

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MYQORZO 5 mg compresse rivestite con film
MYQORZO 10 mg compresse rivestite con film
MYQORZO 15 mg compresse rivestite con film
MYQORZO 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MYQORZO 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di aficamten.

MYQORZO 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di aficamten.

MYQORZO 15 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di aficamten.

MYQORZO 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di aficamten.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

MYQORZO 5 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore viola, rotonda con impresso "5" su un lato e "CK" sull'altro. Dimensioni della compressa di circa 4,84 mm di diametro.

MYQORZO 10 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore viola, triangolare con impresso "10" su un lato e "CK" sull'altro. Dimensioni della compressa di circa 6,73 mm x 6,99 mm.

MYQORZO 15 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore viola, pentagonale con impresso "15" su un lato e "CK" sull'altro. Dimensioni della compressa di circa 7,33 mm x 7,37 mm.

MYQORZO 20 mg compresse rivestite con film

Compressa di colore viola, ovale con impresso “20” su un lato e “CK” sull’altro. Dimensioni della compressa di circa 5,46 mm x 10,29 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MYQORZO è indicato per il trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (CMIO) sintomatica (classe II-III della *New York Heart Association* [NYHA]) in pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dei pazienti con cardiomiopatia.

Prima dell’inizio del trattamento, la frazione di eiezione ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS)) deve essere valutata mediante ecocardiografia (vedere paragrafo 4.4). L’avvio o l’aumento graduale della dose di MYQORZO in pazienti con FEVS <55% non è raccomandato. Durante l’aumento graduale della dose devono essere eseguite valutazioni regolari della FEVS e del gradiente del tratto di efflusso ventricolare sinistro (left ventricular outflow tract gradient, LVOT-G) da manovra di Valsalva per raggiungere un obiettivo appropriato di LVOT-G Valsalva, mantenendo al contempo una FEVS $\geq 50\%$.

Posologia

L’intervallo di dose è compreso tra 5 mg e 20 mg (5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg). La dose iniziale raccomandata è di 5 mg per via orale una volta al giorno. Per i pazienti con LVOT-G ≥ 100 mmHg deve essere presa in considerazione una dose iniziale di 10 mg. La dose deve essere aumentata di 5 mg da 2 a 8 settimane fino a raggiungere una dose di mantenimento o la dose massima di 20 mg. La dose di mantenimento è personalizzata in base alla FEVS e LVOT-G del paziente. Le raccomandazioni per la somministrazione in base ai criteri FEVS e LVOT-G sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1: Aggiustamento della dose di aficanten

FEVS	LVOT-G Valsalva	Aggiustamento della dose
$\geq 55\%$	≥ 30 mmHg	Aumentare la dose di 5 mg (fino alla dose massima di 20 mg una volta al giorno)
$\geq 55\%$	<30 mmHg	Mantenere la dose
<55% e $\geq 50\%$	Qualsiasi	Mantenere la dose
<50% e $\geq 40\%$	Qualsiasi	Ridurre la dose di 5 mg ¹ Interrompere il trattamento per 7 giorni per la dose da 5 mg
<40%	Qualsiasi	Interrompere il trattamento per almeno 7 giorni.

¹ Diminuzione della dose come segue: da 20 mg a 15 mg; da 15 mg a 10 mg; da 10 mg a 5 mg

Una valutazione ecocardiografica deve essere eseguita 2 - 8 settimane dopo l'inizio del trattamento, in seguito a qualsiasi aggiustamento della dose o interruzione del trattamento. Dopo un'interruzione del trattamento con FEVS <40%, il trattamento deve essere ripreso con una dose ridotta di 5 mg quando FEVS $\geq$ 55%. Se la dose è 5 mg e la FEVS è <50%, il trattamento deve essere interrotto per 7 giorni e può essere ripreso a 5 mg quando la FEVS è $\geq$ 55% (vedere Tabella 1).

Una volta stabilita la dose di mantenimento, FEVS e LVOT-G Valsalva devono essere valutati ogni 6 mesi oppure ogni 3 mesi in pazienti con FEVS da $\geq$ 50% a <55%. Considerare il monitoraggio della FEVS e l'aggiustamento della dose secondo la Tabella 1, secondo necessità, in pazienti con malattia intercorrente (per es., infezione grave o COVID-19), nuova aritmia (per es., fibrillazione atriale nuova o non controllata o altra tachiaritmia non controllata) o qualsiasi altra patologia che possa compromettere la funzione sistolica. Gli aumenti della dose non sono raccomandati fino a quando la malattia intercorrente o la nuova aritmia non si siano risolte o stabilizzate.

L'interruzione di aficamten può causare la recidiva dei sintomi della CMI. La riduzione graduale della dose può attenuare il tasso di recidiva dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Modifica della dose con medicinali concomitanti

L'uso concomitante di inibitori moderati del CYP2C9 che sono anche inibitori da moderati a forti del CYP2D6 o del CYP3A per es., più di una dose singola di fluconazolo o di induttori forti per es., rifampicina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di aficamten con forti inibitori del CYP2C9 deve essere evitato. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, la dose di aficamten deve essere ridotta a 5 mg e la frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) e il gradiente del tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOT-G) valutati ogni 4-8 settimane fino al raggiungimento di una nuova dose di mantenimento di aficamten in presenza dell'inibitore (vedere paragrafo 4.5).

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg una volta al giorno in pazienti in terapia stabile con un debole inibitore del CYP2C9 che è anche un inibitore da moderato a forte del CYP2D6 o del CYP3A (per es., voriconazolo, fluvoxamina). La dose di mantenimento di aficamten non deve superare i 15 mg.

Per i pazienti che iniziano un inibitore debole del CYP2C9 che è anche un inibitore da moderato a forte del CYP2D6 o del CYP3A, la dose di MYQORZO deve essere ridotta a 5 mg se stanno attualmente ricevendo 15 mg o 20 mg. L'uso concomitante deve essere evitato se i pazienti stanno attualmente ricevendo MYQORZO 5 mg o 10 mg. La dose di mantenimento di aficamten non deve superare i 15 mg. FEVS e LVOT-G devono essere valutati ogni 4-8 settimane fino al raggiungimento di una nuova dose di mantenimento di aficamten in presenza dell'inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Per i pazienti che intendono interrompere un induttore da moderato a forte del CYP2C9 o del CYP3A (per es., carbamazepina), la dose deve essere ridotta (da 20 mg a 10 mg; da 15 mg a 5 mg; da 10 mg a 5 mg) secondo la Tabella 2 (vedere anche paragrafo 4.5). Per i pazienti che stanno attualmente ricevendo 5 mg, mantenere la dose di 5 mg. FEVS e LVOT-G devono essere valutati dopo l'interruzione dell'induttore. La valutazione di FEVS e LVOT-G e la titolazione della dose in base alla Tabella 1 è raccomandata.

Tabella 2: Modifica della dose di aficamten con medicinali concomitanti

Medicinale concomitante	Avvio di aficamten durante il trattamento stabile con il medicinale	Avvio del medicinale durante il trattamento stabile con aficamten	Interruzione del medicinale durante il trattamento stabile con aficamten
Inibitori			
Qualsiasi inibitore forte del CYP2C9 (per es., sulfafenazolo)	Evitare la somministrazione concomitante. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, ridurre la dose di aficamten a 5 mg e valutare FEVS e LVOT-G ogni 4-8 settimane fino al raggiungimento di una		

	nuova dose di mantenimento di aficamten in presenza dell'inibitore (vedere paragrafo 4.5).		
Qualsiasi inibitore moderato del CYP2C9, e inibitore da moderato a forte del CYP2D6 e del CYP3A (per es., fluconazolo, adagrasib)	La somministrazione concomitante di fluconazolo per più di una dose singola è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di adagrasib è controindicata (vedere paragrafo 4.3).		
Qualsiasi inibitore debole del CYP2C9 e da moderato a forte di CYP2D6 o CYP3A (per es., fluvoxamina, voriconazolo)	Iniziare aficamten alla dose iniziale raccomandata di 5 mg una volta al giorno.	Ridurre la dose di aficamten da 20 mg a 5 mg, da 15 mg a 5 mg. Evitare se si assumono 10 mg o 5 mg di aficamten (vedere paragrafo 4.5).	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
	La dose di mantenimento di aficamten non deve superare i 15 mg. FEVS e LVOT-G devono essere valutati ogni 4-8 settimane fino al raggiungimento di una nuova dose di mantenimento di aficamten in presenza dell'inibitore (vedere paragrafo 4.5).		
	Valutare FEVS e LVOT-G e titolare/monitorare la dose in base alla Tabella 1.		
Induttori			
Induttore moderato del CYP2C9 e forte del CYP3A (per es., rifampicina)	L'uso concomitante di rifampicina è controindicato (vedere paragrafo 4.3).		
Qualsiasi induttore da moderato a forte di CYP2C9 o CYP3A (per es., carbamazepina)	Iniziare aficamten alla dose iniziale raccomandata di 5 mg una volta al giorno.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.	Ridurre la dose di aficamten da 20 mg a 10 mg, da 15 mg a 5 mg, da 10 mg a 5 mg. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti che attualmente ricevono 5 mg di aficamten (vedere paragrafo 4.5).
			Valutare FEVS e LVOT-G e titolare/monitorare la dose in base alla Tabella 1.

Dosi saltate

Se una dose viene saltata, deve essere assunta il prima possibile lo stesso giorno. La successiva dose programmata deve essere assunta all'orario abituale il giorno successivo. Non devono essere assunte due dosi lo stesso giorno.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose rispetto alla dose standard raccomandata e allo schema di titolazione per i pazienti con compromissione renale da lieve (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] da 60 a 89 mL/min) a moderata (eGFR da 30 a 59 mL/min). Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose per i pazienti con compromissione renale grave (eGFR <30 mL/min) poiché aficamten non è stato studiato in pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose rispetto alla dose standard raccomandata e allo schema di titolazione per i pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh) o moderata (classe B di Child-Pugh). Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose per i pazienti con compromissione epatica grave (classe C di Child-Pugh) poiché aficamten non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di aficamten nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Il trattamento deve essere assunto una volta al giorno con o senza cibo. La compressa deve essere ingerita intera con acqua e non deve essere divisa, frantumata o masticata, in quanto questi metodi non sono stati studiati.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Uso concomitante di inibitori moderati del CYP2C9 che sono anche inibitori da moderati a forti del CYP2D6 o del CYP3A: per es., adagrasib e più di una dose singola di fluconazolo (vedere paragrafo 4.5).
- Induttori forti del CYP3A4 che sono anche induttori moderati del CYP2C9: rifampicina e iperico (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disfunzione sistolica definita come FEVS <50%

Aficamten riduce la contrattilità cardiaca e la FEVS. L'insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica può verificarsi in pazienti che ricevono inibitori della miosina cardiaca (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che manifestano una grave malattia intercorrente (per es., infezione grave) o aritmia (per es., fibrillazione atriale nuova o non controllata) possono essere a maggior rischio di sviluppare disfunzione sistolica e insufficienza cardiaca. Deve essere preso in considerazione un monitoraggio aggiuntivo per la riduzione della FEVS asintomatica con malattie intercorrenti e aritmie (vedere paragrafo 4.2).

Lo stato clinico del paziente e la FEVS devono essere valutati prima del trattamento e regolarmente durante il trattamento e la dose deve essere regolata di conseguenza. Aritmia, dispnea, dolore toracico, affaticamento, edema alle gambe o aumenti del frammento N-terminale del pro peptide natriuretico di tipo B (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) di nuova insorgenza o in peggioramento possono essere segni e sintomi di insufficienza cardiaca e devono suggerire una valutazione della funzione cardiaca.

Insufficienza cardiaca o perdita di risposta ad aficamten a causa di interazioni

Aficamten viene metabolizzato dagli enzimi CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A. Iniziare una terapia con alcuni medicinali che inibiscono molteplici vie enzimatiche P450 responsabili dell'eliminazione di aficamten (per es., fluconazolo, voriconazolo, fluvoxamina) e inibitori forti del CYP2C9 può determinare un aumento delle concentrazioni ematiche di aficamten e aumentare il rischio di insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

L'interruzione degli induttori da moderati a forti del CYP3A e degli induttori da moderati a forti del CYP2C9 può portare a un aumento delle concentrazioni ematiche di aficamten e aumentare il rischio di insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica. Al contrario, l'avvio di alcuni medicinali che inducono P450s (per es., rifampicina, induttori da moderati a forti del CYP3A o del CYP2C9) può portare a una riduzione delle concentrazioni ematiche di aficamten e ad una potenziale perdita di efficacia (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

I pazienti devono essere informati della possibilità di interazioni farmacologiche e devono segnalare all'operatore sanitario tutti i medicinali concomitanti prima e durante il trattamento con MYQORZO.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di aficamten in donne in gravidanza non esistono e gli studi sugli animali non sono sufficienti a fornire informazioni sul rischio materno o embrio-fetale negli esseri umani. Il danno fetale non può essere escluso (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Recidiva dei sintomi di HCM a seguito dell'interruzione

L'interruzione di aficamten può causare la recidiva dei sintomi di HCM. In SEQUOIA-HCM, sono stati segnalati eventi avversi cardiovascolari più comunemente nel gruppo di aficamten rispetto al gruppo del placebo con un'insorgenza durante il periodo di washout [n=23 (16,2%) rispetto a n=9 (6,5%)], 3 hanno manifestato eventi gravi di peggioramento dell'HCM quando aficamten è stato interrotto. Si raccomanda un attento monitoraggio durante l'interruzione. La riduzione graduale della dose può attenuare il tasso di recidiva dei sintomi a seguito dell'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Eccipiente con effetti noti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Se viene avviato un trattamento con effetto inotropo negativo, come bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici o disopiramide, o se la dose di un medicinale con effetto inotropo negativo viene aumentata in un paziente che riceve aficamten, deve essere fornita una stretta supervisione medica e il monitoraggio della FEVS fino al raggiungimento di dosi stabili e della risposta clinica (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni farmacocinetiche

Effetto di altri medicinali su aficamten

Aficamten viene metabolizzato principalmente dal CYP2C9 e, in misura minore dal CYP2D6 e dal CYP3A, con un coinvolgimento minimo del CYP2C19. La somministrazione concomitante di alcuni medicinali che inibiscono molteplici vie enzimatiche P450 responsabili dell'eliminazione di aficamten, forti inibitori del CYP2C9 e induttori da moderati a forti del CYP2C9 o del CYP3A può influire sull'esposizione di aficamten (vedere Tabella 3).

Uso concomitante controindicato

La somministrazione concomitante di aficamten con più di una dose singola di fluconazolo e adagrasib è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Il fluconazolo (400 mg una volta al giorno), che è un moderato inibitore del CYP2C9, un forte inibitore del CYP2C19 e un moderato inibitore del CYP3A, ha aumentato l'AUC di aficamten del 278%. Si prevede che adagrasib, moderato inibitore del CYP2C9, forte inibitore del CYP3A4 e moderato inibitore del CYP2D6, provochi un aumento delle esposizioni di aficamten paragonabile o superiore a quello del fluconazolo.

La somministrazione concomitante di aficamten con medicinali che sono forti induttori del CYP3A e sono anche moderati induttori del CYP2C9 come rifampicina o iperico (*Hypericum perforatum*, *Erba di San Giovanni*) può determinare una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aficamten con conseguente perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Si raccomanda di evitare forti inibitori del CYP2C9 (ad es. sulfafenazolo) (vedere paragrafo 4.2).

Altre interazioni

Le interazioni di aficamten e potenziali medicinali somministrati in concomitanza sono elencate nella Tabella 3 di seguito (l'aumento è indicato con "↑", la diminuzione con "↓"). Queste interazioni si basano su studi di interazione farmacologica o su interazioni previste tramite modelli farmacocinetici fisiologici, in funzione dell'entità attesa dell'interazione.

Tabella 3: Interazioni tra aficamten e altri medicinali

Medicinale suddivisi per meccanismo	Effetti sui livelli di aficamten Variazione percentuale media di AUC	Raccomandazione relativa alla somministrazione concomitante con aficamten
Forte inibitore del CYP3A4 itraconazolo 200 mg una volta al giorno	26% ↑	Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante e non richiede un aggiustamento della dose di aficamten..
Forte inibitore del CYP2D6 paroxetina 40 mg una volta al giorno	27% ↑	Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante e non richiede un aggiustamento della dose di aficamten.
Forte inibitore del CYP2D6 e del CYP2C19 fluoxetina 40 mg una volta al giorno	31% ↑	Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante e non richiede un aggiustamento della dose di aficamten.

Forte inibitore del CYP2C9 sulfafenazolo	Interazione non studiata Si prevede che la somministrazione concomitante di un forte inibitore del CYP2C9 aumenti l'esposizione ad aficamten.	La somministrazione concomitante deve essere evitata. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, ridurre la dose di aficamten a 5 mg e valutare FEVS e LVOT-G ogni 4-8 settimane fino al raggiungimento di una nuova dose di mantenimento di aficamten in presenza dell'inibitore. (paragrafo 4.2, Tabella 1) Si prevede che l'emivita di aficamten aumenti (~7-10 giorni) in combinazione con un forte inibitore del CYP2C9. Un nuovo stato stazionario di aficamten verrebbe quindi raggiunto 5-7 settimane dopo l'inizio dell'inibitore.
Inibitori moderati del CYP2C9 che sono anche inibitori da moderati a forti del CYP2D6 o del CYP3A fluconazolo 400 mg una volta al giorno ad es. adagrasib	278% ↑ L'interazione con adagrasib non è stata studiata, ma si prevede un aumento dell'esposizione ad aficamten simile a quello prodotto dal fluconazolo.	La somministrazione concomitante è controindicata per adagrasib e più di una singola dose di fluconazolo (paragrafo 4.3). Per la somministrazione concomitante di fluconazolo in dose singola da 150 mg non è necessario alcun aggiustamento della dose di aficamten. Per l'uso una volta alla settimana, valutare FEVS e LVOT-G ogni 4-8 settimane fino al raggiungimento di una nuova dose di mantenimento di aficamten in presenza di fluconazolo.
Inibitori deboli del CYP2C9 che sono anche inibitori da moderati a forti del CYP2D6 o del CYP3A fluvoxamina voriconazolo	Interazioni non studiate. Si prevede che la somministrazione concomitante di fluvoxamina e voriconazolo aumenti l'esposizione ad aficamten.	Attenzione, aggiustare la dose di aficamten (paragrafo 4.2). Valutare FEVS e LVOT-G ogni 4-8 settimane fino al raggiungimento di una nuova dose di mantenimento di aficamten in presenza dell'inibitore (paragrafo 4.2, Tabella 1). Si prevede un aumento dell'emivita di aficamten (~1 settimana). Un nuovo stato stazionario di aficamten verrebbe quindi raggiunto entro 4-6 settimane dopo l'inizio dell'inibitore.

Inibitori deboli del CYP2C9 che sono anche inibitori da deboli a moderati del CYP2D6 o del CYP3A amiodarone	L'amiodarone è stato somministrato in concomitanza negli studi clinici. L'esposizione ad aficamten può aumentare.	L'amiodarone è stato co-somministrato a negli studi clinici. La maggior parte dei pazienti aveva una dose di mantenimento di aficamten da 5 e 10 mg. Si raccomanda la valutazione di FEVS e LVOT-G ogni 4-8 settimane quando si inizia o si interrompe l'uso concomitante di amiodarone. L'amiodarone ha una lunga emivita, pertanto le interazioni possono persistere per mesi dopo la fine del trattamento con amiodarone.
Forti induttori del CYP3A4 che sono anche induttori moderati del CYP2C9 rifampicina iperico	Interazioni non studiate. Si prevede che la somministrazione concomitante di rifampicina e altri forti induttori del CYP3A che sono anche induttori moderati del CYP2C9 riduca l'esposizione ad aficamten con conseguente perdita dell'effetto terapeutico.	Controindicati (paragrafo 4.3)
Induttori da moderati a forti del CYP3A4 e del CYP2C9 carbamazepina 300 mg due volte al giorno ad es. rifabutina, efavirenz	51% ↓ Interazioni non studiate ma previsti effetti simili.	Questa diminuzione dell'esposizione ad aficamten può comportare un minore effetto terapeutico. La dose di mantenimento di aficamten può essere aumentata fino a una dose massima di 20 mg una volta al giorno.

Effetto di aficamten su altri medicinali

La co-somministrazione di aficamten non dovrebbe causare interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative con substrati sensibili agli enzimi del CYP o trasportatori di farmaci.

Aficamten ha aumentato l'esposizione totale a dabigatran del 26% e pertanto non è un inibitore della P-glicoproteina clinicamente significativo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di aficamten in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Prima dell'uso e durante la gravidanza è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e MYQORZO non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con aficamten.

In base al meccanismo d'azione di aficamten, un effetto inotropo negativo sul cuore fetale non può essere escluso. Se una donna è trattata con aficamten durante la gravidanza, si raccomanda un'ecocardiografia fetale regolare (per es., ogni 2 settimane). La riduzione della dose o l'interruzione di aficamten devono essere prese in considerazione se si osserva un qualsiasi segno di disfunzione cardiaca fetale, considerando anche l'emivita materna di aficamten (circa 3,3 giorni, vedere paragrafo 5.2). Il monitoraggio della donna deve tenere conto degli adattamenti circolatori della gravidanza.

Allattamento

Non è noto se aficamten o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Le informazioni relative all'escrezione di aficamten o i suoi metaboliti nel latte di animali sono insufficienti e il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con MYQORZO tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità umana relativi ad aficamten. Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Aficamten altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante il trattamento con aficamten possono verificarsi capogiri. I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o di non usare macchinari se manifestano capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente con aficamten sono capogiri (4,2%), disfunzione sistolica definita come FEVS <50% (3,5%), palpitazioni (7%) e ipertensione (7,7%).

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse si basa sulla frequenza di eventi avversi per qualsiasi causa di 142 pazienti esposti ad aficamten nello studio SEQUOIA-HCM (vedere paragrafo 5.1) con una durata mediana del trattamento di 24,1 settimane (intervallo da 3,9 a 29,4 settimane).

Le reazioni avverse incluse nella Tabella 4 sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza e gravità. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione avversa è definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$).

Tabella 4: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Comune
Patologie cardiache	Disfunzione sistolica ¹	Comune
	Palpitazioni	Comune
Patologie vascolari	Iperensione	Comune

¹ Definita come FEVS <50% con o senza sintomi.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Disfunzione sistolica

Nello studio SEQUOIA-HCM, durante il periodo di trattamento di 24 settimane, il 3,5% dei pazienti nel gruppo con aficamten ha manifestato una riduzione reversibile della FEVS correlata alla dose a <50% (mediana 47%; intervallo da 34% a 49%). Un paziente nel gruppo trattato con aficamten ha manifestato una FEVS asintomatica <40%. Le riduzioni della FEVS a <50% non hanno richiesto l'interruzione del trattamento e non sono state associate a insufficienza cardiaca clinica (vedere paragrafo 4.4).

Effetti sulla pressione arteriosa

Nello studio SEQUOIA-HCM, gli eventi avversi di ipertensione sono stati segnalati più comunemente nel gruppo con aficamten rispetto al gruppo con placebo (7,7% rispetto a 2,1%). Gli aumenti medi della pressione arteriosa associati al trattamento con aficamten sono stati 2,3 mmHg per la pressione arteriosa sistolica e 3,1 mmHg per la pressione arteriosa diastolica. La maggior parte delle segnalazioni di ipertensione riguardava pazienti con anamnesi di ipertensione e tutte le segnalazioni erano non serie e di gravità lieve o moderata. Si ritiene che gli aumenti della pressione arteriosa associati ad aficamten siano una conseguenza del sollievo dall'ostruzione LVOT con un miglioramento della gittata cardiaca.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose singola più alta di aficamten 75 mg è stata somministrata a 1 partecipante sano e ha determinato una FEVS del 35% a 1,5 ore post-dose asintomatica, con un recupero della FEVS del 52% a 4 ore post-dose. Il trattamento del sovradosaggio consiste nell'interruzione di aficamten e delle misure di supporto medico per mantenere la stabilità emodinamica, compreso un attento monitoraggio dei segni vitali e della FEVS e la gestione dello stato clinico del paziente. Il sovradosaggio negli esseri umani può essere potenzialmente letale e portare ad asistolia refrattaria a qualsiasi trattamento medico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia cardiaca, altre preparazioni cardiache, codice ATC: non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Aficamten è un inibitore allosterico reversibile della miosina cardiaca che si lega direttamente al dominio motorio della miosina cardiaca e ne impedisce la produzione di forza. I dati non clinici indicano che aficamten è selettivo per l'isoforma cardiaca della miosina rispetto alla miosina scheletrica rapida. Nello specifico, aficamten ha inibito l'ATPasi miofibrillare cardiaca bovina con una potenza circa 5 volte superiore rispetto all'ATPasi miofibrillare scheletrica rapida di coniglio. È stato progettato per ridurre l'ipercontrattilità nel sarcomero cardiaco fondamentale per la fisiopatologia della CMI. La conseguente riduzione della contrattilità cardiaca riduce l'ostruzione della LVOT nei pazienti con CMI.

Effetti farmacodinamici

FEVS

Nello studio SEQUOIA-HCM, la FEVS media [deviazione standard (DS)] a riposo al basale era del 74,8% (5,5%) per i pazienti nel gruppo trattato con aficamten e del 74,8% (6,3%) nel gruppo trattato con placebo. Coerentemente con il meccanismo d'azione di aficamten, la variazione media dei minimi quadrati (LS) [errore standard (ES)] rispetto al basale nella FEVS era di -6,8% (0,6%) nel gruppo con aficamten e -2% (0,6%) nel gruppo con placebo alla fine del periodo di trattamento di 24 settimane. La FEVS media era simile tra i gruppi aficamten e placebo 4 settimane dopo la fine del trattamento.

Ostruzione LVOT

Nello studio SEQUOIA-HCM, la media (DS) a riposo e la LVOT-G Valsalva al basale erano di 54,8 (27) e 82,9 (32) mmHg per i pazienti nel gruppo trattato con aficamten e 55,3 (32,2) e 83,3 (32,7) mmHg nel gruppo trattato con placebo. Alla settimana 24, le variazioni della media LS (ES) rispetto al basale nel gruppo a riposo e nel gruppo LVOT-G Valsalva sono state -35,8 (2,1) mmHg e -48,1 (2,4) mmHg, rispettivamente, per il gruppo aficamten e 4,1 (2,1) mmHg e 2,2 (2,4) mmHg rispettivamente per il gruppo placebo. LVOT-G Valsalva era simile al basale per entrambi i bracci di trattamento 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Biomarcatori cardiaci

Nello studio SEQUOIA-HCM, la media geometrica di NT-proBNP e troponina I al basale era di 734,7 pg/mL e 17,1 ng/L per i pazienti nel gruppo trattato con aficamten e 709,8 pg/mL e 16,6 ng/L nel gruppo trattato con placebo. Alla settimana 24, la variazione proporzionale rispetto al basale di NT-proBNP e troponina I era rispettivamente di 0,19 e 0,58, per il gruppo trattato con aficamten e di 0,99 e 1,01, rispettivamente, per il gruppo trattato con placebo. NT-proBNP e troponina I erano simili al basale per entrambi i bracci di trattamento 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Elettrofisiologia cardiaca

I risultati di uno studio approfondito sul QT hanno dimostrato una mancanza di prolungamento del QTc nell'intervallo terapeutico di concentrazione di aficamten. A una dose singola di 50 mg (esposizione simile a quella di una dose giornaliera di 20 mg allo stato stazionario), i limiti superiori della variazione predetta corretta con placebo rispetto al basale nell'intervallo QT corretto con Fridericia ($\Delta\Delta QTcF$), con un intervallo di confidenza al 90% per aficamten, erano tutti <10 msec.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di aficamten è stata valutata nello studio SEQUOIA-HCM, uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 282 adulti (142 aficamten, 140 placebo) con CMIO sintomatico di classe II e III della NYHA, FEVS $\geq 60\%$ e valore di riposo e di picco di LVOT-G Valsalva ≥ 30 e ≥ 50 mmHg allo screening, rispettivamente.

Sono stati esclusi i pazienti con un disturbo infiltrativo o da accumulo noto che causa ipertrofia cardiaca come la sindrome di Noonan, la malattia di Fabry o l'amiloidosi.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere una dose iniziale di 5 mg di aficamten o placebo una volta al giorno per 24 settimane. I fattori di stratificazione includevano l'uso al basale di beta-bloccanti e l'ergometro per test da sforzo cardiopolmonare (*cardiopulmonary exercise testing*, CPET) (tapis roulant o cyclette). Al basale, i beta-bloccanti sono stati utilizzati dal 61,3% dei pazienti e i bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici sono stati utilizzati dal 28,7% dei partecipanti. Inoltre, il 12,8% dei pazienti assumeva disopiramide. Complessivamente, il 14,5% dei pazienti non stava assumendo alcun medicinale di base al basale.

Complessivamente, i dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano bilanciati tra i gruppi di trattamento. Lo studio ha arruolato pazienti con un'età media di 59,1 anni (intervallo 18-84 anni), 59% di sesso maschile, 79% di razza bianca, 19% asiatica e 1% di razza nera o afroamericana. L'indice di massa corporea medio era di 28,1 kg/m², la frequenza cardiaca media a riposo di 66 bpm e la pressione arteriosa media di 125/74 mmHg. Nello studio SEQUOIA-HCM vi erano 57 pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Nessun paziente era stato sottoposto a precedente terapia di riduzione del setto (*septal reduction therapy*, SRT). Al basale, il 76% dei pazienti randomizzati era di classe II della NYHA e il 24% era di classe III della NYHA. La FEVS mediana era del 75,6%, la LVOT-G media a riposo era di 55,1 mmHg, la LVOT-G Valsalva media era di 83,1 mmHg e il Questionario sulla cardiomiopatia di Kansas City – punteggio clinico riassuntivo (KCCQ-CSS) medio era di 74,7.

I pazienti sono stati avviati alla terapia con aficamten a una dose di 5 mg una volta al giorno. Le dosi sono state titolate individualmente alle settimane 2, 4 e 6 se LVOT-G Valsalva ≥ 30 mmHg e FEVS $\geq 55\%$ a intervalli di 5 mg fino a una dose massima di 20 mg una volta al giorno. Alla settimana 24 nel gruppo trattato con aficamten, il 46% dei pazienti riceveva una dose da 20 mg, il 35% una dose da 15 mg, il 15,3% una dose da 10 mg e il 3,6% una dose da 5 mg.

Endpoint primario – picco di consumo di ossigeno (pVO₂)

Nello studio SEQUOIA-HCM, l'endpoint primario della variazione dal basale di pVO₂ alla settimana 24 era statisticamente significativo e maggiore nel gruppo con aficamten rispetto al placebo, come mostrato nella Tabella 5.

Endpoint secondari

Gli effetti del trattamento con aficamten sullo stato di salute, sulla capacità funzionale e sull'ostruzione LVOT sono stati valutati in base alla variazione nel punteggio KCCQ-CSS, alla percentuale di pazienti con miglioramento di ≥ 1 classe nella classe funzionale NYHA, alla variazione rispetto al basale nel punteggio LVOT-G Valsalva, alla percentuale di pazienti con LVOT-G Valsalva ≤ 30 mmHg e alla durata dell'idoneità alla terapia di riduzione del setto (SRT). Alla settimana 24, i pazienti trattati con aficamten hanno mostrato un miglioramento maggiore rispetto al gruppo placebo in tutti i punti secondari (Tabella 5).

Tabella 5: Analisi degli endpoint dello studio SEQUOIA-HCM

Endpoint	Aficamten n = 142	Placebo n = 140
Variazione rispetto al basale di pVO ₂ mediante CPET		
Basale (mL/min/kg), media (DS)	18,4 (4,4)	18,6 (4,5)
Settimana 24		
Media LS (ES)	1,76 (0,25)	0,02 (0,25)
Differenza media LS rispetto al placebo (IC al 95%)	1,74 (1,04; 2,44)	
Valore p	<0,0001	
Variazione rispetto al basale del KCCQ-CSS ¹		
Basale, media (DS)	75,6 (18,4)	73,7 (17,6)
Settimana 12, n (%)	11,1 (0,9)	4 (0,9)
Differenza (IC al 95%)	7 (4,5; 9,5)	
Valore p	<0,0001	
Settimana 24, n (%)	11,6 (1)	4,3 (1)
Differenza (IC al 95%)	7,3 (4,6; 10,1)	
Valore p	<0,0001	
Percentuale di pazienti con miglioramento di ≥10 punti nel punteggio KCCQ-CSS ¹		
Settimana 12, n (%)	63 (44,4)	33 (23,6)
Differenza (IC al 95%)	20,8 (10; 31,6)	
Valore p	<0,001	
Settimana 24, n (%)	69 (48,6)	38 (27,1)
Differenza (IC al 95%)	21,5 (10,6; 32,5)	
Valore p	<0,001	
Percentuale di pazienti che sono rimasti idonei alla SRT ⁴		
Basale	n = 32	n = 29
Settimana 24, n (%)	4 (12,5)	14 (48,3)
Differenza (IC al 95%)	OR: 0,16 (0,03; 0,61) Differenza: -36,5 (-58,5; -14,5)	
Valore p	OR, p = 0,005 Differenza, p = 0,002	
Durata dell'idoneità alla SRT ¹		
Giorni trascorsi idonei alla SRT durante 24 settimane di trattamento, n (%)	35,3 (7,9)	113,4 (8,1)
Differenza (IC al 95%)	-78,1 (-99,8; -56,3)	
Valore p	<0,0001	
Variazione rispetto al basale del LVOT-G (mmHg) da manovra di Valsalva ¹		
Basale, media (DS)	83 (32)	83 (32,7)
Settimana 12, n (%)	-46 (2,4)	2,6 (2,4)
Differenza (IC al 95%)	-48 (-55; -42)	

Valore p	<0,0001	
Settimana 24, n (%)	-48 (2,4)	2,2 (2,4)
Differenza (IC al 95%)	-50 (-57; -44)	
Valore p	<0,0001	
Proporzione di pazienti con LVOT-G Valsalva <30 (mmHg)⁴		
Settimana 12, n (%)	74 (52,1)	8 (5,7)
Differenza (IC al 95%)	OR: 18 (7,8; 44,4) Differenza: 46,4 (37,3; 55,5)	
Valore p	<0,0001	
Settimana 24, n (%)	70 (49,3)	5 (3,6)
Differenza (IC al 95%)	OR: 25,5 (10,1; 88,2) Differenza: 45,7 (36,9; 54,5)	
Valore p	<0,0001	
Percentuale di pazienti con miglioramento ≥1 classe della NYHA⁴		
Settimana 12, n (%)	69 (48,6)	25 (17,9)
Differenza (IC al 95%)	OR: 4,6 (2,6; 8,4) Differenza: 30,8 (20,6; 41)	
Valore p	<0,0001	
Settimana 24, n (%)	83 (58,5)	34 (24,3)
Differenza (IC al 95%)	OR: 4,4 (2,6; 7,6) Differenza: 34,2 (23,4; 45)	
Valore p	<0,0001	

CPET: test da sforzo cardiopolmonare; KCCQ CSS: questionario sulla cardiomiopatia di Kansas City – punteggio clinico riassuntivo (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score*); NYHA: *New York Heart Association*; LVOT-G: gradiente del tratto di efflusso ventricolare sinistro; SRT: terapia di riduzione del setto.

¹ Le medie LS (ES) e la differenza media LS (IC al 95%) presentate per gli endpoint continui.

² La scala KCCQ CSS misura le limitazioni fisiche percepite dal paziente e i sintomi associati all'insufficienza cardiaca. Il punteggio KCCQ CSS varia da 0 a 100, con punteggi più alti che rappresentano uno stato di salute migliore.

³ NYHA include le classi da I a IV.

⁴ Il numero (percentuale) di soggetti rispondenti e la differenza di tasso (Diff) e l'OR comune (IC al 95% esatto dell'OR) sono presentati per gli endpoint binari.

Una serie di caratteristiche demografiche, caratteristiche della malattia al basale e medicinali concomitanti al basale (per es., uso di beta-bloccanti) sono stati esaminati per valutarne l'influenza sugli esiti. I risultati dell'analisi primaria hanno favorito aficamten in modo coerente in tutti i sottogruppi.

L'effetto di aficamten sul gradiente del tratto di efflusso ventricolare sinistro dopo la manovra di Valsalva era relativamente rapido, con una differenza media LS tra i gruppi di -20 mmHg (IC al 95%: da -27,3 a -13,3) dopo 2 settimane.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con MYQORZO in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della cardiomiopatia ipertrofica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione ad aficamten aumenta in modo proporzionale alla dose dopo dosi multiple da 1 mg a 75 mg di aficamten, somministrate una volta al giorno. La farmacocinetica di aficamten è risultata paragonabile tra i partecipanti sani e i pazienti con CMIO: i partecipanti sani hanno dimostrato un'esposizione inferiore solo del 23% rispetto ai pazienti con CMIO. I rapporti geometrici medi di accumulo per aficamten sono risultati simili tra i livelli di dose con valori compresi tra 4,57 a 4,82.

Assorbimento

Aficamten viene assorbito rapidamente con un tempo mediano alla concentrazione massima (t_{max}) di 1,5-2 ore. La concentrazione massima (C_{max}) e la concentrazione di valle (C_{valle}) di aficamten dopo la somministrazione di 20 mg una volta al giorno allo stato stazionario erano rispettivamente di 336 ng/mL e 288 ng/mL. La biodisponibilità di aficamten dopo la somministrazione orale non è nota. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nell'AUC e nella C_{max} di aficamten dopo la somministrazione con un pasto ad alto contenuto di grassi e calorico.

Distribuzione

Aficamten è legato per circa il 90% alle proteine plasmatiche e ha mostrato un volume apparente di distribuzione di 309 L. Il rapporto sangue/plasma di aficamten era pari a 0,94.

Biotrasformazione

Aficamten è ampiamente metabolizzato nell'uomo, principalmente attraverso il CYP2C9 (50%) con il contributo del CYP3A (26%) e del CYP2D6 (21%) e il coinvolgimento minimo del CYP2C19 (3%). Aficamten viene metabolizzato principalmente in 2 metaboliti farmacologicamente inattivi, CK-3834282 e CK-3834283, che circolano nel plasma rispettivamente al 56% e 103% circa del composto originario.

CYP2C9 è un enzima polimorfo. I dati della letteratura indicano che le varianti CYP2C9*2*3 e in particolare la variante CYP2C9*3*3 determinano una minore attività. Queste varianti hanno ancora il 15-45% dell'attività dei normali metabolizzatori, come dimostrato dalla farmacocinetica di diversi substrati sensibili. Poiché aficamten viene metabolizzato anche da enzimi CYP diversi dal CYP2C9 e una certa attività del CYP2C9 nei pazienti con fenotipo metabolizzatore lento del CYP2C9 resta, non è considerata necessaria alcuna genotipizzazione né una dose iniziale dipendente dal genotipo.

Eliminazione

Aficamten ha un'emivita terminale mediana ($t_{1/2}$) e un tempo allo stato stazionario di circa 80 ore e 17 giorni, rispettivamente, nei pazienti con CMIO. Si prevede che la maggior parte (~95%) dei pazienti affetti da CMIO abbia un $t_{1/2}$ inferiore a 155 ore e raggiunga lo stato stazionario entro 33 giorni dalla somministrazione giornaliera di aficamten. Allo stato stazionario, il rapporto tra la concentrazione plasmatica massima e di valle con la somministrazione una volta al giorno è di circa 1,2. La clearance totale è di 2,6 L/h e la clearance renale è <0,1% della clearance totale.

In seguito a una singola dose radiomarcata di 20 mg di aficamten, il 32% (0,055% di aficamten invariato) è stato escreto nelle urine e il 58% (5% di aficamten invariato) è stato escreto nelle feci.

Popolazioni speciali

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno dimostrato differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di aficamten in base all'età (18-83 anni) o all'etnia.

Sono state osservate piccole ma significative differenze nell'esposizione ad aficamten in base al genere e al peso corporeo. Le pazienti di sesso femminile hanno mostrato un'esposizione superiore del 31% rispetto ai pazienti di sesso maschile. Il quartile di peso corporeo più alto dei pazienti (105 kg) ha mostrato un'esposizione di aficamten inferiore del 44% rispetto al quartile di peso corporeo più basso dei pazienti (64 kg).

Compromissione renale

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno dimostrato differenze clinicamente significative per la farmacocinetica di aficamten (aumento dell'esposizione dal 14 al 28%) in base a compromissione renale da lieve a moderata (eGFR ≥ 30 mL/min). Gli effetti della compromissione renale grave (eGFR < 30 mL/min) non sono noti.

Compromissione epatica

In base allo studio di fase 1, non sono previste differenze clinicamente significative per la farmacocinetica di aficamten in caso di compromissione epatica da lieve (classe A di Child-Pugh) a moderata (classe B di Child-Pugh). La compromissione epatica moderata non ha dimostrato alcuna variazione nell'esposizione di aficamten. Gli effetti della compromissione epatica grave (classe C di Child-Pugh) non sono noti.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di aficamten non è stata studiata in pazienti di età inferiore a 18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Sviluppo embrio-fetale e post-natale

Quando aficamten è stato somministrato per via orale in uno studio di tossicità embrio-fetale nel ratto, sono stati osservati aumenti del numero di riassorbimenti precoci e tardivi, riduzioni del peso corporeo fetale medio del gruppo e anomalie fetali come coda corta (1 feto) e coda piegata (2 feti) a esposizioni tossiche per la madre 2,5 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 20 mg di aficamten in base all'AUC. Non sono stati osservati effetti avversi associati ad aficamten sulla crescita fetale o variazioni fetali esterne o viscerali osservate a esposizioni 1,9 volte al di sopra della MRHD in base all'AUC.

Quando aficamten è stato somministrato per via orale in uno studio di tossicità embrio-fetale nel coniglio, sono stati osservati aumenti del numero di riassorbimenti tardivi a esposizioni tossiche materne al di sotto della MRHD. Pertanto, questo studio è considerato insufficiente.

In uno studio sullo sviluppo pre-natale e post-natale, aficamten è stato somministrato a ratti in gravidanza a dosi fino a 6 mg/kg/die durante l'organogenesi fino al parto e lo svezzamento, che si prevede siano a un'esposizione vicina alla MRHD. Alla dose di 6 mg/kg/die sono state osservate riduzioni del peso corporeo materno, aumento del peso cardiaco, riduzione dell'indice di vitalità nei cuccioli, riduzione del peso corporeo medio del gruppo, sospetta disidratazione, assenza della linea latteata e coda piegata. Al NOAEL di 1,5 mg/kg/die non sono stati osservati effetti materni e nessun effetto nella prole sulla maturazione sessuale, sui parametri della funzione neurocomportamentale o riproduttiva nella prole di ratto. A queste dosi, non è stata osservata alcuna evidenza correlata al farmaco di potenziale teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460(i))
Mannitolo (E 421)
Croscarmellosa sodica (E 468)
Idrossipropilcellulosa (E 463)
Sodio lauril solfato
Magnesio stearato (E 470b)

Film di rivestimento

Macrogol copolimero a innesto di poli(vinil alcol) (E 1209)
Talco (E 553b)
Biossido di titanio (E 171)
Glicerolo mono e dicaprilocaprato (E 471)
Poli(vinil alcol) (E 1203)
Lacca di alluminio indaco carminio (E 132)
Carminio (E 120)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in polivinilcloruro (PVC)/alluminio contenente 14 compresse rivestite con film.

Confezione da 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/2014/001

EU/1/25/2014/002

EU/1/25/2014/003

EU/1/25/2014/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Patheon Francia
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo rischio/beneficio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di aficamten in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) deve concordare il contenuto e il formato del programma formativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità nazionale competente.

Il programma formativo ha lo scopo di istruire gli operatori sanitari (*Healthcare Professionals*, HCP) e i pazienti sull'importante potenziale rischio di insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica e tossicità embrio-fetale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui è commercializzato aficamten, tutti gli HCP che prescrivono aficamten abbiano accesso/abbiano ricevuto il pacchetto informativo per gli operatori sanitari che contiene:

- Informazioni su dove trovare l'ultimo Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)
- Lista di controllo per gli operatori sanitari
- Scheda paziente

Una dichiarazione recante “▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale” sarà inclusa in tutti i materiali formativi insieme alle istruzioni per la segnalazione delle reazioni avverse.

La lista di controllo per gli operatori sanitari conterrà i seguenti messaggi:

Prima di iniziare il trattamento con aficamten

Per le pazienti in età fertile:

- Informare la paziente del potenziale rischio di tossicità embrio-fetale associata ad aficamten e della necessità di ulteriore monitoraggio (ecocardiografia fetale) in caso di gravidanza.
- Offrire consulenza sulla necessità di evitare una gravidanza e sulla necessità di un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con MYQORZO.
- Discutere le considerazioni sul rapporto rischi-benefici del trattamento durante la gravidanza e la necessità di un monitoraggio regolare (per es., ogni 2 settimane) della funzione cardiaca fetale durante la gravidanza.
- Istruire la paziente di informare il medico immediatamente se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza

Per tutti i pazienti:

- Assicurarsi che la FEVS del paziente sia $\geq 55\%$ alla valutazione recente.
- Informare il paziente del potenziale rischio di disfunzione sistolica che porta a insufficienza cardiaca durante il trattamento con aficamten e che deve consultare il proprio medico o rivolgersi immediatamente a un medico se manifesta aritmia, dispnea, dolore toracico, affaticamento o edema alle gambe di nuova insorgenza o in peggioramento.
- Controllare che il paziente non stia attualmente pianificando di assumere fluconazolo o rifampicina durante l'assunzione di aficamten.
- Valutare le potenziali interazioni. Chiedere se il paziente è in trattamento stabile con inibitori del CYP2C9 o un induttore del CYP2C9 o del CYP3A in base alle sezioni 4.2, 4.4 e 4.5 del RCP.
- Consigliare al paziente di non iniziare, interrompere o sostituire alcun medicinale senza consultare il medico prescrittore.
- Consigliare al paziente di assumere aficamten come prescritto e consigliare al paziente cosa fare in caso di dose saltata o sovradosaggio.
- Evidenziare la scheda paziente in ogni confezione.

Durante il trattamento a ogni visita clinica (come descritto nel RCP)

Per le pazienti in età fertile:

- Ricordare alle pazienti il potenziale rischio di tossicità embrio-fetale associato ad aficamten e la necessità di ulteriore monitoraggio (ecocardiografia fetale) in caso di gravidanza.
- Ricordare alle donne in età fertile di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.
- Istruire la paziente di informare il medico se è in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza e della necessità di monitoraggio regolare (per es., ogni 2 settimane) di ecocardiografia fetale in caso di gravidanza.
- Assicurarsi che la paziente sia attentamente monitorata; prendere in considerazione l'ecocardiografia fetale per monitorare eventuali segni di disfunzione cardiaca fetale.

Per tutti i pazienti:

- Valutare il paziente per individuare segni, sintomi e risultati clinici di insufficienza cardiaca secondo le linee guida fornite nel paragrafo 4.4 del RCP.
- Eseguire un ecocardiogramma per valutare la FEVS (secondo la frequenza indicata nel paragrafo 4.2 del RCP) e un LVOT-G Valsalva e mantenere, aggiustare o sospendere il trattamento con aficamten come indicato nel paragrafo 4.2 del RCP.
- Valutare la presenza di malattie gravi (per es., infezione grave), aritmia di nuova insorgenza (per es., fibrillazione atriale nuova o non controllata o altra tachiaritmia non controllata), valutare il peggioramento della funzione sistolica.
- Ricordare al paziente che deve consultare il proprio medico o rivolgersi immediatamente a un medico se manifesta aritmia, dispnea, dolore toracico, affaticamento o edema alle gambe di nuova insorgenza o in peggioramento.
- Controllare se il paziente prevede di iniziare un inibitore del CYP2C9 o di interrompere un induttore del CYP2C9 o CYP3A e regolare la dose come da sezione 4.2 del RCP.
- Consigliare al paziente di non iniziare, interrompere o sostituire alcun medicinale senza consultare il medico prescrittore.
- Consigliare al paziente di assumere aficamten come prescritto e consigliare al paziente cosa fare in caso di dose saltata o sovradosaggio.

La scheda paziente, che farà parte dell'Allegato III delle Informazioni sul Prodotto, conterrà i seguenti messaggi chiave:

Per le pazienti in età fertile:

- Gli effetti di MYQORZO su un nascituro non sono pienamente noti.
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi immediatamente il medico.
- Il medico discuterà con lei dei potenziali rischi associati all'assunzione di questo medicinale durante la gravidanza e deciderà se il trattamento deve essere iniziato o continuato.
- Se lei viene trattata con MYQORZO durante la gravidanza, il medico monitorerà attentamente la sua funzione cardiaca e quella del suo bambino mediante ecocardiogrammi. Se vi è un cambiamento nella sua funzione cardiaca o in quella del suo bambino, il medico può aggiustare la sua dose o interrompere il trattamento.

Per tutti i pazienti:

- Istruzioni per portare sempre con sé la Scheda paziente e mostrarla a qualsiasi operatore sanitario che visita il paziente.
- Dichiarazione recante l'informazione che aficamten è indicato per il trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva sintomatica.
- Informazioni sul potenziale rischio di insufficienza cardiaca dovuto a disfunzione sistolica.
- Informazione che è molto importante sottoporsi agli appuntamenti per l'ecocardiogramma, perché il medico deve controllare l'effetto di MYQORZO sul cuore.
- Istruzioni per informare immediatamente il medico se il paziente manifesta battito cardiaco irregolare, respiro affannoso di nuova insorgenza o in peggioramento, dolore toracico, stanchezza, gonfiore delle gambe o infezione grave.
- Istruzioni per non iniziare, interrompere o modificare alcun farmaco senza consultare il medico prescrittore di aficamten.
- Recapiti del medico prescrittore.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MYQORZO 5 mg compresse rivestite con film
aficamten

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di aficamten.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
28 compresse

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Ingerire le compresse intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

MYQORZO 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MYQORZO 5 mg compresse
aficanten

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cytokinetics

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MYQORZO 10 mg compresse rivestite con film
aficamten

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di aficamten.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
28 compresse

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Ingerire le compresse intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

MYQORZO 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MYQORZO 10 mg compresse
aficanten

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cytokinetics

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MYQORZO 15 mg compresse rivestite con film
aficamten

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di aficamten.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
28 compresse

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Ingerire le compresse intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

MYQORZO 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MYQORZO 15 mg compresse
aficanten

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cytokinetics

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MYQORZO 20 mg compresse rivestite con film
aficamten

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di aficamten.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film
28 compresse

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Ingerire le compresse intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

MYQORZO 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MYQORZO 20 mg compresse
aficanten

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cytokinetics

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

CONTENUTO DELLA SCHEDA PER IL PAZIENTE

SCHEDA PER IL PAZIENTE

MYQORZO®▼
(aficamten)

Istruzioni per il paziente: Porti **sempre** con sé questa scheda. Riferisca a qualsiasi operatore sanitario che la visita che sta assumendo aficamten e gli/le mostri questa scheda.

Aficamten è indicato per il trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. Fare riferimento al foglio illustrativo per ulteriori informazioni o contattare *[inserire i recapiti locali]*.

Informazioni sulla sicurezza per le pazienti in età fertile:

- *Gli effetti di MYQORZO sul nascituro non sono completamente noti.*
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.
- Non deve usare questo medicinale durante la gravidanza a meno che il medico non valuti la sua patologia e glielo prescriva.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi immediatamente il medico.
- Il medico discuterà con lei dei potenziali rischi associati all'assunzione di questo medicinale durante la gravidanza e deciderà se il trattamento deve essere iniziato o continuato.
- Se lei viene trattata con MYQORZO durante la gravidanza, il medico monitorerà attentamente la sua funzione cardiaca e quella del suo bambino mediante ecocardiogrammi. Se vi è un cambiamento nella sua funzione cardiaca o in quella del suo bambino, il medico può aggiustare la sua dose o interrompere il trattamento.

Informazioni sulla sicurezza per tutti i pazienti:

- Sebbene non sia stato osservato negli studi clinici, aficamten può aumentare il rischio di insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica, una condizione in cui il cuore non riesce a pompare con sufficiente forza e che può essere potenzialmente letale.
 - È molto importante rispettare gli appuntamenti programmati per l'ecocardiogramma perché il medico deve controllare l'effetto di MYQORZO sul cuore.
- Informi **immediatamente** il medico o il farmacista se manifesta battito cardiaco irregolare (aritmia), respiro affannoso, dolore toracico, stanchezza, gonfiore alle gambe o grave infezione di nuova insorgenza o in peggioramento.
- Non iniziare, interrompere o modificare alcun farmaco senza consultare il medico prescrittore di aficamten.

Compili questa sezione o chiedi al medico prescrittore di compilarla.

Nome del paziente:

Nome del prescrittore:

Numero di telefono dell'ufficio:

Numero di telefono fuori dall'orario d'ufficio:

Nome dell'ospedale (se pertinente):

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando eventuali effetti indesiderati che potrebbe manifestare a *[aggiungere qui numero/e-mail/indirizzo locale di segnalazione, ecc.]*.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

MYQORZO 5 mg compresse rivestite con film
MYQORZO 10 mg compresse rivestite con film
MYQORZO 15 mg compresse rivestite con film
MYQORZO 20 mg compresse rivestite con film
aficamten

- ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Lei riceverà **una Scheda per il paziente**. La legga attentamente e segua le istruzioni le istruzioni che vi sono contenute.
- Mostri sempre la Scheda per il paziente al medico, al farmacista o all'infermiere in occasione delle visite o se va in ospedale.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è MYQORZO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere MYQORZO
3. Come prendere MYQORZO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare MYQORZO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cos'è MYQORZO e a cosa serve

MYQORZO contiene il principio attivo aficamten. Aficamten è un inibitore reversibile della miosina cardiaca, il che significa che modifica l'azione della proteina muscolare miosina nelle cellule del muscolo cardiaco.

MYQORZO è usato per trattare adulti con un tipo di cardiopatia chiamata cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (CMIO). È utilizzato negli adulti che presentano sintomi della malattia (CMIO di classe II o III). La "classe" riflette la gravità della malattia: "classe II" comporta una leggera limitazione dell'attività fisica e "classe III" comporta una marcata limitazione dell'attività fisica.

La cardiomiopatia ipertrofica (CMI) è una patologia in cui le pareti della camera cardiaca sinistra (ventricolo) si contraggono più intensamente e diventano più spesse del normale. Quando le pareti si ispessiscono, possono bloccare (ostruire) il flusso di sangue che esce dal cuore e possono anche irrigidire il muscolo cardiaco. Questo blocco (ostruzione) rende più difficile l'ingresso e l'uscita del sangue dal cuore, riducendo la sua capacità di pompare sangue al resto del corpo. Questa patologia è nota come cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (CMIO). I sintomi della CMIO includono dolore toracico e respiro affannoso (soprattutto con l'esercizio fisico), stanchezza, anomalie del ritmo cardiaco, capogiri, sensazione di svenimento, svenimento (sincope) e gonfiore alle caviglie, piedi, gambe, addome e/o vene del collo.

Il principio attivo di MYQORZO, aficamten, si lega alla proteina miosina presente nel muscolo cardiaco. Ciò riduce l'eccessiva contrazione del cuore aiutandolo a pompare più agevolmente, riduce l'ostruzione del flusso sanguigno e può migliorare i sintomi della CMIO.

2. Cosa deve sapere prima di prendere MYQORZO

Non prenda MYQORZO:

- se è allergico ad aficamten o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se sta prendendo i seguenti medicinali:
 - fluconazolo per più di una dose (un medicinale comunemente utilizzato per trattare le infezioni micotiche).
 - adagrasib (un farmaco utilizzato per il trattamento di alcuni tumori).
 - rifampicina (un antibiotico per infezioni come la tubercolosi).
 - iperico (Erba di San Giovanni, un prodotto di origine vegetale per la depressione).

Chieda al medico se il farmaco che sta prendendo Le impedisce di prendere aficamten. Vedere paragrafo "Altri medicinali e MYQORZO".

Non prenda MYQORZO se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra indicate. Se ha dubbi, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere MYQORZO.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere MYQORZO.

Informi immediatamente il medico o il farmacista se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi (di nuova insorgenza o in peggioramento) durante il trattamento con MYQORZO:

- battiti cardiaci irregolari (aritmia),
- respiro affannoso (dispnea),
- dolore toracico,
- stanchezza, o
- gonfiore delle gambe.

Questi potrebbero essere segni e sintomi di disfunzione sistolica, una patologia in cui il cuore non è in grado di pompare con forza sufficiente, il che può essere potenzialmente letale e portare a insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4).

Informi immediatamente il medico o il farmacista se sviluppa un'infezione grave o un battito cardiaco irregolare (aritmia) di nuova insorgenza o in peggioramento, in quanto ciò può aumentare il rischio di sviluppare disfunzione sistolica e insufficienza cardiaca. Il medico potrebbe dover effettuare esami aggiuntivi per valutare il funzionamento del cuore.

Esami di routine

Il medico valuterà il funzionamento del cuore (funzione cardiaca) mediante un ecocardiogramma (un esame ecografico che acquisisce immagini del cuore) per controllare la frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS; la quantità di sangue pompata fuori dal cuore dalla camera inferiore sinistra con un battito). Ciò sarà fatto prima della prima dose e regolarmente durante il trattamento con MYQORZO. È molto importante rispettare gli appuntamenti programmati per l'ecocardiogramma, perché il medico deve controllare l'effetto di MYQORZO sul cuore. Potrebbe essere necessario aggiustare la dose di trattamento per migliorare la risposta o per ridurre gli effetti indesiderati.

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni) perché l'efficacia e la sicurezza di MYQORZO non sono state studiate in questa fascia di età.

Altri medicinali e MYQORZO

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché alcuni altri farmaci possono influenzare il modo in cui MYQORZO agisce. Alcuni medicinali possono aumentare la quantità di MYQORZO nell'organismo e rendere più probabile che si manifestino effetti indesiderati che potrebbero essere gravi. Altri medicinali possono ridurre la quantità di MYQORZO nell'organismo e possono ridurne gli effetti benefici.

Non assuma MYQORZO se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- più di una dose di fluconazolo (un farmaco utilizzato per trattare le infezioni micotiche).
- adagrasib (un farmaco utilizzato per trattare alcuni tipi di tumore)
- rifampicina (un antibiotico per infezioni come la tubercolosi)
- iperico (Erba di San Giovanni, un prodotto di origine vegetale per la depressione)

Prima di prendere MYQORZO informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o ha modificato la dose di uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- Alcuni farmaci utilizzati per trattare le infezioni micotiche, per esempio voriconazolo
- Farmaci utilizzati per trattare alcuni disturbi d'ansia, per esempio fluvoxamina, fluoxetina
- Alcuni farmaci utilizzati per trattare le infezioni batteriche, per esempio sulfafenazolo
- Farmaci utilizzati per trattare i tumori, come apalutamide, enzalutamide, mitotano
- Alcuni farmaci utilizzati per trattare le crisi convulsive, per esempio carbamazepina, fenitoina

Se assume o ha assunto uno qualsiasi di questi farmaci, o ha modificato la dose, il medico deve monitorarla attentamente, potrebbe dover modificare la dose di MYQORZO o prendere in considerazione trattamenti alternativi.

Se non è sicuro di assumere uno qualsiasi dei medicinali sopra menzionati, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere MYQORZO.

Prima di interrompere o modificare la dose di un medicinale o di iniziare un nuovo medicinale, informi il medico o il farmacista.

Non assuma nessuno dei medicinali sopra indicati in modo occasionale o saltuario (non secondo uno schema regolare), in quanto ciò potrebbe modificare la quantità di MYQORZO presente nell'organismo.

Gravidanza

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Non vi sono dati relativi all'uso di MYQORZO in donne in gravidanza. Non è certo se MYQORZO possa causare danni al nascituro. Non deve usare questo medicinale durante la gravidanza a meno che il medico non valuti la sua patologia e glielo prescriva. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi immediatamente il medico. Il medico discuterà con lei dei potenziali rischi associati all'assunzione di MYQORZO durante la gravidanza e deciderà se il trattamento deve essere iniziato o continuato. Se lei viene trattata con MYQORZO durante la gravidanza, il medico monitorerà attentamente la sua funzione cardiaca e quella del suo bambino mediante ecocardiogrammi. Se vi è un cambiamento nella sua funzione cardiaca o in quella del suo bambino, il medico potrebbe aggiustare la sua dose o interrompere il trattamento.

Allattamento

Se prevede di allattare, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Questo perché non è noto se il medicinale passi nel latte materno o quali potrebbero essere gli effetti sul bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

MYQORZO può avere un piccolo effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se avverte capogiri durante l'assunzione di questo medicinale, non guidi un veicolo, non vada in bicicletta o non utilizzi strumenti o macchinari (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").

MYQORZO contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere MYQORZO

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico. Il trattamento con MYQORZO deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con cardiomiopatia.

Il medico le prescriverà una singola dose giornaliera di 5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg. La dose singola massima è di 20 mg una volta al giorno.

La dose iniziale raccomandata è di una compressa rivestita con film da 5 mg da assumere per bocca una volta al giorno. Dopo aver iniziato il trattamento, il medico aumenterà la dose di 5 mg ogni 2-8 settimane fino a raggiungere una dose giornaliera regolare (di mantenimento) o la dose giornaliera massima.

Il medico le dirà la quantità di MYQORZO da assumere.

Ecocardiogrammi

Durante l'assunzione di MYQORZO, il medico monitorerà il funzionamento del cuore mediante ecocardiogrammi e potrà aggiustare la dose in base ai risultati dell'ecocardiogramma (aumentare o ridurre la dose o interrompere temporaneamente il trattamento).

Il primo ecocardiogramma sarà eseguito prima che lei inizi il trattamento e nuovamente durante le visite di controllo (follow-up) ogni 2-8 settimane per valutare come sta rispondendo a MYQORZO. Se il medico modifica la sua dose di MYQORZO in qualsiasi momento, sarà eseguito un ecocardiogramma entro 8 settimane dopo per assicurarsi che lei stia ricevendo la dose corretta (vedere paragrafo 2, Esami di routine). Quando avrà raggiunto una dose giornaliera regolare (di mantenimento), gli ecocardiogrammi saranno effettuati ogni 3 mesi o 6 mesi.

Assunzione del medicinale

Ingerisca la compressa intera con un bicchiere d'acqua ogni giorno. Non divida, frantumi o mastichi la compressa. Può prendere questo medicinale con o senza cibo.

Se prende più MYQORZO di quanto deve

Se prende più compresse di quanto deve, contatti immediatamente il medico o si rechi in ospedale. Se possibile, porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere MYQORZO

Se dimentica di prendere MYQORZO all'orario abituale, prenda la dose non appena se ne ricorda lo stesso giorno e prenda la dose successiva il giorno successivo. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con MYQORZO

Non interrompa il trattamento con MYQORZO a meno che non sia il medico a dirle di farlo. Se interrompe il trattamento con MYQORZO, i sintomi della CMI potrebbero ripresentarsi. Se desidera interrompere il trattamento con MYQORZO, informi il medico per discutere il modo migliore per farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico o il farmacista se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi durante il trattamento con MYQORZO:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- capogiri;
- respiro affannoso, dolore toracico, stanchezza o gonfiore delle gambe di nuova insorgenza o in peggioramento. Questi potrebbero essere segni e sintomi di disfunzione sistolica (una patologia in cui il cuore non è in grado di pompare con sufficiente forza), che può portare a insufficienza cardiaca ed essere potenzialmente letale;
- sentire il battito cardiaco;
- aumento della pressione arteriosa.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare MYQORZO

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene MYQORZO

- Il principio attivo è aficamten. Ogni compressa rivestita con film (compressa) contiene 5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg di aficamten.
- Gli altri componenti sono:
 - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina (E 460), mannitolo (E 421), croscarmellosa sodica (E 468), idrossipropilcellulosa (E 463), sodio lauril solfato, magnesio stearato (E 470b). Vedere paragrafo 2 "MYQORZO contiene sodio".
 - Film di rivestimento della compressa: macrogol copolimero a innesto di poli(vinil alcol)(E 1209), talco (E 553b), biossido di titanio (E 171), glicerolo mono e dicaprilocaprato (E 471), poli(vinil alcol) (E 1203), /lacca di alluminio indaco carminio (E 132), carminio (E 120).

Descrizione dell'aspetto di MYQORZO e contenuto della confezione

- MYQORZO 5 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore viola, rotonde con impresso "5" su un lato e "CK" sull'altro. Dimensioni della compressa di circa 4,84 mm di diametro.
- MYQORZO 10 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore viola, triangolari con impresso "10" su un lato e "CK" sull'altro. Dimensioni della compressa di circa 6,73 mm x 6,99 mm.
- MYQORZO 15 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore viola, pentagonali con impresso "15" su un lato e "CK" sull'altro. Dimensioni della compressa di circa 7,33 mm x 7,37 mm.
- MYQORZO 20 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore viola, ovali con impresso "20" su un lato e "CK" sull'altro. Dimensioni della compressa di circa 5,46 mm x 10,29 mm.

Le compresse sono disponibili in blister di alluminio contenenti 14 compresse rivestite con film.

Ogni confezione contiene 28 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Cytokinetics (Ireland) Limited

45 Mespil Road

Dublin D04 WF21

Irlanda

Tel: +353 1 200 3014

medinfo.europe@cytokinetics.com

Produttore

Patheon Francia

40 Boulevard de Champaret

Bourgoin Jallieu, 38300

Francia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>