

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

MYQORZO 5 mg comprimidos revestidos por película
MYQORZO 10 mg comprimidos revestidos por película
MYQORZO 15 mg comprimidos revestidos por película
MYQORZO 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MYQORZO 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de aficamten.

MYQORZO 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de aficamten.

MYQORZO 15 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de aficamten.

MYQORZO 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de aficamten.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

MYQORZO 5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido redondo de cor púrpura, com a gravação “5” num lado e “CK” no outro lado. Tamanho do comprimido de aproximadamente 4,84 mm de diâmetro.

MYQORZO 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido triangular de cor púrpura, com a gravação “10” num lado e “CK” no outro lado. Tamanho do comprimido de aproximadamente 6,73 mm x 6,99 mm.

MYQORZO 15 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido pentagonal de cor púrpura, com a gravação “15” num lado e “CK” no outro lado. Tamanho do comprimido de aproximadamente 7,33 mm x 7,37 mm.

MYQORZO 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido oval de cor púrpura, com a gravação “20” gravado num lado e “CK” no outro lado. Tamanho do comprimido de aproximadamente 5,46 mm x 10,29 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

MYQORZO está indicado para o tratamento da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO) sintomática (New York Heart Association, NYHA, classe II-III) em doentes adultos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com cardiomiopatia.

Antes do início do tratamento, a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) deve ser avaliada por ecocardiografia (ver secção 4.4). Não se recomenda o início ou o aumento da dose de MYQORZO em doentes com FEVE <55%. Deve ser realizada uma avaliação regular da FEVE e do gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo (*left ventricular outflow tract gradient*, LVOT-G) de Valsalva durante a titulação para alcançar um alvo adequado de LVOT-G de Valsalva, ao mesmo tempo que se mantém a FEVE $\geq$ 50%.

Posologia

O intervalo de dose é de 5 mg a 20 mg (5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg). A dose inicial recomendada é de 5 mg por via oral uma vez por dia. Deve ser considerada uma dose inicial de 10 mg para doentes com LVOT-G $\geq$ 100 mmHg. A dose deve ser aumentada em 5 mg a cada 2 a 8 semanas até ser alcançada uma dose de manutenção ou a dose máxima de 20 mg. A dose de manutenção é individualizada com base na FEVE e LVOT-G do doente. As recomendações posológicas com base nos critérios de FEVE e LVOT-G encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Ajuste da dose de aficamten

FEVE	LVOT-G de Valsalva	Ajuste da dose
$\geq$ 55%	$\geq$ 30 mmHg	Aumentar a dose em 5 mg (até à dose máxima de 20 mg uma vez por dia)
$\geq$ 55%	<30 mmHg	Manter a dose
<55% e $\geq$ 50%	Qualquer	Manter a dose
<50% e $\geq$ 40%	Qualquer	Diminuir a dose em 5 mg ¹ Interromper o tratamento durante 7 dias para dose de 5 mg
<40%	Qualquer	Interromper o tratamento durante pelo menos 7 dias.

¹ Diminuição da dose da seguinte forma: de 20 mg para 15 mg; de 15 mg para 10 mg; de 10 mg para 5 mg

Deve ser realizada uma avaliação ecocardiográfica 2 a 8 semanas após o início do tratamento, após qualquer ajuste de dose ou interrupção do tratamento. Após uma interrupção do tratamento quando a FEVE <40%, o tratamento deve ser retomado com uma dose reduzida em 5 mg quando a FEVE $\geq$ 55%. Se a 5 mg e a FEVE <50%, o tratamento deve ser interrompido durante 7 dias e o tratamento pode ser retomado a 5 mg quando a FEVE $\geq$ 55% (ver Tabela 1).

Após o estabelecimento da dose de manutenção, a FEVE e o LVOT-G de Valsalva devem ser avaliados a cada 6 meses ou a cada 3 meses em doentes com FEVE $\geq 50\%$ a $<55\%$. Considerar monitorizar a FEVE e ajustar a dose de acordo com a Tabela 1, conforme necessário, em doentes com doença intercorrente (por exemplo, infeção grave ou COVID-19), nova arritmia (por exemplo, fibrilhação auricular nova ou não controlada ou outra taquiarritmia não controlada) ou quaisquer outras condições que possam comprometer a função sistólica. Não se recomenda o aumento da dose até que a doença intercorrente, ou a nova arritmia tenham desaparecido ou estabilizado.

A descontinuação de aficamten pode resultar em recorrência dos sintomas de CMH. A redução gradual da dose pode atenuar a taxa de recorrência dos sintomas após a interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Modificação da dose com medicamentos concomitantes

A utilização concomitante com inibidores moderados do CYP2C9 que também são inibidores moderados a fortes do CYP2D6 ou CYP3A p.ex., mais do que uma dose simples de flucozanol ou indutores fortes p.ex., ou rifampicina é contraindicada (ver secção 4.3).

A utilização concomitante de aficamten com inibidores fortes do CYP2C9 deve ser evitada. Se a coadministração não puder ser evitada, a dose de aficamten deve ser reduzida para 5 mg e a LVEF e LVOT-G devem ser avaliados a cada 4 a 8 semanas até ser alcançada uma nova dose de manutenção de aficamten na presença do inibidor (ver secção 4.5).

A dose inicial recomendada é de 5 mg uma vez por dia em doentes que estejam em terapêutica estável com um inibidor fraco do CYP2C9 que seja também um inibidor moderado a forte do CYP2D6 ou CYP3A (por exemplo, voriconazol, fluvoxamina). A dose de manutenção de aficamten não deve exceder os 15 mg.

Para doentes que iniciem um inibidor fraco do CYP2C9 que seja também um inibidor moderado a forte do CYP2D6 ou CYP3A, a dose de MYQORZO deve ser reduzida para 5 mg se estiverem atualmente a receber 15 mg ou 20 mg. Deve ser evitada a utilização concomitante se os doentes estiverem atualmente a receber MYQORZO 5 mg ou 10 mg. A dose de manutenção de aficamten não deve exceder os 15 mg. A LVEF e o LVOT-G devem ser avaliados a cada 4 a 8 semanas até ser alcançada uma nova dose de manutenção de aficamten na presença do inibidor (ver secção 4.5).

Para doentes que pretendam descontinuar um indutor moderado a forte do CYP2C9 ou CYP3A (por exemplo, carbamazepina), a dose deve ser reduzida (de 20 mg → para 10 mg; de 15 mg → para 5 mg; de 10 mg → para 5 mg) de acordo com a Tabela 2 (ver também a secção 4.5). Para doentes atualmente a receber 5 mg, manter a dose de 5 mg. Devem ser avaliadas a FEVE e o LVOT-G após a descontinuação do indutor. Recomenda-se a avaliação da FEVE e do LVOT-G e a titulação da dose de acordo com a Tabela 1.

Tabela 2: Modificação da dose de aficamten com medicamentos concomitantes

Medicamento concomitante	Iniciar o aficamten durante o tratamento com um medicamento estável	Iniciar o medicamento durante um tratamento estável com aficamten	Descontinuação do medicamento durante um tratamento estável com aficamten
Inibidores			
Qualquer inibidor forte do CYP2C9 (por exemplo, sulfafenoazol)	Evitar a administração concomitante. Se a coadministração não puder ser evitada, reduzir a dose de aficamten para 5 mg e avaliar a LVEF e o LVOT-G a cada 4 a 8 semanas até ter sido alcançada uma nova dose de manutenção de aficamten na presença do inibidor (ver secção 4.5).		
Qualquer inibidor moderado do CYP2C9 e moderado a forte do CYP2D6 ou do CYP3A (p.ex. flucozanol, adagrasib)	Está contraindicada a administração para mais do que uma dose única de flucozanol (ver secção 4.3). Está contraindicada a coadministração de adagrasib (ver secção 4.3).		

Qualquer inibidor fraco do CYP2C9 e moderado a forte do CYP2D6 ou CYP3A (por exemplo, fluvoxamina, voriconazol)	Iniciar aficamten na dose inicial recomendada de 5 mg uma vez por dia.	Reduzir a dose de aficamten de 20 mg para 5 mg, de 15 mg para 5 mg. Evitar se estiver a tomar aficamten 10 mg ou 5 mg (ver secção 4.5).	Não é necessário ajuste da dose.
	A dose de manutenção de aficamten não deve exceder os 15 mg. A LVEF e o LVOT-G devem ser avaliadas a cada 4 a 8 semanas até ser alcançada uma nova dose de manutenção de aficamten na presença do inibidor (ver secção 4.5).		
	Avaliar a FEVE e o LVOT-G, e titular/monitorizar a dose de acordo com a Tabela 1.		
Indutores			
Indutor moderado do CYP2C9 e forte do CYP3A (p.ex., rifampicina)	A utilização concomitante com rifampicina é contraindicada (ver secção 4.3).		
Qualquer indutor moderado a forte do CYP2C9 ou CYP3A (por exemplo, carbamazepina)	Iniciar aficamten na dose inicial recomendada de 5 mg uma vez por dia.	Não é necessário ajuste da dose.	Reduzir a dose de aficamten de 20 mg para 10 mg, de 15 mg para 5 mg, de 10 mg para 5 mg. Não é necessário ajuste de dose para doentes atualmente a receber aficamten 5 mg (ver secção 4.5).
	Avaliar a FEVE e o LVOT-G, e titular/monitorizar a dose de acordo com a Tabela 1.		

Doses esquecidas

Se uma dose for esquecida, deve ser tomada o mais rapidamente possível no mesmo dia. A próxima dose programada deve ser tomada à hora habitual no dia seguinte. Não devem ser tomadas duas doses no mesmo dia.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose para a dose padrão recomendada e calendário de titulação para doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] de 60 a 89 ml/min) a moderado (TFGe de 30 a 59 ml/min). Não pode ser feita qualquer recomendação posológica para doentes com compromisso renal grave (TFGe <30 ml/min) porque o aficamten não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose para a dose padrão recomendada e calendário de titulação para doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A) ou moderado (Child-Pugh classe B). Não

pode ser feita qualquer recomendação posológica para doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C), porque o aficamten não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de aficamten em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para uso oral.

O tratamento deve ser tomado uma vez por dia com ou sem refeições. O comprimido deve ser engolido inteiro com água e não deve ser dividido, esmagado ou mastigado, uma vez que estes métodos não foram estudados.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Inibidores moderados do CYP2C9 que também são inibidores moderados a fortes do CYP2D6 ou CYP3A p.ex., mais do que uma dose única de flucozanol (ver secção 4.5).
- Indutores fortes do CYP3A4 que também são indutores moderados do CYP2C9: rifampicina e hiperião (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Disfunção sistólica definida como FEVE <50%

O aficamten reduz a contractilidade cardíaca e a FEVE. Pode ocorrer insuficiência cardíaca devido a disfunção sistólica em doentes a receber inibidores cardíacos da miosina (ver secção 4.8).

Os doentes que sofram de uma doença intercorrente grave (por exemplo, infeção grave) ou arritmia (por exemplo, fibrilhação auricular nova ou não controlada) podem estar em maior risco de desenvolver disfunção sistólica e insuficiência cardíaca. Deve ser considerada monitorização adicional para redução assintomática da FEVE com doenças intercorrentes e arritmias (ver secção 4.2).

O estado clínico do doente e a FEVE devem ser avaliados antes e regularmente durante o tratamento e a dose deve ser ajustada em conformidade. O aparecimento ou agravamento de arritmia, dispneia, dor no peito, fadiga, edema das pernas ou elevações do peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B (NT-proBNP) podem ser sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e devem também levar a uma avaliação da função cardíaca.

Insuficiência cardíaca ou perda de resposta ao aficamten devido a interações

O aficamten é metabolizado pelas enzimas CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A. O início da administração de determinados medicamentos que inibem múltiplas vias de eliminação do aficamten pelo P450 (por exemplo, fluconazol, voriconazol, fluvoxamina) e de inibidores fortes do CYP2C9 pode levar a um aumento das concentrações sanguíneas de aficamten e aumentar o risco de insuficiência cardíaca devido a disfunção sistólica (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).

A descontinuação de indutores moderados a fortes da CYP3A e de indutores moderados a fortes da CYP2C9 pode levar a um aumento das concentrações sanguíneas de aficamten e aumentar o risco de insuficiência cardíaca devido a disfunção sistólica. Por outro lado, o início de certos medicamentos que induzem os P450 (por exemplo, rifampicina, indutores moderados a fortes de CYP3A ou CYP2C9) pode levar a uma diminuição das concentrações sanguíneas de aficamten e a uma potencial perda de eficácia (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).

Os doentes devem ser informados do potencial de interações medicamentosas e informar o seu profissional de saúde sobre todos os medicamentos concomitantes antes e durante o tratamento com MYQORZO.

Gravidez

Não existem evidências para a utilização de aficamten em mulheres grávidas e os estudos em animais são insuficientes para informar sobre o risco materno ou embriofetal em humanos. Os danos fetais não podem ser excluídos (ver secções 4.6 e 5.3).

Recorrência de sintomas de CMH com descontinuação

A descontinuação de aficamten pode resultar em recorrência dos sintomas de CMH. No SEQUOIA-CMH, foram notificados acontecimentos adversos cardiovasculares mais frequentemente no grupo aficamten em comparação com o grupo placebo com início durante o período de eliminação [n=23 (16,2%) versus n=9 (6,5%)], 3 apresentaram acontecimentos graves de agravamento de CMH ao interromper o tratamento. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa durante a descontinuação. A redução gradual da dose pode atenuar a taxa de recorrência dos sintomas após a interrupção do tratamento (ver secção 4.2).

Excipiente com efeito conhecido

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Se for iniciado um tratamento com efeito inotrópico negativo, tais como os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos ou a disopiramida, ou se a dose de um medicamento com efeito inotrópico negativo for aumentada num doente a receber aficamten, deve ser assegurada uma supervisão médica rigorosa e a monitorização da FEVE até serem alcançadas doses estáveis e uma resposta clínica (ver secção 4.2).

Interações farmacocinéticas

Efeito de outros medicamentos no aficamten

O aficamten é metabolizado principalmente pelo CYP2C9 e, em menor grau, pelo CYP2D6 e CYP3A, com um envolvimento mínimo do CYP2C19. A administração concomitante de certos medicamentos que inibem múltiplas vias P450 de eliminação do aficamten, inibidores fortes do CYP2C9 e indutores moderados a fortes do CYP2C9 ou CYP3A, pode afetar a exposição do aficamten (ver Tabela 3).

Utilização concomitante contraindicada

A coadministração de aficamten com mais de uma dose única de fluconazol e adagrasib é contraindicada (ver secção 4.3). O fluconazol (400 mg uma vez por dia), que é um inibidor moderado do CYP2C9, um inibidor forte do CYP2C19 e moderado do CYP3A, aumentou a AUC de aficamten em 278%. Espera-se que o adagrasib, um inibidor moderado do CYP2C9, um inibidor forte do CYP3A4 e inibidor moderado do CYP2D6, resulte em exposições a aficamten comparáveis ou superiores à de fluconazol.

A coadministração de aficamten com medicamentos que são indutores fortes do CYP3A e são também indutores moderados do CYP2C9 como rifampicina ou hipericão (*Hypericum perforatum*) pode resultar em concentrações plasmáticas diminuídas de aficamten, levando a perda de efeito terapêutico (ver secção 4.3).

Utilização concomitante não recomendada

Recomenda-se evitar inibidores fortes do CYP2C9 (por ex. sulfafenoazol) (ver secção 4.2).

Outras interações

As interações medicamentosas de aficamten e potenciais medicamentos coadministrados estão indicadas na Tabela 3 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓”). Estas interações baseiam-se em estudos de interação medicamentosa ou em interações farmacocinéticas previstas fisiologicamente devido à magnitude esperada da interação.

Tabela 3: Interações entre aficamten e outros medicamentos

Medicamento consoante mecanismo	Efeitos nos níveis de eficácia alteração percentual média na AUC	Recomendação relativa à coadministração com aficamten
Inibidor forte do CYP3A4 itraconazol 200 mg uma vez por dia	26% ↑	Este aumento não é considerado clinicamente relevante e não requer ajuste posológico de aficamten.
Inibidor forte do CYP2D6 paroxetina 40 mg uma vez por dia	27% ↑	Este aumento não é considerado clinicamente relevante e não requer ajuste posológico de aficamten.
Inibidor forte do CYP2D6 e forte do CYP2C19 fluoxetina 40 mg uma vez por dia	31% ↑	Este aumento não é considerado clinicamente relevante e não requer ajuste posológico de aficamten.
Inibidor forte do CYP2C9 sulfafenazol	Interação não estudada Espera-se que a coadministração de um inibidor forte do CYP2C9 aumente a exposição de aficamten.	A coadministração deve ser evitada. Se a coadministração não puder ser evitada, reduzir a dose de aficamten para 5 mg e avaliar a LVEF e LVOT-G a cada 4 a 8 semanas até ter sido alcançada uma nova dose de manutenção de aficamten na presença do inibidor. (secção 4.2, Tabela 1) É expectável que a semivida de aficamten aumente (~7 a 10 dias) em combinação com um inibidor forte do CYP2C9. Será então alcançado um novo

		estado estacionário aficamten 5 a 7 semanas após o início do inibidor.
Inibidores moderados do CYP2C9 que também são inibidores moderados a fortes do CYP2D6 ou CYP3A fluconazol 400 mg uma vez por dia por ex., adagrasib	278% ↑ A interação com adagrasib não está estudada, mas é esperado um aumento semelhante na exposição ao aficamten, semelhante ao causado pelo fluconazol.	A coadministração é contraindicada para adagrasib e mais de uma dose única de flucozanol (secção 4.3) Para coadministração de uma dose única de flucozanol de 150 mg, não é necessário ajuste de dose de aficamten. Para utilização uma vez por semana, avalie a LVEF e o LVOT-G a cada 4 a 8 semanas até que tenha sido alcançada uma nova dose de manutenção de aficamten na presença de flucozanol.
Inibidores fracos do CYP2C9 que também são inibidores moderados a fortes do CYP2D6 ou CYP3A fluvoxamina voriconazol	Interações não estudadas. Espera-se que a coadministração de fluvoxamina e voriconazol aumente a exposição de aficamten.	Precaução, ajuste a dose de aficamten (secção 4.2). Avaliar a LVEF e LVOT-G a cada 4 a 8 semanas até ter sido alcançada uma nova dose de manutenção de aficamten na presença do inibidor (secção 4.2, Tabela 1). Espera-se que a semivida do aficamten seja aumentada (~1 semana). Será então alcançado um novo estado estacionário aficamten 4 a 6 semanas após o início do inibidor.
Inibidores fracos do CYP2C9 que também são inibidores fracos a moderados do CYP2D6 ou CYP3A amiodarona	A amiodarona foi coadministrada nos estudos clínicos. A exposição de aficamten pode aumentar.	A amiodarona foi coadministrada nos estudos clínicos. A maioria dos doentes recebeu uma dose de manutenção de aficamten de 5 e 10 mg. Recomenda-se a avaliação da LVEF e LVOT-G a cada 4 a 8 semanas ao iniciar ou parar a utilização concomitante de amiodarona. A amiodarona tem uma semivida longa, pelo que as interações podem permanecer durante meses após o fim do tratamento com amiodarona.
Indutores fortes do CYP3A4 que também são indutores moderados do CYP2C9 rifampicina Hiperico	Interações não estudadas. Espera-se que a administração concomitante	Contraindicado (secção 4.3)

	de rifampicina e outros indutores fortes do CYP3A que também são moderados do CYP2C9 diminua a exposição de aficamten, levando a perda do efeito terapêutico	
Indutores moderados a fortes do CYP3A4 e CYP2C9 carbamazepina 300 mg duas vezes por dia por ex., rifabutina, efavirenz	51% ↓ Interações não estudadas, mas são esperados efeitos semelhantes.	Esta diminuição na exposição de aficamten pode levar a um menor efeito terapêutico. A dose de manutenção de aficamten pode ser aumentada até uma dose máxima de 20 mg uma vez por dia.

Efeito de aficamten noutros medicamentos

Não se espera que a coadministração de aficamten cause interações medicamentosas clinicamente significativas com substratos sensíveis das enzimas CYP ou transportadores de medicamentos.

O aficamten aumentou a exposição total ao dabigatran em 26% e, por conseguinte, o aficamten não é um inibidor da glicoproteína-P clinicamente significativo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Gravidez

Não existem evidências sobre a utilização de aficamten em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). É necessária uma avaliação cuidadosa do risco/benefício antes da utilização e durante a gravidez e MYQORZO não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se a condição clínica da mulher exigir o tratamento com aficamten.

Com base na forma de ação do aficamten, não pode ser excluído um efeito inotrópico negativo no coração do feto. Se uma mulher for tratada com aficamten durante a gravidez, recomenda-se a realização de um ecocardiograma fetal regular (p.ex., a cada 2 semanas). A redução de dose ou a descontinuação de aficamten deve ser considerada se se registarem quaisquer sinais de disfunção cardíaca do feto, considerando também a semivida do aficamten na mãe (aproximadamente 3,3 dias, ver secção 5.2). A monitorização da mulher deve considerar as adaptações circulatórias à gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o aficamten/metabolitos são excretados no leite humano. Não existe informação suficiente sobre a excreção de aficamten/metabolitos no leite animal e não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com MYQORZO tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o aficamten no que respeita à fertilidade humana. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade em estudos com animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de aficamten sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas durante a utilização de aficamten. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se sentirem tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente observadas com o aficamten são tonturas (4,2%), disfunção sistólica definida como FEVE <50% (3,5%), palpitações (7%) e hipertensão (7,7%).

Tabela de reações adversas

As frequências das reações adversas baseiam-se nas frequências de acontecimentos adversos de todas as causas de 142 doentes expostos ao aficamten no estudo SEQUOIA-CMH (ver secção 5.1) com uma duração média de tratamento de 24,1 semanas (intervalo de 3,9 a 29,4 semanas).

As reações adversas incluídas na Tabela 4 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência e gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$).

Tabela 4: Reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Frequentes
Cardiopatias	Disfunção sistólica ¹	Frequentes
	Palpitações	Frequentes
Vasculopatias	Hipertensão	Frequentes

¹ Definida como FEVE <50% com ou sem sintomas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Disfunção sistólica

No estudo SEQUOIA-CMH, durante o período de tratamento de 24 semanas, 3,5% dos doentes no grupo aficamten apresentaram uma redução reversível relacionada com a dose na FEVE para <50% (mediana de 47%; intervalo de 34% a 49%). Um doente no grupo aficamten apresentou uma FEVE assintomática <40%. As reduções na FEVE para <50% não necessitaram de interrupção do tratamento e não foram associadas a insuficiência cardíaca clínica (ver secção 4.4).

Efeitos na pressão arterial

No estudo SEQUOIA-CMH, foram relatados acontecimentos adversos de hipertensão, mais frequentemente no grupo aficamten em comparação com o grupo do placebo (7,7% versus. 2,1%). Os aumentos médios da pressão arterial associados ao tratamento aficamten foram de 2,3 mmHg para a pressão arterial sistólica e 3,1 mmHg para a pressão arterial diastólica. A maioria das notificações de hipertensão ocorreu em doentes com um historial de hipertensão e todas as notificações foram consideradas não graves e de intensidade ligeira ou moderada. Pensa-se que o aumento da pressão arterial associado ao aficamten seja uma consequência do alívio da obstrução da LVOT com melhoria do débito cardíaco.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do [sistema nacional de notificação](#) mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A dose única mais elevada de 75 mg de aficamten foi administrada a 1 participante saudável e resultou numa FEVE de 35% 1,5 horas pós-dose assintomática, com recuperação de 52% à FEVE 4 horas pós-dose. O tratamento da sobredosagem consiste na descontinuação do tratamento com aficamten, bem como em medidas de suporte médico para manter a estabilidade hemodinâmica, incluindo a monitorização atenta dos sinais vitais e da FEVE e a gestão do estado clínico do doente. A sobredosagem em humanos pode ser potencialmente fatal e resultar em assistolia refratária a qualquer intervenção médica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: erapêutica cardíaca, outras preparações cardíacas, código ATC: ainda não atribuído

Mecanismo de ação

O aficamten é um inibidor alostérico reversível da miosina cardíaca, que se liga diretamente ao domínio motor desta e impede a sua entrada no estado de produção de força. Os dados não clínicos indicam que o aficamten é seletivo para a isoforma cardíaca da miosina em comparação com a miosina esquelética rápida. Especificamente, o aficamten inibiu a ATPase miofibrilar cardíaca bovina com uma potência aproximadamente 5 vezes superior à ATPase miofibrilar esquelética rápida de coelho. Foi concebido para reduzir a hipercontratibilidade do sarcómero cardíaco, fundamental para a fisiopatologia da CMH. A consequente redução da contratilidade cardíaca diminui a obstrução da LVOT nos doentes com CMH.

Efeitos farmacodinâmicos

FEVE

No estudo SEQUOIA-CMH, a FEVE em repouso média [desvio-padrão (DP)] na situação basal foi de 74,8% (5,5%) para doentes no grupo aficamten e 74,8% (6,3%) no grupo do placebo. Consistente com o mecanismo de ação do aficamten, a alteração média dos mínimos quadrados (MQ) [erro-padrão (EP)] desde a situação basal na FEVE foi de -6,8% (0,6%) no grupo aficamten e de -2% (0,6%) no grupo placebo no final do período de tratamento de 24 semanas. A FEVE média foi semelhante entre os grupos aficamten e placebo 4 semanas após o fim do tratamento.

Obstrução da LVOT

No estudo SEQUOIA-CMH, a média (DP) em repouso e o LVOT-G de Valsalva na situação basal foram de 54,8 (27) e 82,9 (32) mmHg para doentes no grupo aficamten e 55,3 (32,2) e 83,3 (32,7) mmHg no grupo do placebo. Na semana 24, as alterações médias dos MQ (EP) desde a situação basal em repouso e o LVOT-G de Valsalva foram de -35,8 (2,1) mmHg e -48,1 (2,4) mmHg, respetivamente, para o grupo do aficamten e 4,1 (2,1) mmHg e 2,2 (2,4) mmHg, respetivamente para o grupo de placebo. Os LVOT-G de Valsalva foram semelhantes à situação basal para ambos os braços de tratamento 4 semanas após a descontinuação do tratamento.

Biomarcadores cardíacos

No SEQUOIA-CMH, a média geométrica de NT-proBNP e troponina I na situação basal foram de 734,7 pg/ml e 17,1 ng/l para doentes no grupo aficamten e de 709,8 pg/ml e 16,6 ng/l no grupo placebo. Na semana 24, a alteração proporcional da situação basal no NT-proBNP e na troponina I foi de 0,19 e 0,58, respetivamente, para o grupo do aficamten e de 0,99 e 1,01, respetivamente, para o grupo do placebo. O NT-proBNP e a troponina I foram semelhantes à situação basal para ambos os braços de tratamento 4 semanas após a interrupção do tratamento.

Eletrofisiologia cardíaca

Os resultados de um estudo minucioso de QT demonstraram uma falta de prolongamento QTc em todo o intervalo de concentração terapêutica do aficamten. Numa dose única de 50 mg (exposição semelhante à dose diária de 20 mg até ao estado estacionário), os limites superiores do intervalo de confiança de 90% do intervalo QT corrigido por Fridericia ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) para o aficamten foram todos <10 mseg.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de aficamten foi avaliada no estudo SEQUOIA-CMH, um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em 282 adultos (142 aficamten, 140 placebo) com CMHO sintomática de classe II e III da NYHA, FEVE $\geq 60\%$ e LVOT-G em repouso e pico de Valsalva ≥ 30 e ≥ 50 mmHg na seleção, respetivamente.

Foram excluídos os doentes com uma doença infiltrativa ou de armazenamento conhecida que causasse hipertrofia cardíaca, como a síndrome de Noonan, a doença de Fabry ou a amiloidose.

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem uma dose inicial de 5 mg de aficamten ou placebo uma vez por dia durante 24 semanas. Os fatores de estratificação incluíram a utilização na situação basal de betabloqueadores e prova de esforço cardiorrespiratória (PECR) ergométrica (passadeira ou bicicleta estática). Na situação basal, eram usados betabloqueadores por 61,3% dos doentes e eram usados bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridina por 28,7% dos participantes. Além disso, 12,8% dos doentes estavam a tomar disopiramida. Globalmente, 14,5% dos doentes não estavam a tomar nenhum medicamento concomitante na situação basal.

Globalmente, os dados demográficos na situação basal e as características da doença foram equilibrados entre os grupos de tratamento. O estudo incluiu doentes com uma idade média de 59,1 anos (entre 18 e 84 anos), 59% do sexo masculino, 79% brancos, 19% asiáticos e 1% negros ou afro-americanos. O índice de massa corporal médio era de 28,1 kg/m², a frequência cardíaca média em repouso era de 66 bpm e a pressão arterial média era de 125/74 mmHg. No estudo SEQUOIA-CMH, havia 57 doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Nenhum doente foi submetido a terapêutica de redução septal (TRS) prévia. No início do estudo, 76% dos doentes aleatorizados eram da classe II da NYHA e 24% eram da classe III da NYHA. A média da FEVE foi de 75,6%, a média do LVOT-G em repouso foi de 55,1 mmHg, a média do LVOT-G de Valsalva foi de 83,1 mmHg e a média do Questionário de cardiomiopatia de Kansas City – Pontuação de resumo clínico (KCCQ-CSS) foi de 74,7.

Os doentes iniciaram o tratamento com aficamten numa dose de 5 mg uma vez por dia. As doses foram tituladas individualmente nas semanas 2, 4 e 6 se o LVOT-G de Valsalva ≥ 30 mmHg e FEVE $\geq 55\%$ em intervalos de 5 mg até uma dose máxima de 20 mg um dia. Na semana 24 no grupo de aficamten, 46% dos doentes estavam a receber uma dose diária de 20 mg, 35% estavam a receber uma dose de 15 mg, 15,3% estavam a receber uma dose de 10 mg e 3,6% estavam a receber uma dose de 5 mg.

Parâmetro de avaliação primário - pico de consumo de oxigénio (pVO_2)

No estudo SEQUOIA-CMH, o parâmetro de avaliação primário de alteração desde a situação basal no pVO_2 até à semana 24 foi estatisticamente significativo e maior no grupo aficamten em comparação com o placebo, conforme apresentado na Tabela 5.

Parâmetros de avaliação secundários

Os efeitos do tratamento do aficamten no estado de saúde, na capacidade funcional e na obstrução da LVOT foram avaliados pela alteração no KCCQ-CSS, proporção de doentes com melhoria de ≥ 1 classe na classe funcional da NYHA, alteração desde a situação basal no LVOT-G de Valsalva, proporção de doentes com LVOT-G de Valsalva ≤ 30 mmHg e duração da elegibilidade para terapêutica de redução septal (TRS). Na semana 24, os doentes a receber o aficamten apresentaram uma melhoria superior em comparação com o grupo do placebo em todos os parâmetros de avaliação secundários (Tabela 5).

Tabela 5: Análise dos parâmetros de avaliação do estudo SEQUOIA-CMH

Parâmetros de avaliação	Aficamten N=142	Placebo N=140
Alteração desde a situação basal na pVO ₂ por PEQR		
Situação basal (ml/min/kg), média (DP)	18,4 (4,4)	18,6 (4,5)
Semana 24		
Média dos MQ (EP)	1,76 (0,25)	0,02 (0,25)
Diferença média dos MQ vs. placebo (IC de 95%)	1,74 (1,04, 2,44)	
Valor de p	<0,0001	
Alteração desde a situação basal no KCCQ-CSS ¹		
Situação basal, média (DP)	75,6 (18,4)	73,7 (17,6)
Semana 12, n (%)	11,1 (0,9)	4 (0,9)
Diferença (IC de 95%)	7 (4,5, 9,5)	
Valor de p	<0,0001	
Semana 24, n (%)	11,6 (1)	4,3 (1)
Diferença (IC de 95%)	7,3 (4,6, 10,1)	
Valor de p	<0,0001	
Proporção de doentes com melhoria de ≥10 pontos no KCCQ-CSS ¹		
Semana 12, n (%)	63 (44,4)	33 (23,6)
Diferença (IC de 95%)	20,8 (10, 31,6)	
Valor de p	<0,001	
Semana 24, n (%)	69 (48,6)	38 (27,1)
Diferença (IC de 95%)	21,5 (10,6, 32,5)	
Valor de p	<0,001	
Proporção de doentes que permaneceram elegíveis para TRS ⁴		
Situação basal	N=32	N=29
Semana 24, n (%)	4 (12,5)	14 (48,3)
Diferença (IC de 95%)	OR: 0,16 (0,03, 0,61) Diferença: -36,5 (-58,5, -14,5)	

Valor de p	OR, p = 0,005 Diferença, p = 0,002	
Duração da elegibilidade de TRS¹		
Dias passados elegíveis para TRS durante 24 semanas de tratamento, n (%)	35,3 (7,9)	113,4 (8,1)
Diferença (IC de 95%)	-78,1 (-99,8, -56,3)	
Valor de p	<0,0001	
Alteração desde a situação basal no LVOT-G de Valsalva (mmHg)¹		
Situação basal, média (DP)	83 (32)	83 (32,7)
Semana 12, n (%)	-46 (2,4)	2,6 (2,4)
Diferença (IC de 95%)	-48 (-55, -42)	
Valor de p	<0,0001	
Semana 24, n (%)	-48 (2,4)	2,2 (2,4)
Diferença (IC de 95%)	-50 (-57, -44)	
Valor de p	<0,0001	
Proporção de doentes LVOT-G de Valsalva <30 (mmHg)⁴		
Semana 12, n (%)	74 (52,1)	8 (5,7)
Diferença (IC de 95%)	OR: 18 (7,8; 44,4) Diferença: 46,4 (37,3, 55,5)	
Valor de p	<0,0001	
Semana 24, n (%)	70 (49,3)	5 (3,6)
Diferença (IC de 95%)	OR: 25,5 (10,1; 88,2) Diferença: 45,7 (36,9; 54,5)	
Valor de p	<0,0001	
Proporção de doentes com melhoria na classe ≥1 da NYHA⁴		
Semana 12, n (%)	69 (48,6)	25 (17,9)
Diferença (IC de 95%)	OR: 4,6 (2,6; 8,4) Diferença: 30,8 (20,6, 41)	
Valor de p	<0,0001	
Semana 24, n (%)	83 (58,5)	34 (24,3)
Diferença (IC de 95%)	OR: 4,4 (2,6; 7,6) Diferença: 34,2 (23,4, 45)	
Valor de p	<0,0001	

TECP: teste de esforço cardiopulmonar; KCCQ CSS: Questionário de cardiomiopatia de Kansas City – Pontuação de resumo clínico; NYHA: New York Heart Association; LVOT-G: gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo; TRS: terapêutica de redução septal

¹ Médias MQ (EP) e diferença médias dos MQ (IC de 95%) apresentadas para parâmetros de avaliação contínuos.

² O KCCQ CSS mede as limitações físicas e sintomas percebidos pelo doente associados à insuficiência cardíaca. O KCCQ CSS varia entre 0 e 100, com pontuações mais elevadas a representar um melhor estado de saúde.

³ A NYHA inclui Classes I a IV.

⁴ O número (percentagem) de doentes com resposta e a diferença de taxa (Diff) e a OR frequente (IC exato de 95% da OR) são apresentados para os parâmetros de avaliação binários.

Foi examinada uma série de características demográficas, características da doença na situação basal e medicamentos concomitantes na situação basal (por exemplo, uso de betabloqueadores) para determinar a sua influência nos resultados. Os resultados da análise primária favoreceram consistentemente o aficamten em todos os subgrupos.

O efeito do aficamten no gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo após a manobra de Valsalva foi relativamente rápido, com uma diferença média dos MQ entre os grupos de -20 mmHg (IC de 95%, -27,3 a -13,3) após 2 semanas.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com MYQORZO em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da cardiomiopatia hipertrófica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição ao aficamten aumenta proporcionalmente à dose após múltiplas doses diárias de 1 mg a 75 mg de aficamten. A farmacocinética de aficamten foi comparável entre participantes saudáveis e doentes com CMHO: os participantes saudáveis demonstraram uma exposição apenas 23% inferior à dos doentes com CMHO. Os rácios de acumulação média geométrica para o aficamten foram semelhantes em todos os níveis de dose e variaram entre 4,57 e 4,82.

Absorção

O aficamten é rapidamente absorvido com um tempo mediano até à concentração máxima ($t_{\text{máx}}$) de 1,5 a 2 horas. A concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) e concentração mínima ($C_{\text{mínima}}$) do aficamten após a administração de 20 mg uma vez por dia no estado estacionário foram de 336 e 288 ng/ml, respetivamente. Desconhece-se a biodisponibilidade de aficamten após administração oral. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na AUC e $C_{\text{máx}}$ do aficamten após a sua administração com uma refeição rica em gorduras e calorias.

Distribuição

O aficamten liga-se aproximadamente 90% às proteínas plasmáticas e demonstra um volume aparente de distribuição de 309 l. A proporção sangue/plasma de aficamten foi de 0,94.

Biotransformação

O aficamten é extensivamente metabolizado em seres humanos, principalmente através do CYP2C9 (50%), com contribuições do CYP3A (26%) e do CYP2D6 (21%), e um envolvimento mínimo do CYP2C19 (3%). O aficamten é metabolizado principalmente em 2 metabolitos farmacologicamente inativos, CK-3834282 e CK-3834283, que circulam em aproximadamente 56% e 103% do parental no plasma, respetivamente.

O CYP2C9 é uma enzima polimórfica. Os dados da literatura indicam que as variantes CYP2C9*2*3 e, especialmente, CYP2C9*3*3 resultam em menor atividade. Estas variantes têm ainda 15-45% da atividade dos metabolizadores normais, como demonstrado na farmacocinética de vários substratos sensíveis. Uma vez que o aficamten também é metabolizado por outras enzimas CYP que não a CYP2C9, e que alguma atividade da CYP2C9 se mantém em doentes com fenótipo de metabolizador fraco da CYP2C9, não se considera necessária qualquer genotipagem, nem uma dose inicial dependente do genótipo.

Eliminação

O aficamten tem uma semivida terminal mediana ($t_{1/2}$) e tempo até ao estado estacionário de aproximadamente 80 horas e 17 dias, respetivamente, em doentes com CMHO. Espera-se que a maioria (~95%) dos doentes com CMHO tenha um $t_{1/2}$ de menos de 155 horas e atinja o estado estacionário em 33 dias de dosagem diária com aficamten. No estado estacionário, o rácio entre a concentração plasmática máxima e mínima com uma dose diária é de aproximadamente 1,2. A depuração total é de 2,6 l/h e a depuração renal é <0,1% da depuração total.

Após uma dose única de 20 mg de aficamten radiomarcado, 32% (0,055% de aficamten inalterado) foram excretados na urina e 58% (5% de aficamten inalterado) foram excretados nas fezes.

Populações especiais

As análises farmacocinéticas populacionais demonstraram que não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do aficamten com base na idade (18 a 83 anos) ou na etnia.

Foram observadas diferenças pequenas, mas significativas, na exposição ao aficamten em função do sexo e do peso corporal. Os doentes do sexo feminino apresentaram uma exposição 31% superior à dos doentes do sexo masculino. O quartil de peso corporal mais elevado dos doentes (105 kg) demonstrou uma exposição ao aficamten 44% mais baixa do que o quartil de peso corporal mais baixo dos doentes (64 kg).

Compromisso renal

As análises farmacocinéticas populacionais não demonstraram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do aficamten (aumento de 14 a 28% na exposição) com base no compromisso renal ligeiro a moderado (TFGe ≥ 30 ml/min). Desconhecem-se os efeitos de compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min).

Compromisso hepático

Com base no estudo de fase 1, não são esperadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de aficamten em compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A) a moderado (Child-Pugh classe B). O compromisso hepático moderado não demonstrou qualquer alteração na exposição ao aficamten. Desconhecem-se os efeitos de compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C).

População pediátrica

A farmacocinética de aficamten não foi investigada em doentes com menos de 18 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico.

Desenvolvimento embriofetal e pós-natal

Quando o aficamten foi administrado por via oral num estudo de toxicidade embrionária-fetal no rato, foram observados aumentos no número de reabsorções precoces e tardias, diminuições no peso corporal fetal médio do grupo e anomalias fetais, tais como cauda curta (1 feto) e cauda dobrada (2 fetos), em exposições tóxicas para a mãe 2,5x acima da dose humana máxima recomendada (DHMR) de 20 mg de aficamten com base na AUC. Não foram observados efeitos adversos associados ao aficamten no crescimento fetal, nem variações fetais externas ou viscerais observadas em exposições 1,9x acima da DHMR com base na AUC.

Quando o aficamten foi administrado por via oral num estudo de toxicidade embriofetal em coelhos, foram observados aumentos no número de reabsorções tardias em exposições tóxicas para a mãe inferiores à DHMR. Como tal, este estudo é considerado insuficiente.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, o aficamten foi administrado a ratas em doses até 6 mg/kg/dia durante a organogênese, o parto e o desmame, o que se prevê que seja uma exposição próxima da DHMR. Com 6 mg/kg/dia, registaram-se reduções no peso corporal materno, aumento do peso do coração, redução do índice de viabilidade das crias, diminuição do peso corporal médio do grupo, suspeita de desidratação, ausência de banda de leite e cauda dobrada. Com o NOAEL de 1,5 mg/kg/dia, não houve efeitos maternos nem efeitos na descendência sobre os parâmetros de maturação sexual, função neurocomportamental ou reprodutiva na descendência de ratos. Nestas doses, não foi observada qualquer evidência de potencial teratogénico relacionado com o medicamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E 460(i))
Manitol (E 421)
Croscarmellose sódica (E 468)
Hidroxipropilcelulose (E 463)
Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio (E 470b)

Revestimento por película

Copolímero de enxerto de macrogol poli (álcool vinílico) (E 1209)
Talco (E 553b)
Dióxido de titânio (E 171)
Monocaprilocaprato de glicerol Tipo 1 (E 471)
Poli(álcool vinílico) (E 1203)
Laca de alumínio carmim de índigo (E 132)
Carmim (E 120)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

36 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de cloreto de polivinilo (PVC)/folha de alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película.

Tamanhos da embalagem de 14, 28 ou 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2014/001-012

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de fevereiro de 2026

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento do medicamento em cada Estado-Membro, o titular da autorização de introdução no mercado (AIM) tem de acordar com a autoridade nacional competente o conteúdo e o formato do programa educativo, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspectos do programa.

O programa educacional tem como objetivo educar os profissionais de saúde (PS) e os doentes sobre o importante risco potencial de insuficiência cardíaca devido à disfunção sistólica e à toxicidade embriofetal.

O titular da AIM assegurará que, em cada Estado-Membro em que o aficamten é comercializado, todos os profissionais de saúde que prescrevem o aficamten tenham acesso ao pacote de informação para profissionais de saúde, que contém:

- Informações sobre onde encontrar o mais recente Resumo das Características do Medicamento (RCM)
- Lista de verificação de PS
- Cartão de Doente

Uma declaração com “▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional” será incluída em todos os materiais educativos juntamente com instruções para a notificação de reações adversas.

A lista de verificação de PS irá conter as seguintes mensagens:

Antes de iniciar o tratamento com aficamten

Para doentes com potencial para engravidar:

- Aconselhar a doente sobre o risco potencial de toxicidade embriofetal associado ao aficamten e a necessidade de uma melhor monitorização (ecocardiografia fetal) em caso de gravidez.
- Aconselhar sobre a necessidade de evitar a gravidez e a necessidade de uma forma eficaz de contraceção durante o tratamento com MYQORZO.
- Discutir considerações de benefício-risco do tratamento durante a gravidez e a necessidade de monitorização regular (p.ex., a cada 2 semanas) da função cardíaca fetal durante a gravidez.
- Informar a doente que deve informar o seu médico imediatamente se estiver grávida, pensar estar grávida ou a planear engravidar

Para todos os doentes:

- Certificar-se que a FEVE do doente é $\geq 55\%$ em avaliações recentes.
- Informar o doente do risco potencial de disfunção sistólica conducente a insuficiência cardíaca durante o tratamento com aficamten e que deve consultar imediatamente o seu médico ou procurar assistência médica se sentir arritmia nova ou agravada, dispneia, dores no peito, fadiga ou edema das pernas.
- Verificar se o doente não está a tomar de momento a equacionar tomar fluconazol ou rifampicina enquanto estiver a tomar aficamten.
- Avaliar potenciais interações. Perguntar se o doente está em tratamento estável com inibidores do CYP2C9 ou com um indutor do CYP2C9 ou do CYP3A, de acordo com as secções 4.2, 4.4 e 4.5 do RCM.
- Aconselhar o doente a não iniciar, parar ou mudar de medicamento sem consultar o seu médico.
- Aconselhar o doente a tomar o aficamten tal como prescrito e informar o doente sobre o que fazer em caso de esquecimento de uma dose ou de sobredosagem.
- Destacar o Cartão do Doente em cada embalagem

Durante o tratamento em cada consulta clínica (como descrito no RCM)

Para doentes com potencial para engravidar:

- Relembrar a doente sobre o risco potencial de toxicidade embriofetal associado ao aficamten e da necessidade de uma melhor monitorização (ecocardiografia fetal) em caso de gravidez.
- Relembrar as mulheres com potencial para engravidar para que usem contraceção eficaz durante o tratamento.
- Informar a doente que deve informar o seu médico se estiver grávida ou a planear engravidar e em caso de gravidez, da necessidade de uma monitorização regular (p.ex., a cada 2 semanas) da função cardíaca do bebé.
- Certificar-se de que a doente é cuidadosamente monitorizada; considere o ecocardiograma fetal para monitorizar sinais de disfunção cardíaca fetal.

Para todos os doentes:

- Avaliar o doente quanto a sinais, sintomas e achados clínicos de insuficiência cardíaca de acordo com as orientações fornecidas na secção 4.4 do RCM.
- Realizar um ecocardiograma para avaliar a FEVE (de acordo com a frequência indicada na secção 4.2 do RCM) e um LVOT-G de Valsalva e manter, ajustar ou suspender o tratamento com aficamten de acordo com a secção 4.2 do RCM.
- Avaliar a existência de doença grave (por exemplo, infeção grave), nova arritmia (por exemplo, fibrilhação auricular nova ou não controlada ou outra taquiarritmia não controlada), avaliar o agravamento da função sistólica.
- Recordar ao doente que deve consultar imediatamente o seu médico ou procurar assistência médica se sentir arritmia nova ou agravada, dispneia, dores no peito, fadiga ou edema das pernas.
- Verificar se o doente planeia iniciar um inibidor do CYP2C9 ou descontinuar um indutor do CYP2C9 ou do CYP3A e ajustar a dose de acordo com a secção 4.2 do RCM.
- Aconselhar o doente a não iniciar, parar ou mudar de medicamento sem consultar o seu médico.
- Aconselhar o doente a tomar o aficamten tal como prescrito e informar o doente sobre o que fazer em caso de esquecimento de uma dose ou de sobredosagem.

O Cartão de Doente que será parte do Anexo IIIa das informações do medicamento irá conter as seguintes mensagens-chave:

Para doentes com potencial para engravidar:

- Os efeitos de MYQORZO num feto não são ainda totalmente conhecidos..
- As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar uma forma de contraceção eficaz durante o tratamento.
- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe imediatamente o seu médico.
- O seu médico irá falar consigo sobre os potenciais riscos de tomar este medicamento durante a gravidez e decidir se o tratamento deve ser iniciado ou continuado.
- Se for tratada com MYQORZO durante a gravidez, o seu médico irá monitorizar cuidadosamente a sua função cardíaca e a do seu bebé através da realização de ecocardiogramas. Se houver uma alteração na sua função cardíaca ou na função cardíaca do seu bebé, o seu médico poderá ajustar a sua dose ou parar o tratamento.

Para todos os doentes:

- Instrução para andar sempre com o Cartão de Doente e mostrá-lo a qualquer profissional de saúde que o(a) veja.
- Declaração de que o aficamten é indicado para o tratamento da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva sintomática.
- Informação sobre o potencial risco de insuficiência cardíaca devido a disfunção sistólica.
- Informação de que é importante fazer estes ecocardiogramas, porque o seu médico precisa de verificar o efeito de MYQORZO no seu coração.
- Instrução para informar imediatamente o médico se o doente tiver um novo ou agravado batimento cardíaco irregular, falta de ar, dor no peito, cansaço, inchaço nas pernas ou infeção grave.
- Instrução para não iniciar, parar ou alterar qualquer medicamento sem consultar o prescritor de aficamten.
- Dados de contacto do prescritor.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

MYQORZO 5 mg comprimidos revestidos por película
aficamten

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de aficamten.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos

28 comprimidos

98 comprimidos

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Engula os comprimidos inteiros.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2014/005 (Embalagem com 14 comprimidos)
EU/1/25/2014/001 (Embalagem com 28 comprimidos)
EU/1/25/2014/009 (Embalagem com 98 comprimidos)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

MYQORZO 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

MYQORZO 5 mg comprimidos
aficamten

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cytokinetics

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

MYQORZO 10 mg comprimidos revestidos por película
aficamten

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de aficamten.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos

28 comprimidos

98 comprimidos

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Engula os comprimidos inteiros.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2014/006 (Embalagem com 14 comprimidos)
EU/1/25/2014/002 (Embalagem com 28 comprimidos)
EU/1/25/2014/010 (Embalagem com 98 comprimidos)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

MYQORZO 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

MYQORZO 10 mg comprimidos
aficamten

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cytokinetics

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

MYQORZO 15 mg comprimidos revestidos por película
aficamten

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de aficamten.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos

28 comprimidos

98 comprimidos

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Engula os comprimidos inteiros.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2014/007 (Embalagem com 14 comprimidos)
EU/1/25/2014/003 (Embalagem com 28 comprimidos)
EU/1/25/2014/011 (Embalagem com 98 comprimidos)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

MYQORZO 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

MYQORZO 15 mg comprimidos
aficamten

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cytokinetics

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

MYQORZO 20 mg comprimidos revestidos por película
aficamten

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de aficamten.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos

28 comprimidos

98 comprimidos

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Engula os comprimidos inteiros.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2014/008 (Embalagem com 14 comprimidos)
EU/1/25/2014/004 (Embalagem com 28 comprimidos)
EU/1/25/2014/012 (Embalagem com 98 comprimidos)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

MYQORZO 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

MYQORZO 20 mg comprimidos
aficamten

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cytokinetics

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

CONTEÚDO DO CARTÃO DE DOENTE

CARTÃO DE DOENTE

MYQORZO®▼
(aficamten)

Instruções para o/a doente: Tenha este cartão **sempre** consigo. Informe qualquer profissional de saúde que o/a examine que está a tomar aficamten e mostre-lhe este cartão.

Declaração de que o aficamten é indicado para o tratamento da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Consulte o folheto informativo para obter mais informações ou contacte [*inserir dados de contacto locais*].

Informação de segurança para doentes com potencial para engravidar:

- *Os efeitos de MYQORZO num feto não são totalmente conhecidos.*
- As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.
- Não deve utilizar este medicamento durante a gravidez, exceto se o seu médico avaliar a sua condição e lho receitar.
- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe imediatamente o seu médico.
- O seu médico irá falar consigo sobre os potenciais riscos de tomar este medicamento durante a gravidez e decidir se o tratamento deve ser iniciado ou continuado.
- Se for tratada com MYQORZO durante a gravidez, o seu médico irá monitorizar cuidadosamente a sua função cardíaca e a do seu bebé através da realização de ecocardiogramas. Se houver uma alteração na sua função cardíaca ou na função cardíaca do seu bebé, o seu médico poderá ajustar a sua dose ou parar o tratamento.

Informação de segurança para todos os doentes:

- Embora não tenha sido observado em estudos clínicos, aficamten pode aumentar o seu risco de insuficiência cardíaca devido a disfunção sistólica, uma condição em que o coração não consegue bombear com força suficiente e que pode ser fatal.
- É muito importante fazer ecocardiogramas, porque o seu médico precisa de verificar o efeito de MYQORZO no seu coração.
- Informe **imediatamente** o seu médico ou farmacêutico se sentir batimentos cardíacos irregulares (arritmia) novos ou agravados, falta de ar, dor no peito, cansaço, inchaço nas pernas ou infeção grave.
- Não inicie, não pare ou altere qualquer medicamento sem consultar o prescriptor de aficamten.

Preencha esta secção ou peça ao seu prescriptor de aficamten que a preencha.

Nome do doente: _____

Nome do prescriptor: _____

Número de telefone do consultório: _____

Número de telefone fora do horário de expediente: _____

Nome do hospital (se aplicável): _____

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pode ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que possa apresentar [*adicionar aqui o número/e-mail/endereço de comunicação local, etc.*].

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

MYQORZO 5 mg comprimidos revestidos por película
MYQORZO 10 mg comprimidos revestidos por película
MYQORZO 15 mg comprimidos revestidos por película
MYQORZO 20 mg comprimidos revestidos por película
aficamten

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Irá receber um **Cartão do doente**. Leia-o com atenção e siga as instruções que nele constam.
- Mostre sempre o Cartão do doente ao médico, farmacêutico ou enfermeiro quando os vir ou se for ao hospital.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é MYQORZO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar MYQORZO
3. Como tomar MYQORZO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar MYQORZO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é MYQORZO e para que é utilizado

MYQORZO contém a substância ativa aficamten. O aficamten é um inibidor reversível da miosina cardíaca, o que significa que altera a ação da proteína muscular miosina nas células do músculo cardíaco.

MYQORZO é utilizado para tratar adultos com um tipo de doença cardíaca chamada cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO). É utilizado em adultos com sintomas da doença (CMHO de classe II ou classe III). A “classe” reflete a gravidade da doença: a “classe II” implica uma limitação ligeira da atividade física e a “classe III” implica uma limitação acentuada da atividade física.

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença em que as paredes da câmara esquerda do coração (ventrículo) se contraem com mais força e se tornam mais espessas do que o normal. À medida que as paredes se tornam mais espessas, podem bloquear (obstruir) o fluxo de sangue que sai do coração e podem também tornar o músculo cardíaco rígido. Este bloqueio (obstrução) dificulta a entrada e a saída do sangue do coração, reduzindo a sua capacidade de bombear sangue para o resto do corpo. Esta condição é conhecida como cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO). Os sintomas de CMHO incluem dor no peito e falta de ar (especialmente com exercício físico), cansaço, ritmos cardíacos anormais, tonturas, sensação de desmaio, desmaio (síncope) e inchaço dos tornozelos, pés, pernas, abdómen e/ou veias no pescoço.

A substância ativa do MYQORZO, o aficamten, liga-se à proteína miosina do músculo cardíaco. Isto reduz o excesso de contração do coração, o que ajuda o coração a bombear mais suavemente, reduz o bloqueio do fluxo sanguíneo e pode melhorar os sintomas da CMHO.

2. O que precisa de saber antes de tomar MYQORZO

Não tome MYQORZO:

- se tem alergia ao aficamten ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se estiver a tomar os seguintes medicamentos:
 - fluconazol durante mais de 1 dose (um medicamento frequentemente utilizado para tratar infeções fúngicas).
 - adagrasib (um medicamento utilizado para o tratamento de determinados cancros).
 - rifampicina (um antibiótico para infeções, tal como a tuberculose).
 - Hipericão (um suplemento de ervas para a depressão).

Pergunte ao seu médico se o medicamento que está a tomar o impede de tomar aficamten. Ver secção “Outros medicamentos e MYQORZO”.

Não tome MYQORZO se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar MYQORZO.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar MYQORZO.

Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se tiver algum destes sintomas (novos ou agravados) durante o seu tratamento com MYQORZO:

- batimentos cardíacos irregulares (arritmia)
- falta de ar (dispneia)
- dor torácica
- cansaço ou
- inchaço das pernas.

Estes podem ser sinais e sintomas de disfunção sistólica, uma condição em que o coração não consegue bombear com força suficiente, que pode ser fatal e levar a insuficiência cardíaca (ver secção 4).

Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se desenvolver uma infeção grave ou um batimento cardíaco irregular (arritmia) novo, ou agravamento, uma vez que isto pode aumentar o risco de desenvolver disfunção sistólica e insuficiência cardíaca. O seu médico poderá ter de realizar testes adicionais para avaliar quão bem o seu coração está a funcionar.

Testes de rotina

O seu médico irá avaliar o funcionamento do seu coração (a sua função cardíaca) utilizando um ecocardiograma (um exame de ultrassom que capta imagens do seu coração) para verificar a sua fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE; a quantidade de sangue bombeada para fora do coração pela câmara inferior esquerda num batimento). Isto será feito antes da sua primeira dose e regularmente durante o tratamento com MYQORZO. É muito importante fazer estes ecocardiogramas, porque o seu médico precisa de verificar o efeito de MYQORZO no seu coração. A sua dose de tratamento pode ter de ser ajustada para melhorar a sua resposta ou para reduzir os efeitos indesejáveis.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças nem adolescentes (com idade inferior a 18 anos), porque a eficácia e segurança de MYQORZO não foram estudadas neste grupo etário.

Outros medicamentos e MYQORZO

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque alguns outros medicamentos podem afetar o modo como MYQORZO funciona. Alguns medicamentos podem aumentar a quantidade de MYQORZO no seu corpo e aumentar a probabilidade de ter efeitos indesejáveis que podem ser graves. Outros medicamentos podem reduzir a quantidade de MYQORZO no seu organismo e podem reduzir os seus efeitos benéficos.

Não tome MYQORZO se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- mais de 1 dose de fluconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções fúngicas)
- adagrasib (um medicamento utilizado para tratar determinados tipos de cancro)
- rifampicina (um antibiótico para infeções, tal como a tuberculose)
- Hipericão (um suplemento de ervas para a depressão)

Antes de tomar MYQORZO, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se alterou a dose de algum dos seguintes medicamentos:

- Alguns medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas, por exemplo, voriconazol
- Medicamentos utilizados para tratar certas perturbações de ansiedade, por exemplo, fluvoxamina, fluoxetina
- Alguns medicamentos utilizados para tratar infeções bacterianas, por exemplo, sulfafenoazol
- Medicamentos usados para tratar o cancro, tais como apalutamida, enzalutamida, mitotano
- Alguns medicamentos utilizados para tratar convulsões, por exemplo, carbamazepina, fenitoína

Se tomar ou tiver tomado qualquer um destes medicamentos, ou se alterou a dose, o seu médico precisa de o(a) monitorizar atentamente, poderá ter de alterar a sua dose de MYQORZO ou considerar tratamentos alternativos.

Se não tiver a certeza se está a tomar algum dos medicamentos mencionados acima, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar MYQORZO.

Antes de interromper ou alterar a dose de um medicamento ou de iniciar um novo medicamento, informe o seu médico ou farmacêutico.

Não tome nenhum dos medicamentos acima mencionados ocasionalmente ou de vez em quando (fora de um horário regular), pois isso pode alterar a quantidade de MYQORZO no seu corpo.

Gravidez

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Não existe experiência de utilização de MYQORZO em mulheres grávidas. Não é claro se MYQORZO pode ser prejudicial para o feto. Não deve utilizar este medicamento durante a gravidez, exceto se o seu médico avaliar a sua condição e lho receitar. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe imediatamente o seu médico. O seu médico irá falar consigo sobre os potenciais riscos de tomar MYQORZO durante a gravidez e decidir se o tratamento deve ser iniciado ou continuado. Se for tratada com MYQORZO durante a gravidez, o seu médico irá monitorizar cuidadosamente a sua função cardíaca e a do seu bebé realizando ecocardiogramas. Se houver uma alteração na sua função cardíaca ou na função cardíaca do seu bebé, o seu médico poderá ajustar a sua dose ou parar o tratamento.

Amamentação

Se planeia amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Isto porque não se sabe se o medicamento passa para o leite materno humano ou quais os efeitos que pode ter no bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

MYQORZO pode ter um pequeno efeito na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar este medicamento, não conduza um veículo, não ande de bicicleta nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).

MYQORZO contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar MYQORZO

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. O tratamento com MYQORZO deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com cardiomiopatia.

O seu médico irá receitar-lhe uma dose única diária de 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg. A dose única máxima é de 20 mg uma vez por dia.

A dose inicial recomendada é de um comprimido revestido por película de 5 mg tomado por via oral uma vez por dia. Após o início do tratamento, o seu médico aumentará a dose em 5 mg a cada 2 a 8 semanas até atingir uma dose diária regular (manutenção) ou a dose máxima diária.

O seu médico irá dizer-lhe a quantidade de MYQORZO a tomar.

Ecocardiogramas

Enquanto estiver a tomar MYQORZO, o seu médico irá monitorizar quão bem o seu coração está a funcionar através de ecocardiogramas e poderá ajustar a sua dose com base nos resultados do seu ecocardiograma (aumentar ou diminuir a sua dose ou parar temporariamente o tratamento).

O seu primeiro ecocardiograma será realizado antes de iniciar o tratamento, e novamente durante as consultas de seguimento a cada 2 a 8 semanas para avaliar como está a responder ao MYQORZO. Se o seu médico alterar a sua dose de MYQORZO em qualquer altura, será realizado um ecocardiograma nas 8 semanas seguintes para garantir que está a receber a dose correta (ver secção 2, Testes de rotina). Quando tiver atingido uma dose diária regular (manutenção), os ecocardiogramas serão feitos de 3 em 3 meses ou de 6 em 6 meses.

Tomar este medicamento

Engula o comprimido inteiro com um copo de água todos os dias. Não divida, nem esmague ou mastigue o comprimido. Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos.

Se tomar mais MYQORZO do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente a um hospital. Se possível, leve consigo a embalagem do medicamento e este folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar MYQORZO

Se se esquecer de tomar MYQORZO à hora habitual, tome a sua dose assim que se lembrar no mesmo dia, e tome a dose seguinte no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar MYQORZO

Não pare de tomar MYQORZO a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Se parar de tomar MYQORZO, os seus sintomas de CMH podem regressar. Se quiser parar de tomar MYQORZO, informe o seu médico para decidirem sobre a melhor forma de o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se tiver algum destes sintomas durante o tratamento com MYQORZO:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- tonturas
- falta de ar nova ou agravada, dor no peito, cansaço ou inchaço das pernas. Estes podem ser sinais e sintomas de disfunção sistólica (uma condição em que o coração não consegue bombear com força suficiente), que pode levar à insuficiência cardíaca e ser fatal.
- sentir o seu batimento cardíaco.
- aumento da pressão arterial.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar MYQORZO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de MYQORZO

- A substância ativa é aficamten. Cada comprimido revestido por película (comprimido) contém 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg de aficamten.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: Celulose microcristalina (E 460), manitol (E 421), croscarmelose sódica (E 468), hidroxipropilcelulose (E 463), laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio (E 470b). Ver secção 2 “MYQORZO contém sódio”.
 - Revestimento por película do comprimido: Copolímero de enxerto de macrogol poli (álcool vinílico) (E 1209), talco (E 553b), dióxido de titânio (E 171), monocaprilocaprato de glicerol Tipo 1 (E 471), poli (álcool vinílico) (E 1203), laca de alumínio carmim de índigo (E 132), carmim (E 120).

Qual o aspeto de MYQORZO e conteúdo da embalagem

- MYQORZO 5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos redondos de cor púrpura, com a gravação “5” num lado e “CK” no outro lado. Tamanho do comprimido de aproximadamente 4,84 mm de diâmetro.

- MYQORZO 10 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos triangulares de cor púrpura, com a gravação “10” num lado e “CK” no outro lado. Tamanho do comprimido de aproximadamente 6,73 mm x 6,99 mm.
- MYQORZO 15 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos pentagonais de cor púrpura, com a gravação “15” num lado e “CK” no outro lado. Tamanho do comprimido de aproximadamente 7,33 mm x 7,37 mm.
- MYQORZO 20 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos ovais de cor púrpura, com a gravação “20” gravado num lado e “CK” no outro lado. Tamanho do comprimido de aproximadamente 5,46 mm x 10,29 mm.

Os comprimidos estão disponíveis em blisters de alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película.

Cada embalagem contém 14, 28 ou 98 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Cytokinetics (Ireland) Limited

45 Mespil Road

Dublin D04 WF21

Irlanda

Tel: +353 1 200 3014

medinfo.europe@cytokinetics.com

Fabricante

Cytokinetics (Ireland) Limited

45 Mespil Rd.

Dublin D04 W2F1

Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.