

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MYQORZO 5 mg, comprimés pelliculés
MYQORZO 10 mg, comprimés pelliculés
MYQORZO 15 mg, comprimés pelliculés
MYQORZO 20 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

MYQORZO 5 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'aficamten.

MYQORZO 10 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'aficamten.

MYQORZO 15 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'aficamten.

MYQORZO 20 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'aficamten.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

MYQORZO 5 mg, comprimés pelliculés

Comprimé rond, violet, gravé « 5 » sur une face et « CK » sur l'autre face. Taille du comprimé : diamètre d'environ 4,84 mm.

MYQORZO 10 mg, comprimés pelliculés

Comprimé triangulaire, violet, gravé « 10 » sur une face et « CK » sur l'autre face. Taille du comprimé : environ 6,73 mm x 6,99 mm.

MYQORZO 15 mg, comprimés pelliculés

Comprimé en forme de pentagone, violet, gravé « 15 » sur une face et « CK » sur l'autre face. Taille du comprimé : environ 7,33 mm x 7,37 mm.

MYQORZO 20 mg, comprimés pelliculés

Comprimé ovale, violet, gravé « 20 » sur une face et « CK » sur l'autre face. Taille du comprimé : environ 5,46 mm x 10,29 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MYQORZO est indiqué chez les patients adultes pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) symptomatique (classe II et III de la classification New York Heart Association, NYHA) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de cardiomyopathie.

Avant l'instauration du traitement, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) doit être évaluée par échocardiographie (voir rubrique 4.4). L'instauration ou l'augmentation de la dose de MYQORZO chez les patients présentant une FEVG < 55 % n'est pas recommandée. Une évaluation régulière de la FEVG et du gradient de la voie d'éjection ventriculaire gauche (G-VEVG) après Valsalva doit être effectuée pendant la titration pour atteindre une valeur cible appropriée du G-VEVG après Valsalva, tout en maintenant une FEVG $\geq$ 50 %.

Posologie

L'intervalle de dose est compris entre 5 mg et 20 mg (5 mg, 10 mg, 15 mg, ou 20 mg). La dose initiale recommandée est de 5 mg par voie orale une fois par jour. Une dose initiale de 10 mg doit être envisagée pour les patients présentant un G-VEVG $\geq$ 100 mmHg. La dose doit être augmentée de 5 mg toutes les 2 à 8 semaines, jusqu'à ce qu'une dose d'entretien ou la dose maximale de 20 mg soit atteinte. La dose d'entretien est individualisée en fonction de la FEVG et du G-VEVG du patient. Les recommandations posologiques basées sur les critères de FEVG et de G-VEVG sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Ajustement de la dose d'aficamten

FEVG	G-VEVG après Valsalva	Ajustement de la dose
$\geq$ 55 %	$\geq$ 30 mmHg	Augmenter la dose de 5 mg (jusqu'à la dose maximale de 20 mg une fois par jour)
$\geq$ 55 %	< 30 mmHg	Maintenir la dose
< 55 % et $\geq$ 50 %	Toute valeur	Maintenir la dose
< 50 % et $\geq$ 40 %	Toute valeur	Diminuer la dose de 5 mg ¹ Interrompre le traitement pendant 7 jours si le patient est déjà à 5 mg
< 40 %	Toute valeur	Interrompre le traitement pendant au moins 7 jours.

¹ Diminution de la dose comme suit : de 20 mg à 15 mg ; de 15 mg à 10 mg ; de 10 mg à 5 mg

Une évaluation échocardiographique doit être effectuée 2 à 8 semaines après le début du traitement, tout ajustement de dose ou interruption du traitement. Après une interruption du traitement lorsque la FEVG est $< 40\%$, le traitement doit être repris avec une dose réduite de 5 mg lorsque la FEVG est $\geq 55\%$. Si le patient est déjà à 5 mg et que la FEVG est $< 50\%$, le traitement doit être interrompu pendant 7 jours et peut être repris à 5 mg lorsque la FEVG est $\geq 55\%$ (voir Tableau 1).

Une fois la dose d'entretien établie, la FEVG et le G-VEVG après Valsalva doivent être évalués tous les 6 mois ou tous les 3 mois chez les patients présentant une FEVG $\geq 50\%$ à $< 55\%$. Envisagez de surveiller la FEVG et d'ajuster la dose selon le Tableau 1, si nécessaire, chez les patients atteints d'une maladie intercurrente (p. ex. infection sévère ou COVID-19), une nouvelle arythmie (p. ex. fibrillation auriculaire nouvelle ou non contrôlée ou autre tachyarythmie non contrôlée) ou toute autre affection pouvant altérer la fonction systolique. Les augmentations de dose ne sont pas recommandées tant que la maladie intercurrente ou la nouvelle arythmie n'est pas résolue ou stabilisée.

L'interruption de l'aficamtem peut entraîner une récurrence des symptômes de CMH. Une réduction progressive de la dose peut atténuer le taux de récurrence des symptômes après l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4).

Modification de la dose avec des médicaments concomitants

L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP2C9 qui sont également des inhibiteurs modérés à puissants du CYP2D6 ou du CYP3A (par exemple plus d'une dose unique de fluconazole), ou avec des inducteurs puissants (par exemple la rifampicine), est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'aficamten avec des inhibiteurs puissants du CYP2C9 doit être évitée. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, la dose d'aficamten doit être réduite à 5 mg et la FEVG et le G-VEVG doivent être évalués toutes les 4 à 8 semaines jusqu'à l'obtention d'une nouvelle dose d'entretien d'aficamten en présence de l'inhibiteur (voir rubrique 4.5).

La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour chez les patients sous thérapie stable par un inhibiteur faible du CYP2C9 qui est également un inhibiteur modéré à puissant du CYP2D6 ou du CYP3A (par exemple voriconazole, fluvoxamine). La dose d'entretien d'aficamten ne doit pas dépasser 15 mg.

Pour les patients qui initient un inhibiteur faible du CYP2C9, qui est également un inhibiteur modéré à puissant du CYP2D6 ou du CYP3A, la dose d'aficamten doit être réduite à 5 mg si les patients reçoivent actuellement 15 mg ou 20 mg. L'utilisation concomitante doit être évitée si les patients reçoivent actuellement 5 mg ou 10 mg d'aficamten. La dose d'entretien d'aficamten ne doit pas dépasser 15 mg. La FEVG et le G-VEVG doivent être évalués toutes les 4 à 8 semaines jusqu'à l'obtention d'une nouvelle dose d'entretien d'aficamten en présence de l'inhibiteur (voir rubrique 4.5).

Pour les patients qui ont l'intention d'interrompre un inducteur modéré à puissant du CYP2C9 ou du CYP3A (par exemple la carbamazépine), la dose doit être réduite (de 20 mg à 10 mg ; de 15 mg à 5 mg ; de 10 mg à 5 mg) conformément au Tableau 2 (voir également rubrique 4.5). Pour les patients recevant actuellement 5 mg, maintenir la dose de 5 mg. La FEVG et le G-VEVG doivent être évalués après l'interruption de l'inducteur. L'évaluation de la FEVG et du G-VEVG ainsi que l'ajustement de la dose conformément au Tableau 1 sont recommandés.

Tableau 2 : Modification de la posologie d'aficamten avec des médicaments concomitants

Médicament concomitant	Instauration d'aficamten pendant un traitement médicamenteux stable	Instauration d'un médicament pendant un traitement stable par aficamten	Interruption d'un médicament pendant un traitement stable par aficamten
Inhibiteurs			
Tout inhibiteur puissant du CYP2C9 (par exemple sulfaphénazole)	Éviter l'administration concomitante. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, réduisez la dose d'aficamten à 5 mg et évaluez la FEVG et le G-VEVG toutes les 4 à 8 semaines jusqu'à l'obtention d'une nouvelle dose d'entretien d'aficamten en présence de l'inhibiteur (voir rubrique 4.5).		
Tout inhibiteur modéré du CYP2C9, et modéré à puissant du CYP2D6 ou du CYP3A (par exemple fluconazole, adagrasib)	L'administration concomitante de plus d'une dose unique de fluconazole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante d'adagrasib est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).		
Tout inhibiteur faible du CYP2C9 et modéré à puissant du CYP2D6 ou du CYP3A (par exemple fluvoxamine, voriconazole)	Instaurer l'aficamten à la dose initiale recommandée de 5 mg une fois par jour.	Réduire la dose d'aficamten de 20 mg à 5 mg, de 15 mg à 5 mg. Éviter si le patient prend 10 mg ou 5 mg d'aficamten (voir rubrique 4.5).	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
	La dose d'entretien d'aficamten ne doit pas dépasser 15 mg. La FEVG et le G-VEVG doivent être évalués toutes les 4 à 8 semaines jusqu'à l'obtention d'une nouvelle dose d'entretien d'aficamten en présence de l'inhibiteur (voir rubrique 4.5).		
	Évaluer la FEVG et le G-VEVG, et ajuster la dose/surveiller conformément au Tableau 1.		
Inducteurs			
Inducteur modéré du CYP2C9 et puissant du CYP3A (par exemple rifampicine)	L'utilisation concomitante avec la rifampicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).		
Tout inducteur modéré à puissant du CYP2C9 ou du CYP3A (par exemple carbamazépine)	Instaurer l'aficamten à la dose initiale recommandée de 5 mg une fois par jour.	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.	Réduire la dose d'aficamten de 20 mg à 10 mg, de 15 mg à 5 mg, de 10 mg à 5 mg. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients recevant actuellement 5 mg d'aficamten (voir rubrique 4.5).
	Évaluer la FEVG et le G-VEVG, et ajuster la dose/surveiller conformément au Tableau 1.		

Doses oubliées

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible le même jour. La dose prévue suivante doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant. Deux doses ne doivent pas être prises le même jour.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de la dose standard recommandée et du calendrier de titration n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 60 à 89 mL/min) à modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min). Aucune recommandation de dose ne peut être faite pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min) car l'aficamten n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de la dose standard recommandée et du calendrier de titration n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Aucune recommandation de dose ne peut être faite pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), car l'aficamten n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'aficamten chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Par voie orale.

Le traitement doit être pris une fois par jour, avec ou sans repas. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit pas être divisé, écrasé ou mâché, car ces méthodes n'ont pas été étudiées.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Inhibiteurs modérés du CYP2C9 qui sont également les inhibiteurs modérés à puissants du CYP2D6 ou du CYP3A : p. ex. adagrasib et plus d'une dose unique de fluconazole (voir rubrique 4.5).
- Inducteurs puissants du CYP3A4 qui sont également les inducteurs modérés du CYP2C9 : rifampicine et millepertuis (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dysfonction systolique définie par une FEVG < 50 %

L'aficamten réduit la contractilité cardiaque et la FEVG. Une insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique peut survenir chez les patients recevant des inhibiteurs de la myosine cardiaque (voir rubrique 4.8).

Les patients qui présentent une maladie intercurrente sévère (par exemple une infection grave) ou une arythmie (par exemple une fibrillation auriculaire nouvelle ou non contrôlée) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une dysfonction systolique et une insuffisance cardiaque. Une surveillance supplémentaire doit être envisagée en cas de réduction asymptomatique de la FEVG avec des maladies intercurrentes et des arythmies (voir rubrique 4.2).

L'état clinique et la FEVG du patient doivent être évalués avant le traitement, puis régulièrement pendant celui-ci, et la dose doit être ajustée en conséquence. L'apparition ou l'aggravation d'une arythmie, d'une dyspnée, d'une douleur thoracique, d'une fatigue, d'un œdème des jambes ou d'une élévation du peptide natriurétique de type N-terminal pro-B (NT-proBNP) peuvent être des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque et doivent également donner lieu à une évaluation de la fonction cardiaque.

Insuffisance cardiaque ou absence de réponse à l'aficamten en raison d'interactions

L'aficamten est métabolisé par les enzymes CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A. L'instauration de certains médicaments inhibant plusieurs voies d'élimination P450 de l'aficamten (par exemple. fluconazole, voriconazole, fluvoxamine) et d'inhibiteurs puissants du CYP2C9 peut entraîner une augmentation des concentrations sanguines d'aficamten et augmenter le risque d'insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

L'interruption des inducteurs modérés à puissants du CYP3A et des inducteurs modérés à puissants du CYP2C9 peut entraîner une augmentation des concentrations sanguines d'aficamten et augmenter le risque d'insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique. À l'inverse, l'instauration de certains médicaments qui induisent les P450s (par exemple. rifampicine, inducteurs modérés à puissants du CYP3A ou du CYP2C9) peut entraîner une diminution des concentrations sanguines d'aficamten et une perte potentielle d'efficacité (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Les patients doivent être informés du risque d'interactions médicamenteuses et doivent informer leur professionnel de santé de tous les médicaments concomitants avant et pendant le traitement par MYQORZO.

Grossesse

Il n'existe aucune preuve de l'utilisation d'aficamten chez la femme enceinte, et les études chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer les risques maternels ou embryo-fœtaux chez les humains. Des effets délétères sur le fœtus ne peuvent pas être écartés (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Récidive des symptômes de CMH à l'arrêt du traitement

L'arrêt de l'aficamten peut entraîner une récurrence des symptômes de CMH. Dans l'étude SEQUOIA-HCM, des événements indésirables cardiovasculaires ont été signalés plus fréquemment dans le groupe aficamten que dans le groupe placebo, avec une apparition pendant la période de sevrage thérapeutique [n = 23 [16,2 %] contre n = 9 [6,5 %]], et 3 patients ont présenté des événements graves d'aggravation de la CMH à l'arrêt de l'aficamten. Une surveillance attentive pendant l'interruption est recommandée. Une réduction progressive de la dose peut atténuer le taux de récurrence des symptômes après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Excipient à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Si un traitement ayant un effet inotrope négatif, tel que des inhibiteurs calciques non-dihydropyridiques ou du disopyramide, est instauré, ou si la dose d'un médicament ayant un effet inotrope négatif est augmentée chez un patient recevant de l'aficamten, une surveillance médicale étroite et un suivi de la FEVG doivent être assurés jusqu'à l'obtention de doses stables et d'une

réponse clinique (voir rubrique 4.2).

Interactions pharmacocinétiques

Effet d'autres médicaments sur l'aficamten

L'aficamten est principalement métabolisé par le CYP2C9 et, dans une moindre mesure, par le CYP2D6 et le CYP3A, avec une implication minimale du CYP2C19. L'administration concomitante de certains médicaments inhibant plusieurs voies P450 d'élimination de l'aficamten, de puissants inhibiteurs du CYP2C9 et d'inducteurs modérés à puissants du CYP2C9 ou du CYP3A, peut affecter l'exposition à l'aficamten (voir Tableau 3).

Utilisation concomitante contre-indiquée

L'administration concomitante d'aficamten avec plus d'une dose unique de fluconazole et d'adagrasib est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Le fluconazole (400 mg une fois par jour), qui est un inhibiteur modéré du CYP2C9, puissant du CYP2C19 et modéré du CYP3A, a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) de l'aficamten de 278 %. L'adagrasib, un inhibiteur modéré du CYP2C9, puissant du CYP3A4 et modéré du CYP2D6, devrait entraîner une augmentation comparable ou supérieure de l'exposition à l'aficamten par rapport au fluconazole.

L'administration concomitante d'aficamten avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A et qui sont également des inducteurs modérés du CYP2C9, tels que la rifampicine ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*), peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'aficamten aboutissant à une perte d'effet thérapeutique (voir rubrique 4.3).

Utilisation concomitante non recommandée

Il est recommandé d'éviter les inhibiteurs puissants du CYP2C9 (par exemple sulfaphénazole) (voir rubrique 4.2).

Autres interactions

Les interactions de l'aficamten et des médicaments potentiellement co-administrés sont présentées dans le Tableau 3 ci-dessous (augmentation indiquée par « ↑ » et diminution par « ↓ »). Ces interactions sont basées sur des études d'interactions médicamenteuses ou sur des prédictions pharmacocinétiques d'interactions basées sur la physiologie en raison de l'ampleur attendue de l'interaction.

Tableau 3 : Interactions entre l'aficamten et d'autres médicaments

Médicament par mécanisme	Effets sur les taux d'aficamten Variation moyenne en pourcentage de l'ASC	Recommandation concernant l'administration concomitante avec l'aficamten
Inhibiteur puissant du CYP3A4 itraconazole 200 mg une fois par jour	26 % ↑	Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente et ne nécessite pas d'ajustement de la dose d'aficamten.
Inhibiteur puissant du CYP2D6 paroxétine 40 mg une fois par jour	27 % ↑	Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente et ne nécessite pas d'ajustement de la dose d'aficamten.
Inhibiteur puissant du CYP2D6 et du CYP2C19		Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente et ne

fluoxétine 40 mg une fois par jour	31 % ↑	nécessite pas d'ajustement de la dose d'aficamten.
Inhibiteur puissant du CYP2C9 sulfaphénazole	Interaction non étudiée L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP2C9 devrait augmenter l'exposition à l'aficamten.	L'administration concomitante doit être évitée. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, réduire la dose d'aficamten à 5 mg et évaluer la FEVG et le G-VEVG toutes les 4 à 8 semaines jusqu'à l'obtention d'une nouvelle dose d'entretien d'aficamten en présence de l'inhibiteur (rubrique 4.2, Tableau 1). La demi-vie de l'aficamten devrait être augmentée (environ 7 à 10 jours) en cas d'association avec un inhibiteur puissant du CYP2C9. Un nouvel état d'équilibre de l'aficamten serait alors atteint 5 à 7 semaines après l'instauration de l'inhibiteur.
Inhibiteurs modérés du CYP2C9 qui sont également des inhibiteurs modérés à puissants du CYP2D6 ou du CYP3A fluconazole 400 mg une fois par jour par exemple adagrasib	278 % ↑ L'interaction avec l'adagrasib n'est pas étudiée, mais une augmentation de l'exposition à l'aficamten similaire à celle causée par le fluconazole est attendue.	L'administration concomitante d'adagrasib et de plus d'une dose unique de fluconazole est contre-indiquée (rubrique 4.3) En cas d'administration concomitante d'une dose unique de fluconazole 150 mg, aucun ajustement de la dose d'aficamten n'est nécessaire. Pour une administration une fois par semaine, évaluer la FEVG et le G-VEVG toutes les 4 à 8 semaines jusqu'à l'obtention d'une nouvelle dose d'entretien d'aficamten en présence de fluconazole.
Inhibiteurs faibles du CYP2C9 qui sont également des inhibiteurs modérés à puissants du CYP2D6 ou du CYP3A fluvoxamine voriconazole	Interactions non étudiées. L'administration concomitante de fluvoxamine et de voriconazole devrait augmenter l'exposition à l'aficamten.	Prendre des précautions, ajuster la dose d'aficamten (rubrique 4.2). Évaluer la FEVG et le G-VEVG toutes les 4 à 8 semaines jusqu'à l'obtention d'une nouvelle dose d'entretien d'aficamten en présence de l'inhibiteur (rubrique 4.2, Tableau 1). La demi-vie de l'aficamten devrait être augmentée (environ 1 semaine). Un nouvel état d'équilibre de l'aficamten serait alors atteint

		4 à 6 semaines après l'instauration de l'inhibiteur.
Inhibiteurs faibles du CYP2C9 qui sont également des inhibiteurs faibles à modérés du CYP2D6 ou du CYP3A amiodarone	L'amiodarone a été coadministrée dans les études cliniques. L'exposition à l'aficamten peut augmenter.	L'amiodarone a été coadministrée dans les études cliniques. La plupart des patients ont reçu une dose d'entretien d'aficamten de 5 et 10 mg. L'évaluation de la FEVG et du G-VEVG toutes les 4 à 8 semaines est recommandée au début ou à l'arrêt de l'utilisation concomitante d'amiodarone. L'amiodarone a une longue demi-vie ; par conséquent, les interactions peuvent persister plusieurs mois après la fin du traitement par amiodarone.
Inducteurs puissants du CYP3A4 qui sont également des inducteurs modérés du CYP2C9 rifampicine millepertuis	Interactions non étudiées. L'administration concomitante de rifampicine et d'autres inducteurs puissants du CYP3A qui sont également des inducteurs modérés du CYP2C9 devrait diminuer l'exposition à l'aficamten, entraînant une perte d'effet thérapeutique.	Contre-indiqués (rubrique 4.3)
Inducteurs modérés à puissants du CYP3A4 et du CYP2C9 carbamazépine 300 mg deux fois par jour par exemple rifabutine, éfavirenz	51 % ↓ Interactions non étudiées mais effets similaires attendus.	Cette diminution de l'exposition à l'aficamten peut aboutir à un effet thérapeutique moindre. La dose d'entretien d'aficamten peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 20 mg une fois par jour.

Effet de l'aficamten sur d'autres médicaments

L'administration concomitante d'aficamten ne devrait pas provoquer d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec des substrats sensibles aux enzymes CYP ou des transporteurs de médicaments.

L'aficamten a augmenté l'exposition totale au dabigatran de 26 % et, par conséquent, l'aficamten n'est pas un inhibiteur cliniquement significatif de la glycoprotéine P.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe aucune preuve de l'utilisation de l'aficamten chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque est nécessaire avant toute utilisation et pendant la grossesse et MYQORZO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par aficamten.

D'après le mode d'action de l'aficamten, un effet inotrope négatif sur le cœur du fœtus ne peut être écarté. Si une femme est traitée par l'aficamten durant la grossesse, il est recommandé de réaliser régulièrement (par exemple toutes les 2 semaines) une échographie fœtale. Une diminution de la dose ou l'arrêt de traitement par l'aficamten doit être envisagé si un signe de dysfonction cardiaque fœtal est observé, en tenant également compte de la demi-vie maternelle de l'aficamten (environ 3,3 jours, voir rubrique 5.2). La surveillance de la femme doit tenir compte des adaptations circulatoires liées à la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'aficamten/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les informations sur l'excrétion d'aficamten/ des métabolites dans le lait animal sont insuffisantes et un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec MYQORZO en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité chez l'homme concernant l'aficamten n'est disponible. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans les études chez l'animal.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'aficamten a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements peuvent survenir pendant l'utilisation d'aficamten. Les patients doivent être avisés de ne pas conduire ni utiliser de machines s'ils ressentent des étourdissements.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés observés avec l'aficamten sont les étourdissements (4,2 %), la dysfonction systolique, définie comme une FEVG < 50 % (3,5 %), les palpitations (7 %) et l'hypertension (7,7 %).

Tableau des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences d'événements indésirables toutes causes confondues de 142 patients exposés à aficamten dans l'étude SEQUOIA-HCM (voir rubrique 5.1), avec une durée médiane de traitement de 24,1 semaines (intervalle : 3,9 à 29,4 semaines).

Les effets indésirables inclus dans le Tableau 4 sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence et de gravité. En outre, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, < 1/100) ; rare ($\geq 1/10\,000$, < 1/1\,000) ; très rare (< 1/10\,000).

Tableau 4 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Etourdissement	Fréquent
Affections cardiaques	Dysfonction systolique ¹	Fréquent
	Palpitations	Fréquent
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent

¹ Définie comme une FEVG < 50 % avec ou sans symptômes.

Description de certains effets indésirables sélectionnés

Dysfonctionnement systolique

Dans l'étude SEQUOIA-HCM, pendant la période de traitement de 24 semaines, 3,5 % des patients du groupe aficamten ont présenté une réduction réversible de la FEVG < 50 % liée à la dose (médiane 47 % ; intervalle de 34 % à 49 %). Un patient du groupe aficamten a présenté une FEVG asymptomatique < 40 %. Les réductions de la FEVG à < 50 % n'ont pas nécessité d'interruption du traitement et n'ont pas été associées à une insuffisance cardiaque clinique (voir rubrique 4.4).

Effets sur la tension artérielle

Dans l'étude SEQUOIA-HCM, des événements indésirables d'hypertension ont été signalés plus fréquemment dans le groupe aficamten que dans le groupe placebo (7,7 % contre 2,1 %). Les augmentations moyennes de la pression artérielle associées au traitement par aficamten étaient de 2,3 mmHg pour la pression artérielle systolique et de 3,1 mmHg pour la pression artérielle diastolique. La plupart des cas d'hypertension concernaient des patients ayant des antécédents d'hypertension, et tous les cas étaient non graves et d'intensité légère ou modérée. Les augmentations de la pression artérielle associées à l'aficamten sont estimées être une conséquence de la levée de l'obstruction au niveau de la VEVG avec une amélioration du débit cardiaque.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration –[voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La dose unique d'aficamten la plus élevée de 75 mg a été administrée à 1 participant en bonne santé et a entraîné une FEVG de 35 % 1,5 heure après l'administration de la dose, sans symptômes, avec une récupération d'une FEVG de 52 % 4 heures après l'administration de la dose. Le traitement d'un surdosage consiste en l'interruption de l'aficamten et la mise en place de mesures de surveillance médicale visant à maintenir la stabilité hémodynamique, incluant une surveillance étroite des signes vitaux, de la FEVG ainsi que la prise en charge de l'état clinique du patient. Un surdosage chez l'humain peut mettre en jeu le pronostic vital et entraîner une asystolie réfractaire à toute intervention médicale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapie cardiaque, Autres médicaments pour le cœur, Code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

L'aficamten est un inhibiteur allostérique et réversible de la myosine cardiaque qui se lie directement au domaine moteur de la myosine cardiaque et l'empêche d'entrer dans l'état générateur de force. Les données non cliniques indiquent que l'aficamten est sélectif pour l'isoforme cardiaque de la myosine par rapport à la myosine squelettique rapide. Plus précisément, l'aficamten a inhibé l'ATPase myofibrillaire cardiaque bovine avec une puissance environ 5 fois plus élevée que l'ATPase myofibrillaire squelettique rapide de lapin. Il est conçu pour réduire l'hypercontractilité au niveau du sarcomère cardiaque, élément fondamental de la physiopathologie de la CMH. La réduction consécutive de la contractilité cardiaque réduit l'obstruction de la VEVG chez les patients atteints de CMH.

Effets pharmacodynamiques

FEVG

Dans l'étude SEQUOIA-HCM, la FEVG moyenne au repos [écart-type (ET)] à l'inclusion était de 74,8 % (5,5 %) pour les patients du groupe aficamten et de 74,8 % (6,3 %) pour le groupe placebo. En cohérence avec le mécanisme d'action de l'aficamten, la variation moyenne des moindres carrés (MC) [erreur type (ErT)] de la FEVG par rapport à l'inclusion était de -6,8 % (0,6 %) dans le groupe aficamten et de -2 % (0,6 %) dans le groupe placebo à la fin de la période de traitement de 24 semaines. La FEVG moyenne était similaire entre les groupes aficamten et placebo, 4 semaines après la fin du traitement.

Obstruction de la VEVG

Dans l'étude SEQUOIA-HCM, les valeurs moyennes (ET) au repos et après Valsalva du G-VEVG à l'inclusion étaient de 54,8 (27) et 82,9 (32) mmHg pour les patients du groupe aficamten et de 55,3 (32,2) et 83,3 (32,7) mmHg pour le groupe placebo. À la semaine 24, les variations de la moyenne des MC (ErT) par rapport à l'inclusion du G-VEVG au repos et après Valsalva étaient de -35,8 (2,1) mmHg et -48,1 (2,4) mmHg, respectivement, pour le groupe aficamten et de 4,1 (2,1) mmHg et 2,2 (2,4) mmHg, respectivement, pour le groupe placebo. Le G-VEVG après Valsalva était similaire à celui observé à l'inclusion pour les deux bras de traitement, 4 semaines après l'interruption du traitement.

Biomarqueurs cardiaques

Dans l'étude SEQUOIA-HCM, les moyennes géométriques du NT-proBNP et de la troponine I à l'inclusion étaient de 734,7 pg/mL et 17,1 ng/L pour les patients du groupe aficamten, et de 709,8 pg/mL et 16,6 ng/L pour le groupe placebo. À la semaine 24, la variation proportionnelle par rapport à l'inclusion du NT-proBNP et de la troponine I était de 0,19 et 0,58, respectivement, pour le groupe aficamten et de 0,99 et 1,01, respectivement, pour le groupe placebo. Les taux de NT-proBNP et de troponine I étaient similaires à ceux observés à l'inclusion pour les deux bras de traitement, 4 semaines après l'interruption du traitement.

Électrophysiologie cardiaque

Les résultats d'une étude approfondie sur l'intervalle QT ont démontré l'absence d'allongement de l'intervalle QTc dans la plage de concentrations thérapeutiques d'aficamten. À la dose unique de 50 mg (exposition similaire à une dose quotidienne de 20 mg à l'état d'équilibre), les limites supérieures de l'intervalle de confiance à 90 % pour la variation prédite de l'intervalle QT corrigé par Fridericia ($\Delta\Delta QTcF$) par rapport à l'inclusion, corrigée par le placebo, étaient toutes < 10 ms pour l'aficamten.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'aficamten a été évaluée dans l'étude SEQUOIA-HCM, une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée chez 282 adultes (142 aficamten, 140 placebo) atteints d'une CMHo symptomatique de classe NYHA II et III, avec à l'inclusion une FEVG ≥ 60 %, et une valeur du G-VEVG au repos et maximale après Valsalva ≥ 30 et ≥ 50 mmHg, respectivement.

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

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit une dose initiale de 5 mg d'aficamten, soit un placebo une fois par jour pendant 24 semaines. Les facteurs de stratification incluait l'utilisation à l'inclusion de bêtabloquants et le type d'ergomètre utilisé pour l'épreuve d'effort cardiopulmonaire (CPET) (tapis roulant ou vélo). À l'inclusion, 61,3 % des patients prenaient des bêtabloquants et 28,7 % prenaient des inhibiteurs calciques non-dihydropyridiniques. En outre, 12,8 % des patients prenaient du disopyramide. Dans l'ensemble, 14,5 % des patients ne prenaient aucun traitement de fond à l'inclusion.

Dans l'ensemble, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées entre les groupes de traitement. L'étude a inclus des patients âgés en moyenne de 59,1 ans (intervalle : 18 à 84 ans), 59 % d'hommes, 79 % de blancs, 19 % d'asiatiques et 1 % de noirs ou d'afro-américains. L'indice de masse corporelle moyen était de 28,1 kg/m², la fréquence cardiaque moyenne au repos était de 66 bpm et la pression artérielle moyenne était de 125/74 mmHg. Dans l'étude SEQUOIA-HCM, 57 patients étaient âgés de 65 ans et plus. Aucun patient n'avait subi une thérapie de réduction septale (TRS) auparavant. À l'inclusion, 76 % des patients randomisés étaient de classe NYHA II et 24 % de classe NYHA III. La FEVG médiane était de 75,6 %, le G-VEVG moyen au repos était de 55,1 mmHg, le G-VEVG moyen après Valsalva était de 83,1 mmHg et le score clinique global moyen du questionnaire de Kansas City sur la cardiomyopathie (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score, KCCQ-CSS) était de 74,7.

Les patients ont commencé un traitement par aficamten à une dose de 5 mg une fois par jour. Les doses ont été titrées individuellement aux semaines 2, 4 et 6, si G-VEVG avec Valsalva ≥ 30 mmHg et FEVG ≥ 55 %, à intervalles de 5 mg, jusqu'à une dose maximale de 20 mg une fois par jour. À la semaine 24 dans le groupe aficamten, 46 % des patients recevaient une dose de 20 mg, 35 % une dose de 15 mg, 15,3 % une dose de 10 mg et 3,6 % une dose de 5 mg.

Critère d'évaluation principal – pic de consommation d'oxygène (pVO_2)

Dans l'étude SEQUOIA-HCM, le critère d'évaluation principal de variation du pVO_2 entre l'inclusion et la semaine 24 était plus élevé dans le groupe aficamten, avec une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo, comme indiqué dans le Tableau 5.

Critères d'évaluation secondaires

Les effets du traitement paraficamten sur l'état de santé, la capacité fonctionnelle et l'obstruction de la VEVG ont été évalués par la variation du score KCCQ-CSS, la proportion de patients présentant une amélioration de la classe NYHA ≥ 1 , la variation par rapport à l'entrée dans l'étude du G-VEVG après Valsalva, la proportion de patients présentant un G-VEVG après Valsalva ≤ 30 mmHg et la durée d'éligibilité à une thérapie de réduction septale (TRS). À la semaine 24, les patients recevant de l'aficamten présentaient une amélioration plus importante par rapport au groupe placebo de tous les critères d'évaluation secondaires (Tableau 5).

Tableau 5 : Analyse des critères d'évaluation de l'étude SEQUOIA-HCM

Critères d'évaluation	Aficamten N = 142	Placebo N = 140
Variation par rapport à l'inclusion du pVO₂ par CPET		
Inclusion (mL/min/kg), moyenne (ET)	18,4 (4,4)	18,6 (4,5)
Semaine 24		
Moyenne des MC (ErT)	1,76 (0,25)	0,02 (0,25)
Différence moyenne des MC par rapport au placebo (IC à 95 %)	1,74 (1,04 ; 2,44)	
Valeur de p	< 0,0001	
Variation par rapport à l'inclusion du score KCCQ-CSS¹		
Inclusion, moyenne (ET)	75,6 (18,4)	73,7 (17,6)
Semaine 12, n (%)	11,1 (0,9)	4 (0,9)
Différence (IC à 95 %)	7 (4,5 ; 9,5)	
Valeur de p	< 0,0001	
Semaine 24, n (%)	11,6 (1)	4,3 (1)
Différence (IC à 95 %)	7,3 (4,6 ; 10,1)	
Valeur p	< 0,0001	
Proportion de patients présentant une amélioration de ≥ 10 points du score KCCQ-CSS¹		
Semaine 12, n (%)	63 (44,4)	33 (23,6)
Différence (IC à 95 %)	20,8 (10 ; 31,6)	
Valeur de p	< 0,001	
Semaine 24, n (%)	69 (48,6)	38 (27,1)
Différence (IC à 95 %)	21,5 (10,6 ; 32,5)	
Valeur de p	< 0,001	
Proportion de patients qui sont restés éligibles au TRS⁴		
Inclusion	N = 32	N = 29
Semaine 24, n (%)	4 (12,5)	14 (48,3)
Différence (IC à 95 %)	RC : 0,16 (0,03 ; 0,61) Différence : -36,5 (-58,5 ; -14,5)	
Valeur de p	RC, p = 0,005 Différence, p = 0,002	
Durée de l'éligibilité au TRS¹		
Jours passés éligibles au TRS pendant 24 semaines de traitement, n (%)	35,3 (7,9)	113,4 (8,1)
Différence (IC à 95 %)	-78,1 (-99,8 ; -56,3)	
Valeur de p	< 0,0001	
Variation par rapport à l'inclusion du G-VEVG après Valsalva (mmHg)¹		
Inclusion, moyenne (ET)	83 (32)	83 (32,7)
Semaine 12, n (%)	-46 (2,4)	2,6 (2,4)
Différence (IC à 95 %)	-48 (-55 ; -42)	

Valeur de p	< 0,0001	
Semaine 24, n (%)	-48 (2,4)	2,2 (2,4)
Différence (IC à 95 %)	-50 (-57 ; -44)	
Valeur de p	< 0,0001	
Proportion de patients ayant un G-VEVG après Valsalva < 30 (mmHg)⁴		
Semaine 12, n (%)	74 (52,1)	8 (5,7)
Différence (IC à 95 %)	RC : 18 (7,8 ; 44,4) Différence : 46,4 (37,3 ; 55,5)	
Valeur de p	< 0,0001	
Semaine 24, n (%)	70 (49,3)	5 (3,6)
Différence (IC à 95 %)	RC : 25,5 (10,1 ; 88,2) Différence : 45,7 (36,9 ; 54,5)	
Valeur de p	< 0,0001	
Proportion de patients avec amélioration de la classe NYHA ≥ 1⁴		
Semaine 12, n (%)	69 (48,6)	25 (17,9)
Différence (IC à 95 %)	RC : 4,6 (2,6 ; 8,4) Différence : 30,8 (20,6 ; 41)	
Valeur de p	< 0,0001	
Semaine 24, n (%)	83 (58,5)	34 (24,3)
Différence (IC à 95 %)	RC : 4,4 (2,6 ; 7,6) Différence : 34,2 (23,4 ; 45)	
Valeur de p	< 0,0001	

CPET : Cardiac Pulmonary Exercise Test (épreuve d'effort cardiopulmonaire) ; KCCQ CSS : Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (Score clinique global du questionnaire de Kansas City sur la cardiomyopathie) ; NYHA : New York Heart Association ; G-VEVG : gradient de la voie d'éjection ventriculaire gauche ; TRS : thérapie de réduction septale

¹ Moyenne des MC (ET) et différence moyenne des MC (IC à 95 %) présentées pour les critères d'évaluation continus.

² Le score KCCQ CSS mesure les limitations physiques perçues par les patients et les symptômes associés à l'insuffisance cardiaque. Le score KCCQ CSS varie de 0 à 100, les scores les plus élevés représentant un meilleur état de santé.

³ La classification NYHA comprend les classes I à IV.

⁴ Le nombre (pourcentage) de répondants, la différence de taux et le rapport de cotes (RC) commun (IC exact à 95 % du RC) sont présentés pour les critères d'évaluation binaires.

Un ensemble de caractéristiques démographiques, de caractéristiques de la maladie à l'inclusion et de médicaments concomitants à l'inclusion (par exemple utilisation de bêtabloquants) a été examiné pour déterminer leur influence sur les résultats. Les résultats de l'analyse principale étaient en faveur de l'aficamten de manière cohérente dans tous les sous-groupes.

L'effet de l'aficamten sur le gradient de la voie d'éjection ventriculaire gauche après la manœuvre de Valsalva était relativement rapide, avec une différence moyenne des MC entre les groupes de - 20 mmHg (IC à 95 % : -27,3 à -13,3) après 2 semaines.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec MYQORZO dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition à l'aficamten augmente proportionnellement à la dose après plusieurs doses quotidiennes de 1 mg à 75 mg d'aficamten. La pharmacocinétique de l'aficamten était comparable entre les participants sains et les patients atteints de CMHo : les participants sains ont démontré une exposition inférieure de 23 % seulement à celle des patients atteints de CMHo. Les ratios d'accumulation de la moyenne géométrique pour l'aficamten étaient similaires entre les niveaux de dose et allaient de 4,57 à 4,82.

Absorption

L'aficamten est rapidement absorbé avec un temps médian jusqu'à la concentration maximale (t_{max}) de 1,5 à 2 heures. La concentration maximale (C_{max}) et la concentration résiduelle (C_{trough}) de l'aficamten après une administration de 20 mg une fois par jour à l'état d'équilibre étaient de 336 et 288 ng/mL, respectivement. La biodisponibilité de l'aficamten après administration orale n'est pas connue. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau de l'ASC et de la C_{max} de l'aficamten après son administration avec un repas riche en graisses et en calories.

Distribution

L'aficamten est lié approximativement à 90 % aux protéines plasmatiques et présente un volume de distribution apparent de 309 L. Le rapport sang/plasma de l'aficamten était de 0,94.

Biotransformation

L'aficamten est largement métabolisé chez l'homme, principalement par le CYP2C9 (50 %) avec des contributions du CYP3A (26 %) et du CYP2D6 (21 %), et une implication minimale du CYP2C19 (3 %). L'aficamten est principalement métabolisé en 2 métabolites pharmacologiquement inactifs, CK-3834282 et CK-3834283, qui circulent respectivement à environ 56 % et 103 % de la concentration du composé parent dans le plasma.

Le CYP2C9 est une enzyme polymorphe. Les données de la littérature indiquent que les variants du CYP2C9*2*3 et en particulier du CYP2C9*3*3 entraînent une moindre activité. Ces variants ont encore 15 à 45 % de l'activité des métaboliseurs normaux, comme l'a démontré la pharmacocinétique de plusieurs substrats sensibles. Étant donné que l'aficamten est également métabolisé par des enzymes CYP autres que le CYP2C9, et qu'une certaine activité du CYP2C9 subsiste chez les patients présentant un phénotype de métaboliseur lent du CYP2C9, aucun génotypage ni ajustement de la dose initiale en fonction du génotype n'est considéré comme nécessaire.

Élimination

L'aficamten a une demi-vie terminale médiane ($t_{1/2}$) et un délai avant l'état d'équilibre d'environ 80 heures et 17 jours, respectivement, chez les patients atteints de CMHo. La plupart (~95 %) des patients atteints de CMHo devraient avoir une $t_{1/2}$ inférieure à 155 heures et atteindre un état d'équilibre après 33 jours d'administration quotidienne d'aficamten. À l'état d'équilibre, le rapport entre la concentration plasmatique maximale et minimale avec une administration quotidienne est d'environ 1,2. La clairance totale est de 2,6 L/h et la clairance rénale est < 0,1 % de la clairance totale.

Après une dose radiomarquée unique de 20 mg d'aficamten, 32 % (0,055 % d'aficamten inchangé) ont été excrétés dans l'urine et 58 % (5 % d'aficamten inchangé) dans les selles.

Populations particulières

Les analyses de pharmacocinétique de population n'ont démontré aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'aficamten en fonction de l'âge (18 à 83 ans) ou de l'origine ethnique.

Des différences faibles, mais significatives, ont été observées au niveau de l'exposition à l'aficamten en fonction du sexe et du poids corporel. Les femmes ont démontré une exposition 31 % plus élevée que les hommes. Le quartile de patients ayant le poids corporel le plus élevé (105 kg) a présenté une exposition à l'aficamten 44 % plus faible que le quartile de patients ayant le poids corporel le plus faible (64 kg).

Insuffisance rénale

Les analyses pharmacocinétiques de la population n'ont démontré aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'aficamten (augmentation de 14 à 28 % de l'exposition) en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (DFGe ≥ 30 mL/min). Les effets d'une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min) sont inconnus.

Insuffisance hépatique

D'après l'étude de phase 1, aucune différence cliniquement significative n'est attendue dans la pharmacocinétique de l'aficamten dans l'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) à modérée (classe B de Child-Pugh). Aucune variation de l'exposition à l'aficamten n'a été constatée au cours de l'insuffisance hépatique modérée. Les effets de l'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont inconnus.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'aficamten n'a pas été étudiée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Développement embryo-fœtal et postnatal

Lorsqu'il a été administré par voie orale dans une étude de toxicité embryo-fœtale chez le rat, à des expositions maternelles toxiques 2,5 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de 20 mg d'aficamten basées sur l'aire sous la courbe (ASC), l'aficamten a entraîné : des augmentations du nombre de résorptions précoces et tardives, des diminutions du poids corporel fœtal moyen du groupe et des anomalies fœtales, telles qu'une queue courte (1 fœtus) et une queue recourbée (2 fœtus). Il n'y a eu aucun effet indésirable associé à l'aficamten sur la croissance fœtale, ni d'anomalies externes ou viscérales fœtales observées à des expositions 1,9 fois supérieures à la DMRH d'après l'ASC.

Lorsque l'aficamten a été administré par voie orale dans une étude de toxicité embryo-fœtale chez le lapin, des augmentations du nombre de résorptions tardives ont été observées à des expositions maternelles toxiques inférieures à la DMRH. Cette étude est donc considérée comme insuffisante.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal, l'aficamten a été administré à des rates gestantes à des doses allant jusqu'à 6 mg/kg/jour pendant l'organogenèse jusqu'à l'accouchement et le sevrage, ce qui devrait correspondre à une exposition proche de la DMRH. À 6 mg/kg/jour, des réductions du poids corporel maternel, une augmentation du poids du cœur, une réduction de l'indice de viabilité chez les petits, une diminution du poids corporel moyen dans le groupe, une suspicion de déshydratation, l'absence de bande de lait et une queue recourbée ont été observées. À la DSENO (dose sans effet nocif observé) de 1,5 mg/kg/jour, aucun effet maternel sur la descendance n'a été observé, que ce soit sur la maturation sexuelle, les paramètres de la fonction neurocomportementale ou reproductive. À ces doses, aucun signe de potentiel tératogène lié au médicament n'a été observé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E 460(i))
Mannitol (E 421)
Croscarmellose sodique (E 468)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Laurilsulfate de sodium
Stéarate de magnésium (E 470b)

Pelliculage

Copolymère greffé de macrogol poly(alcool vinylique) (E 1209)
Talc (E 553b)
Dioxyde de titane (E 171)
Glycérol mono et dicaprylocaprate (E 471)
Poly(alcool vinylique) (E 1203)
Laque d'aluminium au carmin d'indigo (E 132)
Carmin (E 120)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en polychlorure de vinyle (PVC)/aluminium contenant 14 comprimés pelliculés.

Boîtes de 14, 28 ou 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2014/001-012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 12 février 2026

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de l'aficamten dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme éducatif, y compris des supports de communication, des modalités de distribution et de tout autre aspect du programme.

Le programme éducatif vise à éduquer les professionnels de santé et les patients sur le risque potentiel important d'insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique et à une toxicité embryo-fœtale.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veillera à ce que, dans chaque État membre où l'aficamten est commercialisé, tous les professionnels de santé qui prescrivent l'aficamten aient accès au dossier d'information destiné aux professionnels de santé qui contient :

- Informations sur l'endroit où trouver le dernier résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- Liste de vérification du professionnel de santé
- Carte Patient

Une mention « ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire » sera incluse sur tous les supports pédagogiques ainsi que les instructions de déclaration des effets indésirables.

La liste de vérification du professionnel de santé contiendra les messages suivants :

Avant de commencer le traitement par aficamten

Pour les patientes en âge de procréer :

- Informer la patiente du risque potentiel de toxicité embryo-fœtale associé à l'aficamten et de la nécessité d'une surveillance supplémentaire (échocardiographie fœtale) en cas de grossesse.
- Prodiguier des conseils sur la nécessité d'éviter une grossesse et la nécessité d'une méthode de contraception efficace pendant le traitement par MYQORZO.
- Discuter des considérations relatives au rapport bénéfice/risque du traitement pendant la grossesse et de la nécessité d'une surveillance régulière (p. ex. toutes les 2 semaines) de la fonction cardiaque du fœtus pendant la grossesse.
- Indiquer à la patiente qu'elle doit immédiatement informer son médecin si elle est enceinte, pense être enceinte ou prévoit de le devenir

Pour tous les patients :

- S'assurer que la FEVG du patient est $\geq 55\%$ lors d'une évaluation récente.
- Informer le patient du risque potentiel de dysfonction systolique entraînant une insuffisance cardiaque pendant le traitement par aficamten et qu'il doit consulter son médecin ou demander immédiatement une prise en charge médicale s'il présente une arythmie nouvelle ou aggravée, une dyspnée, une douleur thoracique, une fatigue ou un œdème des jambes.
- Vérifier qu'il n'est pas prévu actuellement que le patient prenne du fluconazole ou de rifampicine pendant qu'il prend l'aficamten.
- Évaluer les interactions potentielles. Demander au patient s'il prend un traitement stable par inhibiteurs du CYP2C9 ou un inducteur du CYP2C9 ou du CYP3A, conformément aux rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP.
- Conseiller au patient de ne pas commencer, arrêter ou changer de médicament sans consulter le prescripteur.
- Conseiller au patient de prendre l'aficamten tel que prescrit et le conseiller sur la marche à suivre en cas d'oubli d'une dose ou de surdosage.
- Mettre en évidence la Carte Patient dans chaque emballage.

Pendant le traitement à chaque visite clinique (comme décrit dans le RCP)

Pour les patientes en âge de procréer :

- Rappeler aux patientes le risque potentiel de toxicité embryo-fœtale associé à l'aficamten et de la nécessité d'une surveillance supplémentaire (échocardiographie fœtale) en cas de grossesse.
- Rappeler aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- Indiquer à la patiente qu'elle doit informer son médecin si elle est enceinte ou prévoit de le devenir et, en cas de grossesse, la nécessité d'une surveillance régulière (p. ex. toutes les 2 semaines) de la fonction cardiaque du fœtus.
- S'assurer que la patiente est étroitement surveillée ; envisager une échocardiographie fœtale pour surveiller les signes de dysfonctionnement cardiaque du fœtus.

Pour tous les patients :

- Évaluer le patient pour détecter les signes, symptômes et résultats cliniques d'insuffisance cardiaque conformément aux recommandations fournies dans la rubrique 4.4 du RCP.
- Réaliser une échocardiographie pour évaluer la FEVG (selon la fréquence indiquée à la rubrique 4.2 du RCP) et un G-VEVG après Valsalva, et conserver, ajuster ou interrompre le traitement par aficamten conformément à la rubrique 4.2 du RCP.
- Évaluer les maladies graves (p. ex. infection sévère), les nouvelles arythmies (p. ex. fibrillation auriculaire nouvelle ou non contrôlée ou autre tachyarythmie non contrôlée), évaluer l'aggravation de la fonction systolique.
- Rappeler au patient qu'il doit consulter son médecin ou demander immédiatement une prise en charge médicale s'il présente une arythmie nouvelle ou aggravée, une dyspnée, une douleur thoracique, de la fatigue ou un œdème des jambes.
- Vérifier si le patient prévoit de commencer un inhibiteur du CYP2C9 ou d'interrompre un inducteur du CYP2C9 ou du CYP3A, et ajuster la dose conformément à la rubrique 4.2 du RCP.
- Conseiller au patient de ne pas commencer, arrêter ou changer de médicament sans consulter le prescripteur.
- Conseiller au patient de prendre l'aficamten tel que prescrit et le conseiller sur la marche à suivre en cas d'oubli d'une dose ou de surdosage.

La Carte patient, qui fera partie de l'Annexe IIIa du résumé des caractéristiques du produit, contiendra les messages clés suivants :

Pour les patientes en âge de procréer :

- Les effets du MYQORZO sur un enfant à naître ne sont pas entièrement connus.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement.
- Informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.
- Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels liés à la prise de ce médicament pendant la grossesse et décidera si le traitement doit être commencé ou poursuivi.
- Si vous êtes traitée par MYQORZO pendant la grossesse, votre médecin surveillera attentivement votre fonction cardiaque et celle de votre bébé en réalisant des échocardiographies. En cas de modification de votre fonction cardiaque ou de celle de votre bébé, le médecin pourra ajuster votre dose ou arrêter le traitement.

Pour tous les patients :

- Instruction de porter la Carte patient sur soi en permanence et de la montrer à tout professionnel de santé qui voit le patient.
- Déclaration indiquant que l'aficamten est indiqué dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive symptomatique.
- Informations sur le risque potentiel d'insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique.
- Informations sur l'importance d'effectuer des examens d'échocardiographie, car le médecin doit vérifier l'effet de MYQORZO sur le cœur.
- Vous devez informer immédiatement le médecin si le patient présente une apparition ou une aggravation des battements cardiaques irréguliers, de son essoufflement, une douleur thoracique, de la fatigue, un gonflement des jambes ou une infection.
- Instruction de ne pas commencer, arrêter ou changer de médicament sans consulter le prescripteur d'aficamten.
- Coordonnées du prescripteur.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MYQORZO 5 mg, comprimés pelliculés
aficamten

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'aficamten.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

14 comprimés

28 comprimés

98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Avaler les comprimés en entier.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2014/005 (boîte de 14 comprimés)
EU/1/25/2014/001 (boîte de 28 comprimés)
EU/1/25/2014/009 (boîte de 98 comprimés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MYQORZO 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MYQORZO 5 mg comprimés
aficamten

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cytokinetics

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MYQORZO 10 mg, comprimés pelliculés
aficamten

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'aficamten.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

14 comprimés

28 comprimés

98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Avaler les comprimés en entier.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2014/006 (boîte de 14 comprimés)
EU/1/25/2014/002 (boîte de 28 comprimés)
EU/1/25/2014/010 (boîte de 98 comprimés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MYQORZO 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MYQORZO 10 mg, comprimés
aficamten

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cytokinetics

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MYQORZO 15 mg, comprimés pelliculés
aficamten

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'aficamten.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

14 comprimés

28 comprimés

98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Avaler les comprimés en entier.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2014/007 (boîte de 14 comprimés)
EU/1/25/2014/003 (boîte de 28 comprimés)
EU/1/25/2014/011 (boîte de 98 comprimés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MYQORZO 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MYQORZO 15 mg, comprimés
aficamten

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cytokinetics

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

MYQORZO 20 mg, comprimés pelliculés
aficamten

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'aficamten.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

14 comprimés

28 comprimés

98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Avaler les comprimés en entier.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2014/008 (boîte de 14 comprimés)
EU/1/25/2014/004 (boîte de 28 comprimés)
EU/1/25/2014/012 (boîte de 98 comprimés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MYQORZO 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MYQORZO 20 mg, comprimés
aficamten

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cytokinetics

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

CONTENU DE LA CARTE PATIENT

CARTE PATIENT

MYQORZO®▼
(aficamten)

Instructions destinées aux patients : Portez cette carte sur vous **en permanence**. Informez tout professionnel de santé que vous consultez que vous prenez de l'aficamten et montrez-lui cette carte.

L'aficamten est indiqué dans le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive. Consultez la notice pour obtenir plus d'informations ou contactez [insérer les coordonnées locales].

Informations relatives à la sécurité d'emploi pour les patientes en âge de procréer :

- Les effets de MYQORZO sur un enfant à naître ne sont pas entièrement connus.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- Vous ne devez pas utiliser ce médicament pendant la grossesse, sauf si votre médecin évalue votre état et vous le prescrit.
- Informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.
- Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels liés à la prise de ce médicament pendant la grossesse et décidera si le traitement doit être commencé ou poursuivi.
- Si vous êtes traitée par MYQORZO pendant la grossesse, votre médecin surveillera attentivement votre fonction cardiaque et celle de votre bébé en réalisant des échocardiographies. En cas de modification de votre fonction cardiaque ou de celle de votre bébé, le médecin pourra ajuster votre dose ou arrêter le traitement.

Informations relatives à la sécurité d'emploi pour tous les patients :

- Bien que cela n'ait pas été observé dans les études cliniques, l'aficamten peut augmenter le risque d'insuffisance cardiaque en raison d'une dysfonction systolique, une affection dans laquelle le cœur ne peut pas pomper le sang avec suffisamment de force et qui peut mettre en jeu le pronostic vital.
- Il est très important d'effectuer ces examens d'échocardiographie, car votre médecin doit vérifier l'effet de MYQORZO sur votre cœur.
- Informez **immédiatement** votre médecin ou votre pharmacien en cas d'apparition ou d'aggravation de battements cardiaques irréguliers (arythmie), d'essoufflement, de douleur thoracique, de fatigue, de gonflement des jambes ou d'infection grave.
- Ne pas commencer, arrêter ou changer de médicament sans consulter votre prescripteur d'aficamten.

Veillez remplir cette section ou demander à votre prescripteur d'aficamten de la remplir.

Nom du/de la patient(e) : _____

Nom du prescripteur : _____

Numéro de téléphone du cabinet : _____

Numéro de téléphone en dehors des heures ouvrables : _____

Nom de l'hôpital (le cas échéant) : _____

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez à [ajouter ici le numéro local/l'adresse postale/l'adresse électronique, etc. pour la déclaration].

B. NOTICE

Notice : Information du patient

MYQORZO 5 mg, comprimés pelliculés
MYQORZO 10 mg, comprimés pelliculés
MYQORZO 15 mg, comprimés pelliculés
MYQORZO 20 mg, comprimés pelliculés
aficamten

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Vous recevrez une **carte patient**. Lisez-la attentivement et respectez les instructions qui y figurent.
- Montrez toujours la carte patient au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier(ère) lorsque vous les consultez ou si vous vous rendez à l'hôpital.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que MYQORZO et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre MYQORZO ?
3. Comment prendre MYQORZO ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver MYQORZO ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que MYQORZO et dans quels cas est-il utilisé ?

MYQORZO contient la substance active aficamten. L'aficamten est un inhibiteur réversible de la myosine cardiaque, ce qui signifie qu'il modifie l'action de la protéine musculaire myosine dans les cellules du muscle cardiaque.

MYQORZO est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de maladie cardiaque appelée cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo). Il est utilisé chez les adultes qui présentent des symptômes de la maladie (CMHo de classe II ou de classe III). La « classe » reflète la gravité de la maladie : « classe II » implique une légère limitation de l'activité physique et « classe III » implique une limitation marquée de l'activité physique.

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une affection dans laquelle les parois de la cavité cardiaque gauche (ventricule) se contractent plus fortement et deviennent plus épaisses que la normale. Au fur et à mesure que les parois s'épaississent, elles peuvent bloquer (obstruer) le flux sanguin sortant du cœur et peuvent également rendre le muscle cardiaque rigide. Cette obstruction rend plus difficile l'entrée et la sortie du sang dans le cœur, ce qui réduit sa capacité à pomper le sang vers le reste de l'organisme. Cette affection est connue sous le nom de cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo). Les symptômes de la CMHo comprennent une douleur thoracique et un essoufflement (en particulier lors d'une activité physique), de la fatigue, des rythmes cardiaques anormaux, des étourdissements, une sensation d'être sur le point de s'évanouir, un évanouissement (syncope) et un gonflement des chevilles, des pieds, des jambes, de l'abdomen et/ou des veines du cou.

La substance active contenue dans MYQORZO, l'aficamten, se lie à la protéine myosine dans le muscle cardiaque. Cette liaison réduit la contraction excessive du cœur, ce qui aide le cœur à pomper le sang plus facilement, réduit l'obstruction du flux sanguin et peut améliorer les symptômes de la CMHo.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre MYQORZO

Ne prenez jamais MYQORZO :

- si vous êtes allergique à l'aficamten ou à l'autre composant contenu dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous prenez les médicaments suivants :
 - plus d'1 dose de fluconazole (un médicament couramment utilisé pour traiter les infections fongiques).
 - adagrasib (un médicament utilisé pour le traitement de certains cancers).
 - rifampicine (un antibiotique utilisé pour traiter les infections comme la tuberculose).
 - millepertuis (un complément alimentaire à base de plantes contre la dépression).

Demandez à votre médecin si le médicament que vous prenez vous empêche de prendre de l'aficamten. Voir rubrique « Autres médicaments et MYQORZO ».

Ne prenez pas MYQORZO si l'un des cas ci-dessus vous concerne. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre MYQORZO.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre MYQORZO.

Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez l'un de ces symptômes (nouveaux ou s'aggravant) pendant votre traitement par MYQORZO :

- battements cardiaques irréguliers (arythmie),
- essoufflement (dyspnée),
- douleur thoracique,
- fatigue, ou
- gonflement des jambes.

Il pourrait s'agir de signes et de symptômes de dysfonction systolique, une affection dans laquelle le cœur ne peut pas pomper avec suffisamment de force, ce qui peut engager le pronostic vital et entraîner une insuffisance cardiaque (voir rubrique 4).

Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous développez une infection grave ou une irrégularité du rythme cardiaque (arythmie) nouvelle ou aggravée, car cela pourrait augmenter votre risque de développer une dysfonction systolique et une insuffisance cardiaque. Votre médecin devra peut-être réaliser des examens supplémentaires pour évaluer le fonctionnement de votre cœur.

Analyses de routine

Votre médecin évaluera le fonctionnement de votre cœur à l'aide d'une échocardiographie (un examen qui utilise des ultrasons pour prendre des images de votre cœur) pour vérifier votre fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG ; la quantité de sang pompée hors du cœur par la cavité inférieure gauche en un battement). Cet examen sera effectué avant votre première dose, puis régulièrement pendant le traitement par MYQORZO. Il est très important d'effectuer ces examens d'échocardiographie, car votre médecin doit vérifier l'effet de MYQORZO sur votre cœur. Votre dose de traitement devra peut-être être ajustée pour améliorer votre réponse ou réduire les effets secondaires.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) car l'efficacité et la sécurité d'emploi de MYQORZO n'ont pas été étudiées dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et MYQORZO

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, certains autres médicaments peuvent affecter le mode d'action de MYQORZO. Certains médicaments peuvent augmenter la quantité de MYQORZO dans votre organisme et vous rendre plus susceptible de présenter des effets indésirables qui peuvent être graves. D'autres médicaments peuvent réduire la quantité de MYQORZO dans votre organisme et peuvent réduire ses effets bénéfiques.

Ne prenez pas MYQORZO si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- plus d'1 dose de fluconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques)
- adagrasib (un médicament utilisé pour traiter certains types de cancer)
- rifampicine (un antibiotique utilisé pour traiter les infections comme la tuberculose)
- millepertuis (un complément alimentaire à base de plantes contre la dépression).

Avant de prendre MYQORZO, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou avez modifié la dose de l'un des médicaments suivants :

- Certains médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, par exemple le voriconazole,
- Médicaments utilisés pour traiter certains troubles anxieux, par exemple la fluvoxamine, la fluoxétine,
- Certains médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, par exemple le sulfaphénazole,
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme l'apalutamide, l'enzalutamide, le mitotane
- Certains médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives, par exemple la carbamazépine, la phénytoïne,

Si vous prenez ou avez pris l'un de ces médicaments, ou si vous avez modifié la dose, votre médecin devra vous surveiller étroitement, modifier votre dose de MYQORZO ou envisager d'autres traitements.

Si vous ne savez pas si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessus, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre MYQORZO.

Avant d'arrêter ou de modifier la dose d'un médicament ou de commencer un nouveau médicament, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez aucun des médicaments ci-dessus occasionnellement ou de temps en temps (pas selon un calendrier régulier) car cela pourrait modifier la quantité de MYQORZO dans votre organisme.

Grossesse

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de MYQORZO chez la femme enceinte. On ne sait pas si MYQORZO pourrait nuire à votre enfant à naître. Vous ne devez pas utiliser ce médicament pendant la grossesse, sauf si votre médecin évalue votre état et vous le prescrit. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, informez-en immédiatement votre médecin. Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels liés à la prise de MYQORZO pendant la grossesse et décidera si le traitement doit être commencé ou poursuivi. Si vous êtes traitée par MYQORZO pendant la grossesse, votre médecin surveillera attentivement votre fonction cardiaque et celle de votre bébé en faisant des échocardiographies. En cas de modification de votre fonction cardiaque ou de celle de votre bébé, votre médecin pourrait ajuster votre dose ou arrêter le traitement.

Allaitement

Si vous prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. En effet, on ignore si le médicament passe dans le lait maternel humain ou quels pourraient être les effets sur le bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

MYQORZO peut avoir un faible effet sur votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous avez des étourdissements pendant que vous prenez ce médicament, ne conduisez pas de véhicule, ne faites pas de vélo et n'utilisez pas d'outils ou de machines. (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

MYQORZO contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire, qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre MYQORZO

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Le traitement par MYQORZO doit être débuté sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de cardiomyopathie.

Votre médecin vous prescrira une dose quotidienne unique de 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg. La dose unique maximale est de 20 mg une fois par jour.

La dose initiale recommandée est d'un comprimé pelliculé de 5 mg pris par voie orale une fois par jour. Après le début du traitement, votre médecin augmentera votre dose de 5 mg toutes les 2 à 8 semaines jusqu'à atteindre une dose quotidienne régulière (d'entretien) ou la dose quotidienne maximale.

Votre médecin vous indiquera la dose de MYQORZO à prendre.

Échocardiographies

Pendant que vous prenez MYQORZO, votre médecin surveillera le fonctionnement de votre cœur à l'aide d'échocardiographies et pourra ajuster votre dose en fonction des résultats de celles-ci (augmenter ou diminuer votre dose ou arrêter temporairement le traitement).

Votre première échocardiographie sera réalisée avant le début du traitement, puis à nouveau lors des visites de suivi toutes les 2 à 8 semaines pour évaluer comment vous répondez à MYQORZO. Si votre médecin modifie votre dose de MYQORZO à tout moment, une échocardiographie sera réalisée dans les 8 semaines qui suivent pour s'assurer que vous recevez la dose correcte (voir rubrique 2, Analyses de routine). Lorsque vous aurez atteint une dose quotidienne régulière (entretien), des échocardiographies seront effectuées tous les 3 mois ou tous les 6 mois.

Prise de ce médicament

Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau chaque jour. Ne pas fractionner, écraser ou mâcher le comprimé. Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans nourriture.

Si vous avez pris plus de MYQORZO que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Si possible, emportez la boîte de médicament et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre MYQORZO

Si vous oubliez de prendre MYQORZO à l'heure habituelle, prenez votre dose dès que vous vous en souvenez le même jour et prenez votre dose suivante le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre MYQORZO

N'arrêtez pas de prendre MYQORZO à moins que votre médecin ne vous le demande. Si vous arrêtez de prendre MYQORZO, vos symptômes de CMH peuvent réapparaître. Si vous souhaitez arrêter de prendre MYQORZO, informez votre médecin pour discuter de la meilleure façon de le faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez l'un de ces symptômes pendant le traitement par MYQORZO :

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- étourdissements,
- apparition ou aggravation d'un essoufflement, douleur thoracique, fatigue ou gonflement des jambes. Il pourrait s'agir de signes et de symptômes de dysfonction systolique (une affection dans laquelle le cœur ne peut pas pomper le sang avec suffisamment de force), ce qui peut entraîner une insuffisance cardiaque et engager le pronostic vital.
- ressentir des battements cardiaques,
- augmentation de la tension artérielle.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en l'Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver MYQORZO

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient MYQORZO

- La substance active est l'aficamten. Chaque comprimé pelliculé (comprimé) contient 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg d'aficamten.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : Cellulose microcristalline (E 460), mannitol (E 421), croscarmellose sodique (E 468), hydroxypropylcellulose (E 463), laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium (E 470b). Voir rubrique 2 « MYQORZO contient du sodium ».
 - Pelliculage du comprimé : Copolymère greffé de macrogol poly(alcool vinylique) (E 1209), talc (E 553b), dioxyde de titane (E 171), glycérol mono et dicaprylocaprate (E 471), poly(alcool vinylique) (E 1203), laque d'aluminium au carmin d'indigo (E 132), carmine (E 120).

Comment se présente MYQORZO et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de MYQORZO 5 mg sont des comprimés ronds violets portant la mention « 5 » sur une face et la mention « CK » sur l'autre face. Taille du comprimé : diamètre d'environ 4,84 mm.
- Les comprimés pelliculés de MYQORZO 10 mg sont des comprimés triangulaires violets portant la mention « 10 » sur une face et « CK » sur l'autre face. Taille du comprimé : environ 6,73 mm x 6,99 mm.
- Les comprimés pelliculés de MYQORZO 15 mg sont des comprimés en forme de pentagone violets portant la mention « 15 » sur une face et « CK » sur l'autre face. Taille du comprimé : environ 7,33 mm x 7,37 mm.
- Les comprimés pelliculés de MYQORZO 20 mg sont des comprimés ovales violets portant la mention « 20 » sur une face et « CK » sur l'autre face. Taille du comprimé : environ 5,46 mm x 10,29 mm.

Les comprimés sont fournis dans des plaquettes thermosoudées en aluminium contenant 14 comprimés pelliculés.

Chaque boîte contient 14, 28 ou 98 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.