¹ Määritelmänä LVEF-arvo < 50 %, johon liittyy tai ei liity oireita.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Systolinen toimintahäiriö

SEQUOIA-HCM-tutkimuksessa 3,5 %:lla afikamteeniryhmän potilaista esiintyi reversiibeli, annokseen liittyvä LVEF-arvon alenema arvoon < 50 % (mediaani 47 %; vaihteluväli 34–49 %) 24 viikon hoitojakson aikana. Yhdellä afikamteeniryhmän potilaalla esiintyi oireeton LVEF-arvo < 40 %. LVEF-arvojen alenemiset < 50 %:iin eivät edellyttäneet hoidon keskeyttämistä, eikä niihin liittynyt kliinistä sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Vaikutukset verenpaineeseen

SEQUOIA-HCM-tutkimuksessa hypertensiotapahtumia raportoitiin useammin afikamteeniryhmässä (7,7 %) kuin lumelääkeryhmässä (2,1 %). Afikamteenihoidon yhteydessä systolinen verenpaine nousi keskimäärin 2,3 mmHg ja diastolinen verenpaine 3,1 mmHg. Useimmat hypertensiota koskevat raportit olivat peräisin potilailta, joilla oli aiemmin ollut hypertensiota. Kaikki raportoidut tapahtumat olivat ei-vakavia ja vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Afikamteeniin liittyvän verenpaineen nousun uskotaan johtuvan LVOT-obstruktion lievittymisestä ja sydämen minuuttitilavuuden kohentumisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin afikamteenin kerta-annos, 75 mg, annettiin yhdelle terveelle tutkittavalle, ja sen seurauksena LVEF-arvo oli 35 % 1,5 tunnin kuluttua annoksesta. Potilas oli oireeton, ja LVEF-arvo palautui 52 %:iin 4 tunnin kuluttua annoksesta. Yliannostuksen hoito sisältää afikamteenin käytön lopettamisen sekä lääketieteellisiä tukitoimenpiteitä hemodynaamisen vakauden ylläpitämiseksi, mukaan lukien elintoimintojen ja vasemman kammion ejektiofraktion tarkka seuranta ja potilaan kliinisen tilan hallinta. Yliannostus voi olla hengenvaarallinen ihmiselle, ja se voi johtaa kaikkiin lääkinnällisiin interventioihin reagoimattomaan asystoliaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydänlääkkeet, muut sydänlääkkeet, ATC-koodi: ei vielä määriteltä

Vaikutusmekanismi

Afikamteeni on reversiibeli allosterinen sydämen myosiinin estäjä, joka sitoutuu suoraan sydämen myosiinin moottoridomeeniin ja estää sitä pääsemästä voimaa tuottavaan tilaan. Ei-kliiniset tiedot viittaavat siihen, että afikamteeni on selektiivinen sydämen myosiinin isoformille verrattuna nopean luustolihaksen myosiiniin. Tarkemmin kuvattuna afikamteeni esti naudan sydämen myofibrillaarista ATPaasia noin viisinkertaisesti suuremmalla teholla kuin kanin nopean luustolihaksen myofibrillaarista ATPaasia. Se on suunniteltu vähentämään sydämen sarkomeerin liiallista supistusaktiivisuutta (hyperkontraktiliteettia), joka on ominaista hypertrofisen kardiomyopatian patofysiologialle. Tästä johtuva sydämen supistumisvireyden väheneminen vähentää LVOT-obstruktiota potilailla, joilla on hypertrofinen kardiomyopatia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF)

SEQUOIA-HCM-tutkimuksessa keskimääräinen (keskihajonta) lepo-LVEF-arvo lähtötilanteessa oli 74,8 % (5,5 %) afikamteeniryhmässä ja 74,8 % (6,3 %) lumelääkeryhmässä. Afikamteenin vaikutusmekanismin kanssa yhdenmukaisesti pienimmän neliösumman (LS) keskiarvon (keskivirhe [SE]) muutos LVEF-lähtötilanteeseen nähden oli -6,8 % (0,6 %) afikamteeniryhmässä ja -2 % (0,6 %) lumelääkeryhmässä 24 viikon hoitojakson lopussa. Keskimääräinen LVEF-arvo oli samanlainen afikamteeni- ja lumelääkeryhmissä 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

LVOT-obstruktio

SEQUOIA-HCM-tutkimuksessa keskimääräinen (keskihajonta) lepo-LVOT-G-arvo lähtötilanteessa oli 54,8 (27) ja Valsalva-LVOT-G-arvo lähtötilanteessa oli 82,9 (32) mmHg afikamteeniryhmän potilailla; lumelääkeryhmässä arvot olivat 55,3 (32,2) ja 83,3 (32,7) mmHg. Viikolla 24 pienimmän neliösumman (LS) keskiarvon (keskivirhe [SE]) muutokset lähtötilanteeseen nähden olivat afikamteeniryhmässä lepo-LVOT-G-arvon osalta -35,8 (2,1) mmHg ja Valsalva-LVOT-G-arvon osalta -48,1 (2,4) mmHg. Lumelääkeryhmässä vastaavat muutokset olivat 4,1 (2,1) mmHg ja 2,2 (2,4) mmHg. Valsalva-LVOT-G-arvot olivat samanlaisia kuin lähtötilanteessa molemmissa hoitoryhmissä 4 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen.

Sydämen biomarkkerit

SEQUOIA-HCM-tutkimuksessa NT-proBNP:n geometrinen keskiarvo oli 734,7 pg/ml ja troponiini-I:n geometrinen keskiarvo oli 17,1 ng/l lähtötilanteessa afikamteeniryhmässä; lumelääkeryhmässä geometriset keskiarvot olivat 709,8 pg/ml ja 16,6 ng/l. Viikolla 24 NT-proBNP:n suhteellinen muutos lähtötilanteesta oli 0,19 ja troponiini-I:n 0,58 afikamteeniryhmässä; lumelääkeryhmässä suhteelliset muutokset olivat 0,99 ja 1,01. NT-proBNP- ja troponiini-I-arvot olivat samanlaisia kuin lähtötilanteessa molemmissa hoitoryhmissä 4 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen.

Sydämen elektrofysiologia

Perusteellisen QT-tutkimuksen tulokset osoittivat, ettei QTc-aika pidentynyt afikamteenin terapeuttisella pitoisuusalueella. Lumelääkekorjattu muutos lähtötilanteesta ennustettiin Fridericia-menetelmällä korjatulla QT-ajalla ($\Delta\Delta QTcF$) ja afikamteenin 50 mg:n kerta-annoksella (vastaava altistus kuin 20 mg:n vuorokausiannoksella vakaassa tilassa). Ennustetun muutoksen 90 %:n luottamusvälin ylärajat olivat kaikki < 10 ms.

Kliininen teho ja turvallisuus

Afikamteenin tehoa arvioitiin SEQUOIA-HCM-tutkimuksessa, joka oli vaiheen 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimuksessa oli mukana 282 aikuista tutkittavaa (142 sai afikamteenia, 140 lumelääkettä), joilla oli oireinen NYHA-luokan II tai III oHCM, LVEF-arvo ≥ 60 % sekä lepo-LVOT-G-arvo ≥ 30 ja Valsalva-LVOT-G-huippuarvo ≥ 50 mmHg seulonnessa.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli tunnettu infiltratiivinen sairaus tai kertymätauti, joka aiheuttaa sydämen hypertrofiaa, kuten Noonanin oireyhtymä, Fabryn tauti tai amyloidoosi.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 5 mg:n aloitusannos afikamteenia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa 24 viikon ajan. Ositustekijöihin kuuluivat beetasalpaajien käyttö lähtötilanteessa ja spiroergometria (CPET) ergometrillä (juoksumatto tai pyörä). Lähtötilanteessa 61,3 % potilaista käytti beetasalpaajia ja 28,7 % potilaista käytti ei-dihydropyridiinityypisiä kalsiumkanavan salpaajia. Lisäksi 12,8 % potilaista käytti disopyramidia. Kaiken kaikkiaan 14,5 % potilaista ei käyttänyt lähtötilanteessa mitään taustalääkevalmistetta.

Yleisesti ottaen lähtötilanteen demografiset piirteet ja taudin ominaisuudet olivat tasapainossa hoitoryhmien välillä. Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden keskimääräinen ikä oli 59,1 vuotta (vaihteluväli 18–84 vuotta); 59 % heistä oli miehiä, 79 % valkoisia, 19 % aasialaisia ja 1 % mustia tai afroamerikkalaisia. Keskimääräinen painoindeksi oli 28,1 kg/m², keskimääräinen leposyke 66 lyöntiä/min ja keskimääräinen verenpaine 125/74 mmHg. SEQUOIA-HCM-tutkimuksessa oli mukana 57 vähintään 65-vuotiaasta potilasta. Yhdellekään potilaalle ei ollut aiemmin tehty väliseinän ohennustoimenpidettä (SRT). Lähtötilanteessa 76 %:lla satunnaistetuista potilaista oli NYHA-luokka II ja 24 %:lla NYHA-luokka III. LVEF-arvon mediaani oli 75,6 %, keskimääräinen lepo-LVOT-G-arvo 55,1 mmHg, keskimääräinen Valsalva-LVOT-G-arvo 83,1 mmHg ja yhteispistemäärä KCCQ-CSS-kyselystä (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score) 74,7.

Potilaille aloitettiin afikamteenihoito annoksella 5 mg kerran vuorokaudessa. Viikoilla 2, 4 ja 6 annokset titrattiin yksilöllisesti 5 mg:n välein enintään 20 mg:n enimmäisannokseen kerran vuorokaudessa, jos Valsalva-LVOT-G-arvo oli ≥ 30 mmHg ja LVEF-arvo oli $\geq 55\%$. Viikolla 24 afikamteeniryhmän potilaista 46 % sai 20 mg:n annosta, 35 % sai 15 mg:n annosta, 15,3 % sai 10 mg:n annosta ja 3,6 % sai 5 mg:n annosta.

Ensisijainen päätetapahtuma – hapenottokyvyn huippuarvo (pVO_2)

SEQUOIA-HCM-tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma – pVO_2 :n muutos lähtötilanteesta viikkoon 24 – oli tilastollisesti merkitsevä ja suurempi afikamteeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, kuten taulukossa 5 on esitetty.

Toissijaiset päätetapahtumat

Afikamteenin hoitovaikutuksia terveydentilaan, toimintakykyyn ja LVOT-obstruktioon arvioitiin KCCQ-CSS-yhteispistemäärän muutoksena; niiden potilaiden osuutena, joilla NYHA-toimintaluokka parani vähintään 1 luokalla; Valsalva-LVOT-G-arvon muutoksena lähtötilanteeseen verrattuna; niiden potilaiden osuutena, joiden Valsalva-LVOT-G-arvo oli ≤ 30 mmHg; ja väliseinän ohennustoimenpiteeseen (SRT) soveltuvuuden kestonä. Viikolla 24 afikamteenia saaneiden potilaiden tulokset olivat parantuneet enemmän kuin lumelääkeryhmässä kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta (taulukko 5).

Taulukko 5: SEQUOIA-HCM-tutkimuksen päätetapahtumien analyysi

Päätetapahtumat	Afikamteeni N = 142	Lumelääke N = 140
pVO ₂ -arvon muutos lähtötilanteesta CPET-rasituskokeen perusteella		
Lähtötilanne (ml/min/kg), keskiarvo (keskihajonta)	18,4 (4,4)	18,6 (4,5)
Viikko 24		
Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvo (keskivirhe [SE])	1,76 (0,25)	0,02 (0,25)
Pienimmän neliösumman (LS) keskiero lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli)	1,74 (1,04; 2,44)	
p-arvo	< 0,0001	
KCCQ-CSS-yhteispistemäärän muutos lähtötilanteesta ¹		
Lähtötilanne, keskiarvo (keskihajonta)	75,6 (18,4)	73,7 (17,6)
Viikko 12, n (%)	11,1 (0,9)	4 (0,9)
Ero (95 %:n luottamusväli)	7 (4,5; 9,5)	
p-arvo	< 0,0001	
Viikko 24, n (%)	11,6 (1)	4,3 (1)
Ero (95 %:n luottamusväli)	7,3 (4,6; 10,1)	
p-arvo	< 0,0001	
Niiden potilaiden osuus, joiden KCCQ-CSS-yhteispistemäärä parani vähintään 10 pistettä ¹		
Viikko 12, n (%)	63 (44,4)	33 (23,6)

Ero (95 %:n luottamusväli)	20,8 (10; 31,6)	
p-arvo	< 0,001	
Viikko 24, n (%)	69 (48,6)	38 (27,1)
Ero (95 %:n luottamusväli)	21,5 (10,6; 32,5)	
p-arvo	< 0,001	
Niiden potilaiden osuus, jotka olivat edelleen soveltuvia SRT-hoitoon ⁴		
Lähtötilanne	N = 32	N = 29
Viikko 24, n (%)	4 (12,5)	14 (48,3)
Ero (95 %:n luottamusväli)	Ristisuhde (OR): 0,16 (0,03; 0,61) Ero: -36,5 (-58,5; -14,5)	
p-arvo	Ristisuhde (OR), p = 0,005 Ero, p = 0,002	
SRT-hoitoon soveltuvuuden kesto ¹		
SRT-hoitoon soveltuvuuden kesto vuorokausina 24 hoitoviikon aikana, n (%)	35,3 (7,9)	113,4 (8,1)
Ero (95 %:n luottamusväli)	-78,1 (-99,8; -56,3)	
p-arvo	< 0,0001	
Valsalva-LVOT-G-arvon muutos lähtötilanteesta (mmHg) ¹		
Lähtötilanne, keskiarvo (keskihajonta)	83 (32)	83 (32,7)
Viikko 12, n (%)	-46 (2,4)	2,6 (2,4)
Ero (95 %:n luottamusväli)	-48 (-55, -42)	
p-arvo	< 0,0001	
Viikko 24, n (%)	-48 (2,4)	2,2 (2,4)
Ero (95 %:n luottamusväli)	-50 (-57, -44)	
p-arvo	< 0,0001	
Niiden potilaiden osuus, joiden Valsalva-LVOT-G-arvo oli < 30 (mmHg) ⁴		
Viikko 12, n (%)	74 (52,1)	8 (5,7)
Ero (95 %:n luottamusväli)	Ristisuhde (OR): 18 (7,8; 44,4) Ero: 46,4 (37,3; 55,5)	
p-arvo	< 0,0001	
Viikko 24, n (%)	70 (49,3)	5 (3,6)
Ero (95 %:n luottamusväli)	Ristisuhde (OR): 25,5 (10,1; 88,2) Ero: 45,7 (36,9; 54,5)	
p-arvo	< 0,0001	
Niiden potilaiden osuus, joiden NYHA-luokka parani vähintään 1 luokalla ⁴		
Viikko 12, n (%)	69 (48,6)	25 (17,9)
Ero (95 %:n luottamusväli)	Ristisuhde (OR): 4,6 (2,6; 8,4) Ero: 30,8 (20,6; 41)	
p-arvo	< 0,0001	
Viikko 24, n (%)	83 (58,5)	34 (24,3)
Ero (95 %:n luottamusväli)	Ristisuhde (OR): 4,4 (2,6; 7,6) Ero: 34,2 (23,4; 45)	
p-arvo	< 0,0001	

CPET: Cardiac Pulmonary Exercise Test (spiroergometria); KCCQ-CSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score (Kansas City -kardiomyopatiakysely – kliininen yhteispistemäärä); NYHA: New York Heart Association; LVOT-G: vasemman kammion ulosvirtauskanavan gradientti; SRT: väliseinän ohennustoimenpide

¹ Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvo (keskivirhe [SE]) ja pienimmän neliösumman keskiero (95 %:n luottamusväli) on esitetty jatkuville päätetapahtumille.

² KCCQ-CSS-yhteispistemäärä mittaa potilaan havaitsemia sydämen vajaatoimintaan liittyviä fyysisiä rajoitteita ja oireita. KCCQ-CSS-yhteispistemäärän vaihteluväli on 0–100, ja korkeammat pisteet edustavat parempaa terveydentilaa.

³ NYHA sisältää luokat I–IV.

⁴ Vasteen saaneiden lukumäärä (prosenttiosuus) ja ero (Ero) ja yleinen OR (tarkka OR:n 95 %:n luottamusväli) on esitetty binäärisille päätetapahtumille.

Useiden demografisten piirteiden, lähtötilanteen sairauden ominaisuuksien ja lähtötilanteen samanaikaisten lääkevalmisteiden (esim. beetasalpaajien käytön) vaikutusta hoitotuloksiin tutkittiin. Ensisijaisen analyysin tulokset olivat johdonmukaisesti parempia afikamteenin osalta kaikissa alaryhmissä.

Afikamteenin vaikutus vasemman kammion ulosvirtauskanavan gradienttiin Valsalvan kokeen jälkeen oli suhteellisen nopea, ja pienimmän neliösumman (LS) keskiero ryhmien välillä oli -20 mm Hg (95 %:n luottamusväli, -27,3 – -13,3) kahden viikon jälkeen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset MYQORZO-valmisteen käytöstä hypertrofisen kardiomyopatian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Afikamteenialtistus lisääntyy suhteessa annokseen usean kerran vuorokaudessa annetun 1 mg:n – 75 mg:n afikamteeniannoksen myötä. Afikamteenin farmakokinetiikka oli samanlaista terveillä tutkittavilla ja oHCM-potilailla: terveiden tutkittavien altistus oli vain 23 % pienempi kuin oHCM-potilailla. Afikamteenin geometriset keskimääräiset kertymäsuhteet olivat samanlaiset kaikilla annostasoilla, ja niiden vaihteluväli oli 4,57–4,82.

Imeytyminen

Afikamteeni imeytyy nopeasti, ja mediaaniaika maksimipitoisuuteen ($t_{\max}$) on 1,5–2 tuntia. Kun afikamteenia annettiin 20 mg kerran vuorokaudessa, vakaan tilan maksimipitoisuus ($C_{\max}$) oli 336 ng/ml ja minimipitoisuus (C_{trough}) 288 ng/ml. Afikamteenin biologista hyötyosuutta suun kautta annon jälkeen ei tunneta. Afikamteenin AUC- ja $C_{\max}$ -arvoissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja, kun afikamteenia annettiin runsaasti rasvaa sisältävän, kaloripitoisen aterian yhteydessä.

Jakautuminen

Afikamteeni sitoutuu noin 90-prosenttisesti plasman proteiineihin, ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 309 l. Afikamteenin veri-plasmasuhde oli 0,94.

Biotransformaatio

Afikamteeni metaboloituu laajalti ihmisissä pääasiassa CYP2C9:n (50 %) välityksellä ja lisäksi CYP3A:n (26 %), CYP2D6:n (21 %) ja hyvin vähäisessä määrin CYP2C19:n (3 %) välityksellä. Afikamteeni metaboloituu ensisijaisesti kahdeksi farmakologisesti inaktiiviseksi metaboliitiksi, CK-3834282:ksi ja CK-3834283:ksi, jotka kiertävät plasmassa noin 56 %:n ja 103 %:n pitoisuuksina kanta-aineen plasmapitoisuudesta.

CYP2C9 on polymorfinen entsyymi. Kirjallisuustiedot osoittavat, että CYP2C9*2*3- ja erityisesti CYP2C9*3*3-variantit vähentävät aktiivisuutta. Nämä variantit omaavat silti 15–45 % normaalien metaboloijien aktiivisuudesta, mikä on osoitettu useiden herkkien substraattien farmakokinetiikassa. Koska afikamteeni metaboloituu myös muiden CYP-entsyymien kuin CYP2C9:n välityksellä ja CYP2C9:n aktiivisuutta on jonkin verran jäljellä potilailla, joilla on heikon CYP2C9-metaboloijan fenotyyppi, genotyyppistä tai genotyyppistä riippuvaista aloitusannosta ei pidetä tarpeellisena.

Eliminaatio

Afikamteenin terminaalisen puoliintumisajan ($t_{1/2}$) mediaani on noin 80 tuntia, ja vakaan tilan saavuttamiseen kuluu noin 17 vuorokautta oHCM-potilailla. Useimmilla (~95 %) oHCM-potilailla puoliintumisajan ($t_{1/2}$) odotetaan olevan alle 155 tuntia, ja vakaa tila odotetaan saavutettavan päivittäisellä afikamteeniannostuksella 33 vuorokauden kuluessa. Vakaassa tilassa plasman suurimman ja pienimmän ("peak-to-trough") pitoisuuden suhde kerran vuorokaudessa tapahtuvalla annostuksella on noin 1,2. Kokonaispuhdistuma on 2,6 l/h, ja munuaispuhdistuma on < 0,1 % kokonaispuhdistumasta.

20 mg:n radioleimatun afikamteenikerta-annoksen jälkeen 32 % (0,055 % muuttumattomana afikamteenina) erittyi virtsaan ja 58 % (5 % muuttumattomana afikamteenina) erittyi ulosteeseen.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja afikamteenin farmakokinetiikassa iän (18–83-vuotiaat) tai etnisen taustan perusteella.

Afikamteenialtistuksessa havaittiin pieniä, mutta merkityksellisiä eroja sukupuolen ja painon osalta. Naispotilaiden altistus oli 31 % suurempaa kuin miespotilailla. Potilaiden ylimmässä painokvartiilissa (105 kg) afikamteenialtistus oli 44 % pienempi kuin alimmassa painokvartiilissa (64 kg).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoittaneet kliinisesti merkityksellisiä eroja afikamteenin farmakokinetiikassa (altistuksen suureneminen 14–28 %) lievän tai keskivaikean (eGFR-arvo ≥ 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminnan perusteella. Vaikean (eGFR-arvo < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Vaiheen 1 tutkimuksen perusteella afikamteenin farmakokinetiikassa ei odoteta olevan kliinisesti merkityksellisiä eroja lievässä (Child–Pughin luokka A) tai keskivaikeassa (Child–Pughin luokka B) maksan vajaatoiminnassa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei havaittu muutosta afikamteenialtistuksessa. Vaikean (Child–Pughin luokka C) maksan vajaatoiminnan vaikutuksia ei tunneta.

Pediatriset potilaat

Afikamteenin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Alkion/sikiön kehitys ja syntymänjälkeinen kehitys

Kun afikamteenia annettiin suun kautta alkion ja sikiön toksisuustutkimuksessa rotille matернаalisesti toksisilla altistuksilla, jotka olivat 2,5 kertaa suurempia kuin ihmiselle suositeltu enimmäisannos (MRHD) 20 mg afikamteenia AUC-arvon perusteella, havaittiin varhaisten ja myöhäisten resorptioiden määrän lisääntymistä, sikiön keskipainon alenemista ja sikiön poikkeavuuksia, kuten lyhyttä häntää (1 sikiö) ja häntämutkaa (2 sikiötä). Afikamteeniin liittyviä haittavaikutuksia sikiön kasvuun tai sikiön ulkoisia tai viskeraalisia muutoksia ei havaittu altistuksilla, jotka olivat 1,9 kertaa suurempia kuin ihmiselle suositeltu enimmäisannos AUC-arvon perusteella.

Kun afikamteenia annettiin suun kautta alkion ja sikiön toksisuustutkimuksessa kaneille, havaittiin myöhäisten resorptioiden määrän lisääntymistä matернаalisesti toksisilla altistuksilla, jotka olivat alle ihmiselle suositellun enimmäisannoksen tasoisia. Tätä tutkimusta pidetään yksinään riittämättömänä.

Pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa afikamteenia annettiin rottaemoille annoksilla, jotka olivat enintään 6 mg/kg/vrk, organogeneesin, synnytyksen ja vieroituksen aikana. Tämän odotetaan olevan lähellä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta. Annoksella 6 mg/kg/vrk havaittiin emon painon alenemista, sydämen painon nousua, poikasten elinkykyindeksin laskua, ryhmän keskipainon alenemista, epäilyä kuivumista, maitojuovan esiintymättömyyttä ja häntämutkaa. Haittavaikutuksettomalla annostasolla (NOAEL) 1,5 mg/kg/vrk ei havaittu emoon kohdistuvia vaikutuksia eikä vaikutuksia rotan jälkeläisten sukupuolista kypsymistä koskeviin, neurobehavoraalisiin tai lisääntymiskyvyn parametreihin. Näillä annoksilla ei havaittu lääkkeeseen liittyvää näyttöä teratogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))
Mannitoli (E421)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Natriumlaurylisulfaatti
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri (E1209)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Glyserolimono- ja dikaprylokapraatti (E471)
Polyvinyylialkoholi (E1203)
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)
Karmiini (E120)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Polyvinyylikloridi (PVC) / alumiinifolioläpipainopakkaus, joka sisältää 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoko 28 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiiliin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen afikamteenin markkinoille saattamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintämediasta, jakelukeinoista ja muista ohjelman näkökohdista.

Koulutusohjelman tarkoituksena on antaa tietoa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille systolisen toimintahäiriön aiheuttamasta sydämen vajaatoiminnan ja alkio-sikiötöksisuuden merkittävästä mahdollisesta riskistä.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa afikamteenia markkinoidaan, kaikilla afikamteenia määrävillä terveydenhuollon ammattilaisilla on pääsy terveydenhuollon ammattilaisten tietopakettiin, joka sisältää seuraavat:

- tiedot siitä, mistä viimeisin valmisteyhteenvedo löytyy

- terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslista
- potilaskortti.

Kaikissa koulutusmateriaaleissa on maininta ” ▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta” sekä ohjeet haittavaikutusten ilmoittamiseen.

Terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslista sisältää seuraavat tiedot:

Ennen afikamteenihoidon aloittamista

Potilaat, jotka voivat tulla raskaaksi:

- Kerro potilaalle mahdollisesta afikamteeniin liittyvästä alkio-sikiötoksisuuden riskistä ja lisäseurannan (sikiön kaikukardiografia) tarpeesta raskauden tapauksessa.
- Anna potilaalle neuvontaa raskauden välttämisestä ja tehokkaan ehkäisyyn tarpeesta MYQORZO-hoidon aikana.
- Keskustele hoidon hyöty-riskisuhteeseen liittyvistä näkökohdista raskauden aikana ja sikiön sydämen toiminnan säännöllisen (esim. 2 viikon välein toteutetun) seurannan tarpeesta raskauden aikana.
- Ohjeista potilasta ilmoittamaan välittömästi hoitavalle lääkärilleen, jos hän on raskaana, epäilee olevansa raskaana tai suunnittelee raskautta.

Kaikki potilaat:

- Varmista, että potilaan LVEF-arvo on $\geq 55\%$ äskettäisessä arvioinnissa.
- Kerro potilaalle mahdollisesta systolisen toimintahäiriön riskistä, joka voi johtaa sydämen vajaatoimintaan afikamteenihoidon aikana, sekä siitä, että potilaan on käännettävä lääkärin puoleen tai hakeuduttava välittömästi lääkärinhoitoon, jos hänellä ilmenee uusi tai paheneva rytmihäiriö, hengenahdistusta, rintakipua, uupumusta tai jalkojen turvotusta.
- Tarkista, että potilas ei tällä hetkellä suunnittele käyttävänsä flukonatsolia tai rifampisiinia afikamteenin käytön aikana.
- Arvioi mahdolliset yhteisvaikutukset. Kysy potilaalta, saako hän vakiintunutta hoitoa CYP2C9:n estäjillä tai CYP2C9:n tai CYP3A:n induktorilla valmisteyhteenvedon kohtien 4.2, 4.4 ja 4.5 mukaisesti.
- Neuvo potilasta olemaan aloittamatta, lopettamatta tai muuttamatta hoitoa millään lääkevalmisteella kääntymättä afikamteenia määränneen lääkärin puoleen.
- Neuvo potilasta ottamaan afikamteeni lääkemääräyksen mukaisesti ja selitä, mitä potilaan pitää tehdä, jos annos jää väliin tai tapahtuu yliannostus.
- Potilaskortti on oltava korostetusti esillä jokaisessa paketissa.

Hoidon aikana jokaisella hoitokäynnillä (valmisteyhteenvedossa kuvatulla tavalla)

Potilaat, jotka voivat tulla raskaaksi:

- Muistuta potilasta mahdollisesta afikamteeniin liittyvästä alkio-sikiötoksisuuden riskistä ja lisäseurannan (sikiön kaikukardiografia) tarpeesta raskauden tapauksessa.
- Muistuta naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.
- Kerro potilaalle, että hänen on ilmoitettava hoitavalle lääkärilleen, jos hän on raskaana tai suunnittelee raskautta, ja raskauden tapauksessa säännöllisestä (esim. 2 viikon välein toteutetusta) sikiön sydämen toiminnan seurannan tarpeesta.
- Varmista, että potilasta seurataan tarkasti. Harkitse sikiön kaikukardiografiaa, jotta voidaan tarkkailla sikiön sydämen toimintahäiriön merkkejä.

Kaikki potilaat:

- Arvioi potilas sydämen vajaatoiminnan merkkien, oireiden ja kliinisten löydösten varalta valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 annettujen ohjeiden mukaisesti.
- Tee potilaalle kaikukardiogrammitutkimus LVEF-arvon (valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 ilmoitetulla tiheydellä) ja Valsalva-LVOT-G-arvon arvioimiseksi ja säilytää afikamteenihoito samanlaisena, muuta sitä tai pidättäydy siitä valmisteyhteenvedon kohdan 4.2 mukaisesti.

- Arvioi potilas vakavan sairauden (esim. vaikea infektio), uuden rytmihäiriön (esim. uusi tai hallitsematon eteisvärinä tai muu hallitsematon takyarytmia) ja systolisen toiminnan heikkenemisen varalta.
- Muistuta potilasta siitä, että hänen on käännäyttävä lääkärin puoleen tai hakeuduttava välittömästi lääkärinhoitoon, jos hänellä ilmenee uusi tai paheneva rytmihäiriö, hengenahdistusta, rintakipua, uupumusta tai jalkojen turvotusta.
- Tarkista, aikooko potilas aloittaa CYP2C9:n estäjän käytön tai lopettaa CYP2C9:n tai CYP3A:n induktorin käytön, ja muuta annosta valmisteyhteenvedon kohdan 4.2 mukaisesti.
- Neuvo potilasta olemaan aloittamatta, lopettamatta tai muuttamatta hoitoa millään lääkevalmisteella kääntymättä afikamteenia määränneen lääkärin puoleen.
- Neuvo potilasta ottamaan afikamteeni lääkemääräyksen mukaisesti ja selitä, mitä potilaan pitää tehdä, jos annos jää väliin tai tapahtuu yliannostus.

Potilaskortti, joka on valmistetietojen liitteenä IIIa, sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

Potilaat, jotka voivat tulla raskaaksi:

- MYQORZO-valmisteen vaikutuksia syntymättömään lapseen ei tunneta täysin.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.
- Kerro välittömästi lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista tämän lääkkeen käyttöön liittyvistä riskeistä raskauden aikana ja päättää, onko hoito aloitettava tai onko sitä jatkettava.
- Jos sinua hoidetaan MYQORZO-valmisteella raskauden aikana, lääkäri seuraa huolellisesti sinun ja lapsesi sydämen toimintaa sydämen kaikukuvauksilla.

Kaikki potilaat:

- Ohje kantaa potilaskorttia mukana koko ajan ja näyttää se potilasta hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle.
- Toteamus siitä, että afikamteeni on tarkoitettu oireisen obstruktiivisen hypertrofisen kardiomyopatian hoitoon.
- Tietoa mahdollisesta sydämen vajaatoiminnan riskistä systolisen toimintahäiriön vuoksi.
- Tieto siitä, että on tärkeää osallistua sydämen kaikukuvaustutkimuksiin, koska lääkärin on seurattava MYQORZOn vaikutusta sydämen toimintaan.
- Ohje kertoa välittömästi lääkärille, jos potilaalla ilmenee uusi tai paheneva sydämensykkeen epäsäännöllisyys, hengenahdistus, rintakipua, uupumusta, jalkojen turvotusta tai vakava infektio.
- Ohje olla aloittamatta, lopettamatta tai muuttamatta mitään lääkehoitoa keskustelematta asiasta afikamteenin määränneen lääkärin kanssa.
- Lääkkeen määränneen lääkärin yhteystiedot.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MYQORZO 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
afikamteeni

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg afikamteenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Niele tabletit kokonaisina.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

MYQORZO 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MYQORZO 5 mg tabletit
afikamteeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Cytokinetics

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MYQORZO 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
afikamteeni

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg afikamteenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Niele tabletit kokonaisina.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/0/00/000/000

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

MYQORZO 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MYQORZO 10 mg tabletit
afikamteeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Cytokinetics

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MYQORZO 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen
afikamteeni

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg afikamteenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Niele tabletit kokonaisina.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/0/00/000/000

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

MYQORZO 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MYQORZO 15 mg tabletit
afikamteeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Cytokinetics

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

MYQORZO 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
afikamteeni

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg afikamteenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Niele tabletit kokonaisina.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/0/00/000/000

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

MYQORZO 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MYQORZO 20 mg tabletit
afikamteeni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Cytokinetics

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

POTILASKORTTI

MYQORZO® ▼
(afikamteeni)

Ohjeet potilaalle: Pidä tämä kortti aina mukanas. Kerro tapaamillesi terveydenhuollon ammattilaisille, että käytät afikamteenia, ja näytä tämä kortti heille.

Afikamteeni on tarkoitettu obstruktiivisen hypertrofisen kardiomyopatian hoitoon. Katso pakkausselosteesta lisätietoja tai ota yhteyttä [*lisää paikalliset yhteystiedot*].

Turvallisuutta koskevat tiedot potilaille, jotka voivat tulla raskaaksi:

- MYQORZO-valmisteen vaikutuksia syntymättömään lapseen ei tunneta täysin.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.
- Tätä lääkettä ei saa käyttää raskauden aikana, ellei lääkäri arvioi tilaasi ja määrää sitä sinulle.
- Kerro välittömästi lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista tämän lääkkeen käyttöön liittyvistä riskeistä raskauden aikana ja päättää, onko hoito aloitettava tai onko sitä jatkettava.
- Jos sinua hoidetaan MYQORZO-valmisteella raskauden aikana, lääkäri seuraa huolellisesti sinun ja lapsesi sydämen toimintaa sydämen kaikukuvauksilla.
- Jos sinun tai lapsesi sydämen toiminta muuttuu, lääkäri voi muuttaa annostasi tai lopettaa hoidon.

Kaikkia potilaita koskevat turvallisuustiedot:

- Vaikka tätä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, afikamteeni saattaa lisätä systolisen toimintahäiriön aiheuttamaa sydämen vajaatoiminnan riskiä. Kyseessä on tila, jossa sydän ei pysty pumppaamaan verta tarpeeksi suurella voimalla ja joka voi olla hengenvaarallinen.
- On erittäin tärkeää, että käytät sydämen kaikukuvauksissa, koska lääkärin on tarkistettava MYQORZO-valmisteen vaikutus sydämeesi.
- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle **välittömästi**, jos sinulla ilmenee uutta tai pahenevaa epäsäännöllistä sydämen sykettä (rytmihäiriö), hengenahdistusta, rintakipua, uupumusta, jalkojen turvotusta tai vakava infektio.
- Älä aloita, lopeta tai muuta mitään lääkettä keskustelematta asiasta afikamteenia sinulle määränneen lääkärin kanssa.

Täytä tämä kohta tai pyydä afikamteenia sinulle määrännyttä lääkäriä täyttämään se.

Potilaan nimi:

Lääkkeen määränneen lääkärin nimi:

Vastaanoton puhelinnumero:

Puhelinnumero virka-ajan jälkeen:

Sairaalan nimi (soveltuvien osien):

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista [*lisää paikallinen ilmoitusnumero/sähköpostiosoite/osoite jne. tähän*].

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

MYQORZO 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
MYQORZO 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
MYQORZO 15 mg tabletti, kalvopäällysteinen
MYQORZO 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
afikamteeni

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Sinulle annetaan **potilaskortti**. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Näytä potilaskortti aina, kun tapaavat lääkärin tai sairaanhoitajan, asioit apteekissa tai menet sairaalaan.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä MYQORZO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat MYQORZO-valmistetta
3. Miten MYQORZO-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. MYQORZO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä MYQORZO on ja mihin sitä käytetään

MYQORZO sisältää vaikuttavana aineena afikamteenia. Afikamteeni on palautuva sydämen myosiinin estäjä, mikä tarkoittaa, että se muuttaa myosiini-lihasproteiinin toimintaa sydänlihassoluissa.

MYQORZO-hoito on tarkoitettu aikuisille, joilla on sydänsairaus nimeltä obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia (oHCM). Sitä käytetään aikuisille, joilla on sairauden oireita eli luokan II tai III oHCM. Luokka kuvaa sairauden vakavuutta: luokka II sisältää fyysisen aktiivisuuden lievää rajoittumista ja luokka III fyysisen aktiivisuuden huomattavaa rajoittumista.

Hypertrofinen kardiomyopatia (HCM) on sairaus, jossa sydämen vasemman kammion seinämät supistuvat voimakkaammin ja muuttuvat normaalia paksummiksi. Seinämät voivat paksuuntuessaan estää sydäimestä poistuvan veren virtausta ja myös jäykistää sydänlihasta. Tämä ahtautuminen (obstruktio) vaikeuttaa veren pääsyä sydämeen ja siitä poistumista, mikä heikentää sydämen kykyä pumpata verta muualle kehoon. Tämä sairaus tunnetaan nimellä obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia (oHCM). Obstruktiivisen hypertrofisen kardiomyopatian oireita ovat rintakipu ja hengenahdistus (erityisesti fyysisen rasituksen yhteydessä), uupumus, epänormaalit sydämen rytmit, heitehuimaus, pyörrytyksen tunne, pyörtyminen (synkopee) sekä nilkkojen, jalkaterien, säärtien, vatsan ja/tai kaulan laskimoiden turvotus.

MYQORZO-valmisteen vaikuttava aine, afikamteeni, sitoutuu sydänlihaksen myosiini-proteiiniin. Tämä vähentää sydämen liiallista supistumista, mikä auttaa sydäntä pumppaamaan verta tasaisemmin, vähentää verenvirtauksen estymistä ja voi parantaa obstruktiivisen hypertrofisen kardiomyopatian oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat MYQORZO-valmistetta

Älä ota MYQORZO-valmistetta

- jos olet allerginen afikamteenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät seuraavia lääkkeitä:
 - flukonatsolia useamman kuin yhden annoksen verran (yleisesti käytettävä lääke sieni-infektioiden hoitoon)
 - adagrasibi (tiettyjen syöpien hoitoon käytettävä lääke)
 - rifampisiini (antibiootti infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon)
 - mäkikuisma (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste).

Kysy lääkäriltä, estääkö käyttämäsi lääke afikamteenin käytön. Ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja MYQORZO”.

Älä ota MYQORZO-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat MYQORZO-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat MYQORZO-valmistetta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle välittömästi, jos sinulle kehittyy jokin näistä oireista (uusi tai paheneva) MYQORZO-hoidon aikana:

- epäsäännölliset sydämenlyönnit (rytmihäiriö)
- hengenahdistus
- rintakipu
- väsymys
- jalkojen turvotus.

Nämä voivat olla merkkejä ja oireita systolisesta toimintahäiriöstä – tilasta, jossa sydän ei pysty pumppaamaan tarpeeksi suurella voimalla, mikä voi johtaa sydämen vajaatoimintaan ja olla hengenvaarallista (ks. kohta 4).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle välittömästi, jos sinulle kehittyy vakava infektio tai uusi tai paheneva epäsäännöllinen sydämen syke (rytmihäiriö), sillä tämä voi lisätä systolisen toimintahäiriön ja sydämen vajaatoiminnan riskiä. Lääkärin on ehkä tehtävä lisätutkimuksia sydämen toiminnan arvioimiseksi.

Rutiinitutkimukset

Lääkärisi arvioi sydämesi toiminnan sydämen kaikukuvauksella (ultraäänitutkimuksella) ja tarkistaa vasemman kammion ejektiofraktion eli sydämen vasemman kammion alaosa pumpatun veren määrän yhdellä lyönnillä. Tämä tutkimus tehdään ennen ensimmäistä annosta ja säännöllisesti MYQORZO-hoidon aikana. On erittäin tärkeää, että käyt näissä sydämen kaikukuvauksissa, koska lääkärisi on tarkistettava MYQORZO-valmisteen vaikutus sydämeesi. Hoitoannostasi on ehkä muutettava hoitovasteesi parantamiseksi tai haittavaikutusten vähentämiseksi.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaille), koska MYQORZO-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja MYQORZO

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että jotkin muut lääkkeet voivat vaikuttaa MYQORZO-valmisteen toimintaan. Jotkin lääkkeet voivat lisätä MYQORZO-valmisteen määrää elimistössäsi ja mahdollisesti vakavien haittavaikutusten todennäköisyyttä. Muut lääkkeet voivat vähentää MYQORZO-valmisteen määrää elimistössäsi ja heikentää sen hyödyllisiä vaikutuksia.

Älä ota MYQORZO-valmistetta, jos otat jotakin seuraavista:

- flukonatsolia useamman kuin yhden annoksen verran (yleisesti käytettävä lääke sieni-infektioiden hoitoon)
- adagrasibi (tietäntyyppisten syöpien hoitoon käytettävä lääke)
- rifampisiini (antibiootti infektioiden, kuten tuberkuloosin, hoitoon)
- mäkikuisma (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)

Ennen kuin otat MYQORZO-valmistetta, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut jotakin seuraavista lääkkeistä tai olet muuttanut niiden annosta:

- jotkin sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten vorikonatsoli
- tiettyjen ahdistuneisuushäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten fluvoksamiini tai fluoksetiini
- jotkin bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten sulfafenatsoli
- syövän hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten apalutamidi, entsalutamidi, mitotaani
- jotkin kouristuskohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten karbamatsepiini tai fenytoiini.

Jos otat parhaillaan tai olet aiemmin ottanut jotakin näistä lääkkeistä tai olet muuttanut niiden annosta, lääkärisi on seurattava sinua tarkasti, mahdollisesti muutettava MYQORZO-annostasi tai harkittava vaihtoehtoisia hoitoja.

Jos et ole varma, käytätkö jotakin edellä mainituista lääkkeistä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen MYQORZO-valmisteen ottamista.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen jonkin lääkkeen käytön lopettamista, sen annoksen muuttamista tai uuden lääkkeen käytön aloittamista.

Älä ota mitään edellä mainituista lääkkeistä satunnaisesti tai silloin tällöin (epäsäännöllisellä aikataululla), sillä se voi muuttaa MYQORZO-valmisteen määrää elimistössäsi.

Raskaus

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

MYQORZO-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kokemusta. On epävarmaa, voiko MYQORZO vahingoittaa syntymätöntä lastasi. Tätä lääkettä ei saa käyttää raskauden aikana, ellei lääkäri arvioi tilasi ja määrää sitä sinulle. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro siitä välittömästi lääkärillesi. Lääkärisi keskustelee kanssasi mahdollisista MYQORZO-valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä raskauden aikana ja päättää, onko hoito aloitettava tai onko sitä jatkettava. Jos sinua hoidetaan MYQORZO-valmisteella raskauden aikana, lääkäri seuraa huolellisesti sinua ja lapsesi sydämen toimintaa sydämen kaikukuvauksilla. Jos sinun tai lapsesi sydämen toiminta muuttuu, lääkäri voi muuttaa annostasi tai lopettaa hoidon.

Imetys

Jos aiot imettää, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämä johtuu siitä, ettei tiedetä, erittykö lääke ihmisen rintamaitoon tai mitä vaikutuksia sillä voi olla lapseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

MYQORZO-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos tunnet huimausta tämän lääkkeen käytön aikana, älä aja ajoneuvoa, älä pyöräile äläkä käytä työkaluja tai koneita, ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

MYQORZO sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten MYQORZO-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. MYQORZO-hoito tulee aloittaa kardiomyopatiapotilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Lääkäri määrää sinulle joko 5 mg:n, 10 mg:n, 15 mg:n tai 20 mg:n kerta-annoksen vuorokaudessa. Suurin kerta-annos on 20 mg kerran vuorokaudessa.

Suosittelun aloitusannos on yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa. Hoidon aloittamisen jälkeen lääkäri nostaa annostasi 5 mg:lla 2–8 viikon välein, kunnes säännöllinen vuorokausiannos (ylläpitoannos) tai suurin vuorokausiannos on saavutettu.

Lääkärisi kertoo sinulle, kuinka paljon MYQORZO-valmistetta sinun tulee ottaa.

Sydämen kaikukuvaukset

Kun käytät MYQORZO-valmistetta, lääkärisi seuraa sydämesi toimintaa sydämen kaikukuvausten avulla ja saattaa muuttaa annostasi näistä tutkimuksista saatujen tulosten perusteella (suurentaa tai pienentää annostasi tai keskeyttää hoidon tilapäisesti).

Ensimmäinen sydämen kaikukuvaus tehdään ennen hoidon aloittamista, minkä jälkeen tutkimukset tehdään seurantakäyntien aikana 2–8 viikon välein, jotta vasteesi MYQORZO-hoitoon voidaan arvioida. Jos lääkärisi muuttaa MYQORZO-annostasi missä tahansa vaiheessa, sydämen kaikukuvaus tehdään 8 viikon kuluessa, jotta voidaan varmistaa, että saat oikeaa annosta (ks. kohta 2, Rutiinitutkimukset). Kun olet saavuttanut säännöllisen vuorokausiannoksen (ylläpitoannoksen), sydämen kaikukuvaus tehdään 3 tai 6 kuukauden välein.

Tämän lääkkeen ottaminen

Niele tabletti kokonaisena vesilasillisen kera joka päivä. Tablettia ei saa jakaa, murskata tai pureskella. Voit ottaa tämän lääkkeen ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos otat enemmän MYQORZO-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat useampia tabletteja kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi tai hakeudu sairaalaan. Jos mahdollista, ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa MYQORZO-valmistetta

Jos unohdat ottaa MYQORZO-annoksen tavalliseen aikaan, ota annos heti sen muistettuasi samana päivänä ja ota seuraava annos seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat MYQORZO-valmisteen oton

Älä lopeta MYQORZO-valmisteen ottoa, ellei lääkärisi niin määrää. Jos lopetat MYQORZO-valmisteen oton, hypertrofisen kardiomyopatian oireesi saattavat palata. Jos haluat lopettaa MYQORZO-valmisteen käytön, kerro siitä lääkärillesi, jotta voitte keskustella parhaasta tavasta toimia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle välittömästi, jos sinulle kehittyy jokin näistä oireista MYQORZO-hoidon aikana:

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- heitehuimaus
- uusi tai paheneva hengenahdistus, rintakipu, väsymys tai jalkojen turvotus. Nämä voivat olla merkkejä ja oireita systolisesta toimintahäiriöstä (tilasta, jossa sydän ei pysty pumppaamaan tarpeeksi suurella voimalla), mikä voi johtaa sydämen vajaatoimintaan ja olla hengenvaarallista.
- sydämen sykkeen tunteminen
- verenpaineen kohoaminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. MYQORZO-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä MYQORZO sisältää

- Vaikuttava aine on afikamteeni. Yksi kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää 5 mg, 10 mg, 15 mg tai 20 mg afikamteenia.
- Muut aineet ovat:
 - tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460), mannitoli (E421), kroskarmelloosinatrium (E468), hydroksipropyyliselluloosa (E463), natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti (E470b). Ks. kohta 2 ”MYQORZO sisältää natriumia”.
 - tabletin kalvopäällyste: makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri (E1209), talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), glyserolimonon- ja dikaprylokapraatti (E471), polyvinyylialkoholi (E1203), indigokarmiinalumiinilakka (E132), karmiini (E120).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- MYQORZO 5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat violetteja, pyöreitä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”5” ja toiselle puolelle merkintä ”CK”. Tabletin halkaisija on noin 4,84 mm.
- MYQORZO 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat violetteja, kolmion muotoisia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”10” ja toiselle puolelle merkintä ”CK”. Tabletin koko on noin 6,73 mm x 6,99 mm.
- MYQORZO 15 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat violetteja, viisikulmion muotoisia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”15” ja toiselle puolelle merkintä ”CK”. Tabletin

- koko on noin 7,33 mm x 7,37 mm.
- MYQORZO 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat violetteja, soikeita tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”20” ja toiselle puolelle merkintä ”CK”. Tabletin koko on noin 5,46 mm x 10,29 mm.

Tabletit ovat saatavilla alumiinifolioläpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Yksi pakkaus sisältää 28 tablettia.

Myyntiluvan haltija

Cytokinetics (Ireland) Limited

45 Mespil Road

Dublin D04 WF21

Irlanti

Puh: +353 1 200 3014

medinfo.europe@cytokinetics.com

Valmistaja

Patheon France

40 Boulevard de Champaret

Bourgoin Jallieu, 38300

Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.