

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

MYQORZO 5 mg filmsko obložene tablete
MYQORZO 10 mg filmsko obložene tablete
MYQORZO 15 mg filmsko obložene tablete
MYQORZO 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

MYQORZO 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg afikamtena.

MYQORZO 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg afikamtena.

MYQORZO 15 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg afikamtena.

MYQORZO 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg afikamtena.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

MYQORZO 5 mg filmsko obložene tablete

Vijolična, okrogla tableta z vtisnjeno oznako »5« na eni strani in »CK« na drugi strani. Premer tablete je približno 4,84 mm.

MYQORZO 10 mg filmsko obložene tablete

Vijolična, trikotna tableta z vtisnjeno oznako »10« na eni strani in »CK« na drugi strani. Velikost tablete je približno 6,73 mm x 6,99 mm.

MYQORZO 15 mg filmsko obložene tablete

Vijolična, petkotna tableta z vtisnjeno oznako »15« na eni strani in »CK« na drugi strani. Velikost tablete je približno 7,33 mm x 7,37 mm.

MYQORZO 20 mg filmsko obložene tablete

Vijolična, ovalna tableta z vtisnjeno oznako »20« na eni strani in »CK« na drugi strani. Velikost tablete je približno 5,46 mm x 10,29 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MYQORZO je indicirano za zdravljenje simptomatske (razred II-III po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce [NYHA – New York Heart Association]) obstruktivne hipertrofične kardiomiopatije (oHCM – obstructive hypertrophic cardiomyopathy) pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s kardiomiopatijo.

Pred začetkom zdravljenja je treba iztisni delež levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction) oceniti z ehokardiografijo (glejte poglavje 4.4). Začetek ali povečanje titracije zdravila MYQORZO pri bolnikih z LVEF < 55 % ni priporočljivo. Med titracijo je treba opraviti redno oceno LVEF in gradienta iztočnega trakta levega prekata (LVOT-G) z Valsalvovim manevrom, da se doseže ustrezna ciljna vrednost LVOT-G z Valsalvovim manevrom, pri čemer se ohrani LVEF ≥ 50 %.

Odmerjanje

Razpon odmerka je od 5 mg do 20 mg (5 mg, 10 mg, 15 mg ali 20 mg). Priporočeni začetni odmerek je 5 mg peroralno enkrat na dan. Začetni odmerek 10 mg je treba upoštevati pri bolnikih z LVOT-G ≥ 100 mmHg. Odmerek je treba vsaka 2 do 8 tednov povečati za 5 mg, dokler se ne doseže vzdrževalni odmerek ali največji odmerek 20 mg. Vzdrževalni odmerek je individualiziran glede na bolnikovi LVEF in LVOT-G. Priporočila za odmerjanje na podlagi meril LVEF in LVOT-G so v preglednici 1.

Preglednica 1: Prilagoditev odmerka afikamtena

LVEF	Valsalva LVOT-G	Prilagoditev odmerka
≥ 55 %	≥ 30 mmHg	Povečanje odmerka za 5 mg (do največjega odmerka 20 mg enkrat na dan)
≥ 55 %	< 30 mmHg	Vzdrževalni odmerek
< 55 % in ≥ 50 %	Kateri koli	Vzdrževalni odmerek
< 50 % in ≥ 40 %	Kateri koli	Zmanjšanje odmerka za 5 mg ¹ Prekinitev zdravljenja za 7 dni za 5-miligramski odmerek
< 40 %	Kateri koli	Prekinitev zdravljenja za vsaj 7 dni.

¹ zmanjšanje odmerka: z 20 mg na 15 mg; s 15 mg na 10 mg; z 10 mg na 5 mg

Ehokardiografsko oceno je treba opraviti 2 do 8 tednov po začetku zdravljenja, kakršni koli prilagoditvi odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Po prekinitvi zdravljenja, ko je LVEF < 40 %, je treba zdravljenje nadaljevati z odmerkom, zmanjšanim za 5 mg, ko je LVEF ≥ 55 %. Če sta odmerek 5 mg in vrednost LVEF < 50 %, je treba zdravljenje prekiniti za 7 dni, zdravljenje pa se lahko nadaljuje pri 5 mg, kadar je vrednost LVEF ≥ 55 % (glejte preglednico 1).

Po določitvi vzdrževalnega odmerka je treba LVEF in Valsalva LVOT-G oceniti vsakih 6 mesecev ali vsake 3 mesece pri bolnikih z LVEF $\geq 50\%$ do $< 55\%$. Pri bolnikih s sočasno boleznijo (npr. hudo okužbo ali COVID-19), novo aritmijo (npr. novo ali nenadzorovano atrijsko fibrilacijo ali drugo nenadzorovano tahiaritmijo) ali drugimi stanji, ki lahko poslabšajo sistolično delovanje, razmislite o spremljanju LVEF in po potrebi prilagodite odmerek v skladu s preglednico 1. Povečanje odmerka se ne priporoča, dokler se ne razreši ali stabilizira sočasna bolezen ali nova aritmija.

Prekinitev zdravljenja z afikamtenom lahko povzroči ponovitev simptomov HCM. Postopno zmanjšanje odmerka lahko zmanjša stopnjo ponovitve simptomov po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditev odmerka ob sočasni uporabi zdravil

Sočasna uporaba z zmernimi zaviralci CYP2C9, ki so tudi zmerni do močni zaviralci CYP2D6 ali CYP3A, npr. več kot en odmerek flukonazola ali močni induktorji, npr. rifampicin, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasni uporabi afikamtena z močnimi zaviralci CYP2C9 se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba odmerek afikamtena zmanjšati na 5 mg, LVEF in LVOT-G pa oceniti vsakih 4 do 8 tednov, dokler ne dosežete novega vzdrževalnega odmerka afikamtena v prisotnosti zaviralca (glejte poglavje 4.5).

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki so na stabilnem zdravljenju s šibkim zaviralcem CYP2C9, ki je tudi zmeren do močan zaviralec CYP2D6 ali CYP3A (npr. vorikonazol, fluvoksamin). Vzdrževalni odmerek afikamtena ne sme presegati 15 mg.

Za bolnike, ki sprožijo šibek zaviralec CYP2C9, ki je tudi zmerno do močan zaviralec CYP2D6 ali CYP3A, je treba odmerek zdravila MYQORZO zmanjšati na 5 mg, če trenutno prejemajo 15 mg ali 20 mg. Sočasni uporabi se je treba izogniti, če bolniki trenutno prejemajo zdravilo MYQORZO 5 mg ali 10 mg. Vzdrževalni odmerek afikamtena ne sme presegati 15 mg. Vrednosti LVEF in LVOT-G je treba oceniti vsakih 4 do 8 tednov, dokler ne dosežete novega vzdrževalnega odmerka afikamtena v prisotnosti zaviralca (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki nameravajo prekiniti zdravljenje z zmernim do močnim induktorjem CYP2C9 ali CYP3A (npr. karbamazepin), je treba odmerek zmanjšati (z 20 mg na 10 mg; s 15 mg na 5 mg; z 10 mg na 5 mg) v skladu s preglednico 2 (glejte tudi poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki trenutno prejemajo 5 mg, se odmerek 5 mg ohrani. Po prekinitvi zdravljenja z induktorjem je treba oceniti LVEF in LVOT-G. Priporočljivo je oceniti LVEF in LVOT-G ter titrirati odmerek v skladu s preglednico 1.

Preglednica 2: Sprememba odmerka afikamtena s sočasnimi zdravili

Sočasno zdravilo	Začetek zdravljenja z afikamtenom med stabilnim zdravljenjem z zdravilom	Začetek zdravljenja z zdravilom med stabilnim zdravljenjem z afikamtenom	Prekinitev zdravljenja z zdravilom med stabilnim zdravljenjem z afikamtenom
Zaviralci			
Vsak močan zaviralec CYP2C9 (npr. sulfafenazol)	Izogibajte se sočasni uporabi. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, zmanjšajte odmerek afikamtena na 5 mg in vsakih 4 do 8 tednov ocenite LVEF in LVOT-G, dokler ne dosežete novega vzdrževalnega odmerka afikamtena v prisotnosti zaviralca (glejte poglavje 4.5).		
Kateri koli zmeren zaviralec CYP2C9 in zmeren do močan zaviralec CYP3A (npr. flukonazol, adagrasib)	Sočasna uporaba več kot enega odmerka flukonazola je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba adagrasiba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).		

Kateri koli šibek zaviralec CYP2C9 in zmerno do močan zaviralec CYP2D6 ali CYP3A (npr. fluvoksamin, vorikonazol)	Uvedite afikamten v priporočenem začetnem odmerku 5 mg enkrat na dan.	Zmanjšajte odmerek afikamtena z 20 mg na 5 mg, s 15 mg na 5 mg. Izogibajte se uporabi, če imate odmerek 10 mg ali 5 mg afikamtena (glejte poglavje 4.5).	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
	Vzdrževalni odmerek afikamtena ne sme presegati 15 mg. Vrednosti LVEF in LVOT-G je treba oceniti vsakih 4 do 8 tednov, dokler ne dosežete novega vzdrževalnega odmerka afikamtena v prisotnosti zaviralca (glejte poglavje 4.5).		
	Ocenite LVEF in LVOT-G ter titrirajte/spremljajte odmerek v skladu s preglednico 1.		
Induktorji			
Zmeren induktor CYP2C9 in močan induktor CYP3A (npr. rifampicin)	Sočasna uporaba z rifampicinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).		
Vsak zmeren do močan induktor CYP2C9 ali CYP3A (npr. karbamazepin)	Začnite afikamten v priporočenem začetnem odmerku 5 mg enkrat na dan.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.	Zmanjšajte odmerek afikamtena z 20 mg na 10 mg, s 15 mg na 5 mg, z 10 mg na 5 mg. Pri bolnikih, ki trenutno prejemajo 5 mg afikamtena, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.5).
	Ocenite LVEF in LVOT-G ter titrirajte/spremljajte odmerek v skladu s preglednico 1.		

Izpuščeni odmerki

Če je odmerek izpuščen, ga je treba vzeti čim prej na isti dan. Naslednji načrtovani odmerek je treba vzeti ob običajnem času naslednji dan. Na isti dan ni dovoljeno uporabiti dveh odmerkov.

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let in več, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Za bolnike z blago (ocenjena glomerulna filtracija [eGFR] 60 do 89 ml/min) do zmerno (eGFR 30 do 59 ml/min) okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje standardnega priporočenega odmerka in titracijske sheme. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min) ni mogoče dati priporočila za odmerek, ker pri bolnikih s hudo okvaro ledvic afikamten ni bil raziskan (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu) ali zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) ni potrebno prilagajanje standardnega priporočenega odmerka in titracijske sheme. Pri

bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni mogoče dati priporočila za odmere, ker pri bolnikih s hudo okvaro jeter afikamten ni bil raziskan (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost afikamtena pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo se vzame enkrat na dan z obrokom ali brez njega. Tableto je treba pogoltniti celo z vodo in je ni dovoljeno razdeliti, zdrobiti ali žvečiti, saj te metode niso bile raziskane.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Zmerni zaviralci CYP2C9, ki so tudi zmerni do močni zaviralci CYP2D6 ali CYP3A: npr. adagrasib in več kot en odmerek flukonazola (glejte poglavje 4.5).
- Močni induktorji CYP3A4, ki so tudi zmerni induktorji CYP2C9: rifampicin in šentjanževka (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sistolična disfunkcija, opredeljena kot LVEF < 50 %

Afikamten zmanjša kontraktilnost srca in LVEF. Srčno popuščanje zaradi sistolične disfunkcije se lahko pojavi pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce srčnega miozina (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi huda sočasna bolezen (npr. resna okužba) ali aritmija (npr. nova ali nenadzorovana atrijska fibrilacija), obstaja večje tveganje za razvoj sistolične disfunkcije in srčnega popuščanja. Pri asimptomatskem zmanjšanju LVEF ob sočasnih boleznih in aritmijah je treba razmisliti o dodatnem spremljanju (glejte poglavje 4.2).

Klinični status bolnika in LVEF je treba oceniti pred zdravljenjem in redno med njim, odmerki pa ustrezno prilagoditi. Nov pojav ali poslabšanje aritmije, dispneje, bolečine v prsih, utrujenosti, edema nog ali zvišanja N-terminalnega natriuretičnega peptida tipa pro-B (NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) so lahko znaki in simptomi srčnega popuščanja, zahtevajo pa tudi oceno delovanja srca.

Srčno popuščanje ali izguba odziva na afikamten zaradi interakcij

Afikamten se presnavlja z encimi CYP2C9, CYP2D6 in CYP3A. Uvedba nekaterih zdravil, ki zavirajo več poti P450 pri izločanju afikamtena (npr. flukonazol, vorikonazol, fluvoksamin), in močnih zaviralcev CYP2C9 lahko privede do povečane koncentracije afikamtena v krvi in poveča tveganje za srčno popuščanje zaradi sistolične disfunkcije (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

Prekinitve zmernih do močnih induktorjev CYP3A in zmernih do močnih induktorjev CYP2C9 lahko povzroči zvišanje koncentracije afikamtena v krvi in poveča tveganje za srčno popuščanje zaradi sistolične disfunkcije. Nasprotno pa lahko uvedba nekaterih zdravil, ki inducirajo P450s (npr. rifampicin, zmerni do močni induktorji CYP3A ali CYP2C9), povzroči zmanjšanje koncentracije afikamtena v krvi in morebitno izgubo učinkovitosti (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

Bolnike je treba opozoriti na možnost medsebojnega delovanja zdravil, zadevne zdravstvene delavce pa obvestiti o vseh sočasno uporabljenih zdravilih pred in med zdravljenjem z zdravilom MYQORZO.

Nosečnost

Ni dokazov za uporabo afikamtena pri nosečnicah, študije na živalih pa so nezadostne, da bi lahko podale informacije o tveganju za mater ali zarodek in plod pri ljudeh. Poškodbe ploda ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Ponovitev simptomov HCM ob prekinitvi zdravljenja

Prekinitiv zdravljenja z afikamtenom lahko povzroči ponovitev simptomov HCM. V preskušanju SEQUOIA-HCM so o kardiovaskularnih neželenih učinkih poročali pogosteje v skupini z afikamtenom v primerjavi s skupino s placebom, s pojavom med obdobjem izpiranja ($n = 23$ (16,2 %) v primerjavi z $n = 9$ (6,5 %)), pri treh bolnikih pa so se pojavili resni dogodki poslabšanja HCM pri prenehanju uporabe afikamtena. Med prekinitvijo zdravljenja je priporočljivo skrbno spremljanje. Postopno zmanjšanje odmerka lahko zmanjša stopnjo ponovitve simptomov po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pomožna snov z znanim učinkom

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Če se uvede zdravljenje z negativnim inotropnim učinkom, kot so zaviralci kalcijevih kanalčkov brez dihidropiridina ali disopiramid, ali če se pri bolniku, ki prejema afikamten, poveča odmerek zdravila z negativnim inotropnim učinkom, je treba zagotoviti natančen zdravniški nadzor in spremljanje LVEF, dokler niso doseženi stabilni odmerki in klinični odziv (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na afikamten

Afikamten se primarno presnavlja s CYP2C9 in v manjši meri s CYP2D6 in CYP3A z minimalno udeležbo CYP2C19. Sočasna uporaba nekaterih zdravil, ki zavirajo več poti P450 pri izločanju afikamtena, močnih zaviralcev CYP2C9 in zmernih do močnih induktorjev CYP2C9 ali CYP3A lahko vpliva na izpostavljenost afikamtenu (glejte preglednico 3).

Sočasna uporaba je kontraindicirana

Sočasna uporaba afikamtena z več kot enim odmerkom flukonazola in adagrasibom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Flukonazol (400 mg enkrat na dan), ki je zmeren zaviralec CYP2C9, močan zaviralec CYP2C19 in zmeren zaviralec CYP3A, je povečal AUC afikamtena za 278 %. Pričakuje se, da bo adagrasib, zmeren CYP2C9, močan zaviralec CYP3A4 in zmeren zaviralec CYP2D6, povzročil primerljivo ali večjo povečano izpostavljenost afikamtenu kot flukonazol.

Sočasna uporaba afikamtena z zdravili, ki so močni zaviralci CYP3A in tudi zmerni induktorji CYP2C9, kot sta rifampicin ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*), lahko povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije afikamtena, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Priporočljivo je izogibanje močnim zaviralcem CYP2C9 (npr. sulfafenazol) (glejte poglavje 4.2).

Druge interakcije

Interakcije z afikamtenom in morebitnimi sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 3 spodaj (povečanje je označeno kot »↑«, zmanjšanje kot »↓«). Te interakcije temeljijo na študijah medsebojnega delovanja zdravil ali na farmakokinetičnih napovedanih interakcijah na fiziološki osnovi zaradi pričakovanega obsega interakcije.

Preglednica 3: Interakcije med afikamtenom in drugimi zdravili

Zdravilo po mehanizmu	Učinki na ravni afikamtena Povprečna odstotna sprememba AUC	Priporočilo glede sočasne uporabe z afikamtenom
Močan zaviralec CYP3A4 itrakonazol 200 mg enkrat na dan	26 % ↑	To povečanje se ne šteje za klinično pomembno in ne zahteva prilagoditve odmerka afikamtena.
Močan zaviralec CYP2D6 paroksetin 40 mg enkrat na dan	27 % ↑	To povečanje se ne šteje za klinično pomembno in ne zahteva prilagoditve odmerka afikamtena.
Močan zaviralec CYP2D6 in močan zaviralec CYP2C19 fluoksetin 40 mg enkrat na dan	31 % ↑	To povečanje se ne šteje za klinično pomembno in ne zahteva prilagoditve odmerka afikamtena.
Močan zaviralec CYP2C9 sulfafenazol	Interakcija ni raziskana Pričakuje se, da sočasna uporaba močnega zaviralca CYP2C9 poveča izpostavljenost afikamtenu.	Sočasni uporabi se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, zmanjšajte odmerke afikamtena na 5 mg in vsakih 4 do 8 tednov ocenite LVEF in LVOT-G, dokler ne dosežete novega vzdrževalnega odmerka afikamtena v prisotnosti zaviralca. (Poglavje 4.2, Preglednica 1) Pričakuje se, da se bo razpolovna doba afikamtena v kombinaciji z močnim zaviralcem CYP2C9 povečala (~7 do 10 dni). Novo stanje dinamičnega ravnovesja afikamtena bi se v tem primeru doseglo 5 do 7 tednov po uvedbi zaviralca.
Zmerni zaviralci CYP2C9, ki so tudi zmerni do močni zaviralci CYP2D6 ali CYP3A flukonazol 400 mg enkrat na dan npr. adagrasib	278 % ↑ Interakcija z adagrasibom ni bila raziskana, pričakuje pa se podobno povečanje izpostavljenosti afikamtenu, kot ga povzroča flukonazol.	Sočasna uporaba je kontraindicirana za adagrasib in več kot en odmerek flukonazola (poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi enkratnega odmerka 150 mg flukonazola prilagoditev odmerka afikamtena ni potrebna. Pri enkrat tedenskem jemanju je treba vsakih 4 do 8 tednov oceniti LVEF in LVOT-G, dokler ni dosežen nov vzdrževalni odmerek

		afikamtena v prisotnosti flukonazola.
Šibki zaviralci CYP2C9, ki so tudi zmerni do močni zaviralci CYP2D6 ali CYP3A fluvoksamin vorikonazol	Interakcije niso bile raziskane. Pričakuje se, da bo sočasna uporaba fluvoksamina in vorikonazola povečala izpostavljenost afikamtenu.	Pozor, prilagodite odmerke afikamtena (poglavje 4.2). Ocenite LVEF in LVOT-G vsakih 4 do 8 tednov, dokler ne dosežete novega vzdrževalnega odmerka afikamtena v prisotnosti zaviralca (poglavje 4.2, preglednica 1). Pričakuje se, da se bo razpolovna doba afikamtena povečala (~ 1 teden). Novo stanje dinamičnega ravnovesja afikamtena bi se nato lahko doseglo 4 do 6 tednov po uvedbi zaviralca.
Šibki zaviralci CYP2C9, ki so tudi šibki do zmerni zaviralci CYP2D6 ali CYP3A amiodaron	Amiodaron je bil v kliničnih študijah uporabljen sočasno. Izpostavljenost afikamtenu se lahko poveča.	Amiodaron je bil sočasno uporabljan v kliničnih študijah. Pri večini bolnikov je bil vzdrževalni odmerek afikamtena 5 in 10 mg. Ob začetku ali prenehanju sočasne uporabe amiodarona se priporoča ocenjevanje LVEF in LVOT-G vsakih 4 do 8 tednov. Amiodaron ima dolgo razpolovno dobo, zato lahko ostanejo interakcije prisotne več mesecev po koncu zdravljenja z amiodaronom.
Močni induktorji CYP3A4, ki so tudi zmerni induktorji CYP2C9 rifampicin Šentjanževka	Interakcije niso bile raziskane. Pričakuje se, da bo sočasna uporaba rifampicina in drugih močnih zaviralcev CYP3A, ki so tudi zmerni induktorji CYP2C9, zmanjšala izpostavljenost afikamtenu, kar povzroči izgubo terapevtskega učinka.	Kontraindicirano (poglavje 4.3)
Zmerni do močni zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 karbamazepin 300 mg dvakrat na dan npr. rifabutin, efavirenz	51 % ↓ Interakcije niso bile raziskane, vendar se pričakujejo podobni učinki.	To zmanjšanje izpostavljenosti afikamtenu lahko povzroči zmanjšanje terapevtskega učinka. Vzdrževalni odmerek afikamtena se lahko poveča do največjega odmerka 20 mg enkrat na dan.

Učinek afikamtena na druga zdravila

Sočasna uporaba afikamtena ne bo povzročila klinično pomembnih interakcij z zdravili, ki so občutljivi substrati encimov CYP ali prenašalcev zdravil.

Afikamten je povečal skupno izpostavljenost dabigatranu za 26 %, zato afikamten ni klinično pomemben zaviralec P-glikoproteina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi afikamtena pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva zdravila na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Pred uporabo in med nosečnostjo je potrebna skrbna ocena koristi/tveganja, zdravila MYQORZO pa se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z afikamtenom.

Glede na način delovanja afikamtena ni mogoče izključiti negativnega inotropnega učinka na srce ploda. Če se ženska med nosečnostjo zdravi z afikamtenom, se priporoča redna ehokardiografija ploda (npr. vsaka 2 tedna). Če se opazijo kakršni koli znaki srčne disfunkcije ploda, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z afikamtenom, pri čemer je treba upoštevati tudi razpolovni čas afikamtena v materinem telesu (približno 3,3 dneva, glejte poglavje 5.2). Pri spremljanju ženske je treba upoštevati prilagoditve krvnega obtoka na nosečnost.

Dojenje

Ni znano, ali se afikamten/presnovki izločajo v materino mleko. Ni dovolj podatkov o izločanju afikamtena/presnovkov v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom MYQORZO, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatki o vplivu afikamtena na plodnost pri ljudeh niso na voljo. V študijah na živalih niso opazili nobenega vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Afikamten ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med uporabo afikamtena se lahko pojavi omotica. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali uporabljajo strojev, če so omotični.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri afikamtenu, so omotica (4,2 %), sistolična disfunkcija, opredeljena kot LVEF < 50 % (3,5 %), palpitacije (7 %) in hipertenzija (7,7 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostnost neželenih učinkov temelji na pogostnosti neželenih učinkov, ki so posledica vseh vzrokov,

pri 142 bolnikih, izpostavljenih afikamtenu v študiji SEQUOIA-HCM (glejte poglavje 5.1), pri čemer je mediano trajanje zdravljenja 24,1 tedna (razpon 3,9 do 29,4 tedna).

Neželeni učinki, vključeni v preglednico 4, so navedeni glede na organski sistem po MedDRA. Znotraj vsake skupine organskih sistemov so neželeni učinki predstavljeni po padajočem vrstnem redu pogostnosti in resnosti. Poleg tega je ustrezna kategorija pogostnosti za vsak neželeni učinek opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 4: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	omotica	Pogosti
Srčne bolezni	sistolična disfunkcija ¹	Pogosti
	palpitacije	Pogosti
Žilne bolezni	hipertenzija	Pogosti

¹ Opredeljeno kot LVEF < 50 % s simptomi ali brez njih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sistolična disfunkcija

V študiji SEQUOIA-HCM je v 24-tedenskem obdobju zdravljenja pri 3,5 % bolnikov v skupini z afikamtenom prišlo do reverzibilnega, odmerku sorazmernega zmanjšanja LVEF na < 50 % (mediana 47 %; razpon od 34 % do 49 %). En bolnik v skupini z afikamtenom je imel asimptomatski LVEF < 40 %. Zmanjšanje vrednosti LVEF na < 50 % ni zahtevalo prekinitve zdravljenja in ni bilo povezano s kliničnim srčnim popuščanjem (glejte poglavje 4.4).

Učinki na krvni tlak

V skupini z afikamtenom so pogosteje poročali o neželenih učinkih hipertenzije v primerjavi s skupino s placebom (7,7 % v primerjavi z 2,1 %). Povprečno zvišanje krvnega tlaka, povezano z zdravljenjem z afikamtenom, je bilo 2,3 mmHg za sistolični krvni tlak in 3,1 mmHg za diastolični krvni tlak. Večina poročil o hipertenziji je bila pri bolnikih z anamnezo hipertenzije, vsa poročila pa so bila ne-resna in blaga ali zmerna. Povečanje krvnega tlaka, povezano z afikamtenom, naj bi bilo posledica razbremenitve obstrukcije LVOT z izboljšanim minutnim volumenom srca.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji enkratni odmerek 75 mg afikamtena je bil dan 1 zdravemu udeležencu in je povzročil LVEF 35 % 1,5 ure po odmerku, ki je bil asimptomatičen, z okrevanjem na LVEF 52 % v 4 urah po odmerku. Zdravljenje prevelikega odmerjanja, ki je sestavljeno iz prekinitve zdravljenja z afikamtenom in medicinskih podpornih ukrepov za ohranjanje hemodinamične stabilnosti, vključno s skrbnim spremljanjem življenjskih znakov in LVEF ter zdravljenjem kliničnega stanja bolnika. Preveliko odmerjanje pri ljudeh je lahko življenjsko nevarno in povzroči asistolijo z neodzivnostjo na kakršno koli medicinsko intervencijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, druga zdravila za bolezni srca, oznaka ATC: še ni bila dodeljena

Mehanizem delovanja

Afikamten je reverzibilen alosterični zaviralec srčnega miozina, ki se veže neposredno na motorično domeno srčnega miozina in preprečuje prehod v stanje, kjer nastaja sila. Neklinični podatki kažejo, da je afikamten selektiven za srčno izoformo miozina v primerjavi s hitrim skeletnim miozinom. Natančneje, afikamten je zaviral miofibrilarno ATPazo pri govejem srcu s približno 5-kratno večjo močjo kot hitro skeletno miofibrilarno ATPazo pri kuncih. Zasnovan je tako, da zmanjša hiperkontraktilnost v srčnem sarkomeru, ki je temelj patofiziologije HCM. Posledično zmanjšanje kontraktilnosti srca zmanjša obstrukcijo LVOT pri bolnikih s HCM.

Farmakodinamični učinki

LVEF

V študiji SEQUOIA-HCM je bila povprečna [standardna deviacija (SD)] vrednost LVEF v mirovanju ob izhodišču 74,8 % (5,5 %) pri bolnikih v skupini z afikamtenom in 74,8 % (6,3 %) v skupini s placebom. V skladu z mehanizmom delovanja afikamtena je bila povprečna sprememba [standardna napaka (standardna error – SE)] od izhodišča pri LVEF -6,8 % (0,6 %) v skupini z afikamtenom in -2 % (0,6 %) v skupini s placebom ob koncu 24-tedenskega obdobja zdravljenja. Povprečni LVEF je bil podoben med skupinama z afikamtenom in placebom 4 tedne po koncu zdravljenja.

Obstrukcija LVOT

V študiji SEQUOIA-HCM sta bila povprečna (SD) vrednost v mirovanju in Valsalva LVOT-G ob izhodišču 54,8 (27) in 82,9 (32) mmHg za bolnike v skupini z afikamtenom ter 55,3 (32,2) in 83,3 (32,7) mmHg v skupini s placebom. V 24. tednu so bile povprečne (SE) spremembe od izhodišča pri vrednosti v mirovanju in Valsalva LVOT-G -35,8 (2,1) mmHg oziroma -48,1 (2,4) mmHg za skupino z afikamtenom ter 4,1 (2,1) mmHg oziroma 2,2 (2,4) mmHg za skupino s placebom. Vrednost Valsalva LVOT-G je bila podobna izhodiščni vrednosti za obe skupini zdravljenja 4 tedne po prekinitvi zdravljenja.

Srčni biomarkerji

V študiji SEQUOIA-HCM sta bila geometrična srednja vrednost NT-proBNP in troponin I ob izhodišču 734,7 pg/ml in 17,1 ng/l za bolnike v skupini z afikamtenom ter 709,8 pg/ml in 16,6 ng/l v skupini s placebom. V 24. tednu je bila sorazmerna sprememba glede na NT-proBNP in troponin I 0,19 oziroma 0,58 za skupino z afikamtenom in 0,99 oziroma 1,01 za skupino s placebom. NT-proBNP in troponin I sta bila podobna izhodiščni vrednosti za obe skupini zdravljenja 4 tedne po prekinitvi zdravljenja.

Srčna elektrofiziologija

Rezultati temeljite študije QT so pokazali izostanek podaljšanja QTc v celotnem razponu terapevtske koncentracije afikamtena. Pri enkratnem odmerku 50 mg (podobna izpostavljenost kot 20 mg z dnevnim odmerjanjem v stanju dinamičnega ravnovesja) so bile zgornje meje predvidene spremembe, s popravkom placeba, od izhodišča v intervalu QT, s popravkom Fridericia ($\Delta\Delta QTcF$) 90-odstotni interval zaupanja za afikamten, < 10 msek.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost afikamtena je bila ocenjena v študiji SEQUOIA-HCM, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji 3. faze pri 282 odraslih (142 afikamten, 140 placebo) s simptomatsko oHCM, razreda II in III po NYHA, LVEF ≥ 60 % ter vrednostjo v mirovanju oz. najvišjo vrednostjo Valsalva LVOT-G ≥ 30 in ≥ 50 mmHg pri presejanju.

Izključeni so bili bolniki z znano motnjo infiltracije ali nalaganja/kopičenja, ki je povzročila srčno hipertrofijo, kot so Noonanov sindrom, Fabryjeva bolezen ali amiloidoza.

Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1, da so prejeli začetni odmerek 5 mg afikamtena ali placebo enkrat na dan 24 tednov. Dejavniki stratifikacije so vključevali izhodiščno uporabo beta blokatorjev in kardiopulmonalni obremenitveni test (CPET) z ergometrom (tekalna steza ali kolo). Na začetku je beta blokatorje uporabljalo 61,3 % bolnikov, ne-dihidropiridinske zaviralce kalcijevih kanalčkov pa 28,7 % udeležencev. Poleg tega je 12,8 % bolnikov jemalo disopiramid. Na splošno 14,5 % bolnikov ob izhodišču ni prejelo nobenega osnovnega zdravila.

Na splošno so bili osnovni demografski podatki in značilnosti bolezni uravnoteženi med skupinami zdravljenja. V študijo so vključili bolnike s povprečno starostjo 59,1 leta; (razpon od 18 do 84 let), 59 % moških, 79 % belcev, 19 % Azijcev in 1 % črncev ali afriških Američanov. Povprečna vrednost indeksa telesne mase je bila 28,1 kg/m², povprečni srčni utrip v mirovanju 66 utr./min in povprečni krvni tlak 125/74 mmHg. V študiji SEQUOIA-HCM je bilo 57 bolnikov starih 65 let in več. Noben bolnik ni bil predhodno zdravljeno s septalno redukcijsko terapijo (SRT). Ob izhodišču je bilo 76 % randomiziranih bolnikov razreda II NYHA, 24 % pa razreda III NYHA. Mediana LVEF je znašala 75,6 %, povprečna vrednost LVOT-G med mirovanjem je bila 55,1 mmHg, povprečna vrednost Valsalva LVOT-G je bila 83,1 mmHg, povprečna ocena kliničnega povzetka po vprašalniku o kardiomiopatiji Kansas City (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score – KCCQ-CSS) pa je bila 74,7.

Bolniki so začeli jemati odmerek 5 mg enkrat na dan. Odmerki so bili individualno titrirani v 2., 4. in 6. tednu, če je bila vrednost Valsalva LVOT-G ≥ 30 mmHg in LVEF ≥ 55 % v 5-miligramskih intervalih do največjega odmerka 20 mg enkrat dnevno. V 24. tednu v skupini z afikamtenom je 46 % bolnikov prejelo 20-miligramski odmerek, 35 % je prejelo 15-miligramski odmerek, 15,3 % je prejelo 10-miligramski odmerek in 3,6 % 5-miligramski odmerek.

Primarni opazovani dogodek – največji privzem kisika (pVO_2)

V študiji SEQUOIA-HCM je bil primarni opazovani dogodek spremembe od izhodišča v pVO_2 do 24. tedna statistično pomemben in večji v skupini z afikamtenom v primerjavi s placebom, kot je prikazano v preglednici 5.

Sekundarni opazovani dogodki

Učinke zdravljenja afikamtena na zdravstveno stanje, funkcionalno zmogljivost in obstrukcijo LVOT so ocenili s spremembo KCCQ-CSS, deležem bolnikov z izboljšanjem za ≥ 1 razred po funkcionalnem razredu NYHA, spremembo od izhodišča pri vrednosti Valsalva LVOT-G, deležem bolnikov z vrednostjo Valsalva LVOT-G ≤ 30 mmHg in trajanjem primernosti za septalno redukcijsko terapijo (SRT). V 24. tednu so bolniki, ki so prejeli afikamten, imeli večje izboljšanje v primerjavi s skupino s placebom v vseh sekundarnih točkah (preglednica 5).

Preglednica 5: Analiza opazovanih dogodkov iz študije SEQUOIA-HCM

Opazovani dogodki	Afikamten N = 142	Placebo N = 140
Sprememba od izhodišča v pVO₂ po CPET		
Izhodiščna vrednost (ml/min/kg), srednja vrednost (SD)	18,4 (4,4)	18,6 (4,5)
24. teden		
Srednja vrednost LS (SE)	1,76 (0,25)	0,02 (0,25)
Povprečna razlika LS v primerjavi s placebom (95-odstotni IZ)	1,74 (1,04; 2,44)	
p-vrednost	< 0,0001	
Sprememba od izhodišča v KCCQ-CSS¹		
Izhodišče, srednja vrednost (SD)	75,6 (18,4)	73,7 (17,6)
12. teden, n (%)	11,1 (0,9)	4 (0,9)
Razlika (95-odstotni IZ)	7 (4,5; 9,5)	
p-vrednost	< 0,0001	
24. teden, n (%)	11,6 (1)	4,3 (1)
Razlika (95-odstotni IZ)	7,3 (4,6; 10,1)	
p-vrednost	< 0,0001	
Delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 10 točk pri KCCQ-CSS¹		
12. teden, n (%)	63 (44,4)	33 (23,6)
Razlika (95-odstotni IZ)	20,8 (10; 31,6)	
p-vrednost	< 0,001	
24. teden, n (%)	69 (48,6)	38 (27,1)
Razlika (95-odstotni IZ)	21,5 (10,6; 32,5)	
p-vrednost	< 0,001	
Delež bolnikov, ki so ostali primerni za SRT⁴		
Izhodišče	N = 32	N = 29
24. teden, n (%)	4 (12,5)	14 (48,3)
Razlika (95-odstotni IZ)	OR: 0,16 (0,03; 0,61) Razlika: -36,5 (-58,5; -14,5)	
p-vrednost	OR, p = 0,005 Razlika, p = 0,002	
Trajanje primernosti za SRT¹		
Dnevi primernosti za SRT v 24 tednih zdravljenja, n (%)	35,3 (7,9)	113,4 (8,1)
Razlika (95-odstotni IZ)	-78,1 (-99,8; -56,3)	
p-vrednost	< 0,0001	
Sprememba od izhodišča pri Valsalva LVOT-G (mmHg)¹		
Izhodišče, srednja vrednost (SD)	83 (32)	83 (32,7)
12. teden, n (%)	-46 (2,4)	2,6 (2,4)
Razlika (95-odstotni IZ)	-48 (-55; -42)	

p-vrednost	< 0,0001	
24. teden, n (%)	-48 (2,4)	2,2 (2,4)
Razlika (95-odstotni IZ)	-50 (-57; -44)	
p-vrednost	< 0,0001	
Delež bolnikov z Valsalva LVOT-G < 30 (mmHg)⁴		
12. teden, n (%)	74 (52,1)	8 (5,7)
Razlika (95-odstotni IZ)	OR: 18 (7,8; 44,4) Razlika: 46,4 (37,3; 55,5)	
p-vrednost	< 0,0001	
24. teden, n (%)	70 (49,3)	5 (3,6)
Razlika (95-odstotni IZ)	OR: 25,5 (10,1; 88,2) Razlika: 45,7 (36,9; 54,5)	
p-vrednost	< 0,0001	
Delež bolnikov z izboljšanjem za ≥ 1 razred NYHA⁴		
12. teden, n (%)	69 (48,6)	25 (17,9)
Razlika (95-odstotni IZ)	OR: 4,6 (2,6; 8,4) Razlika: 30,8 (20,6; 41)	
p-vrednost	< 0,0001	
24. teden, n (%)	83 (58,5)	34 (24,3)
Razlika (95-odstotni IZ)	OR: 4,4 (2,6; 7,6) Razlika: 34,2 (23,4; 45)	
p-vrednost	< 0,0001	

CPET: kardiopulmonalni obremenitveni test; KCCQ CSS: vprašalnik o kardiomiopatiji Kansas City – ocena kliničnega povzetka; NYHA: newyorško združenje za srce; LVOT-G: gradient iztočnega trakta levega prekata; SRT: septalna redukcijska terapija

¹ povprečje LS (SE) in povprečna razlika LS (95-odstotni IZ), predstavljena za neprekinjene opazovane dogodke.

² KCCQ CSS meri telesne omejitve in simptome, povezane s srčnim popuščanjem, ki jih je zaznal bolnik. KCCQ CSS se giblje od 0 do 100, višje ocene pa predstavljajo boljše zdravstveno stanje.

³ NYHA vključuje razrede od I do IV.

⁴ Število (odstotek) odzivnih oseb in razlika v stopnji (Diff) in skupna OR (natančen 95-odstotni IZ za OR) so predstavljeni za binarne končne točke.

Preučevali so vrsto demografskih značilnosti, izhodiščne značilnosti bolezni in izhodiščno sočasno zdravlilo (npr. uporaba zaviralcev beta) za njihov vpliv na izide. Rezultati primarne analize so dosledno dajali prednost afikamtenu v vseh podskupinah.

Učinek afikamtena na gradient iztočnega trakta levega prekata po manevru Valsalva je bil razmeroma hiter, pri čemer je bila povprečna razlika med skupinama -20 mm Hg (95-odstotni IZ, -27,3 do -13,3) po 2 tednih.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom MYQORZO za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju hipertrofične kardiomiopatije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izpostavljenost afikamtenu se poveča sorazmerno glede na odmere po večkratnih odmerkih enkrat na dan od 1 mg do 75 mg afikamtena. Farmakokinetika afikamtena je bila primerljiva med zdravimi udeleženci in bolniki z oHCM: zdravi udeleženci so pokazali le za 23 % manjšo izpostavljenost kot bolniki z oHCM. Geometrijska povprečna razmerja kopičenja za afikamten so bila podobna po stopnjah odmerka in so se gibala od 4,57 do 4,82.

Absorpcija

Afikamten se hitro absorbira s povprečnim časom do največje koncentracije ($t_{\max}$) 1,5 do 2 uri. Največja koncentracija afikamtena ($C_{\max}$) in najmanjša koncentracija (C_{trough}) po 20 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja sta bili 336 in 288 ng/ml. Biološka uporabnost afikamtena po peroralni uporabi ni znana. Po uporabi z obrokom z visoko vsebnostjo maščob oz. visokokaloričnim obrokom niso opazili klinično pomembnih razlik v AUC in $C_{\max}$ za afikamten.

Porazdelitev

Afikamten je približno 90-odstotno vezan na plazemske beljakovine in kaže navidezno prostornino porazdelitve 309 l. Razmerje med krvjo in plazmo je bilo 0,94.

Biotransformacija

Afikamten se pri ljudeh obsežno presnavlja, predvsem s CYP2C9 (50 %) s prispevki CYP3A (26 %) in CYP2D6 (21 %) ter minimalno udeležbo CYP2C19 (3 %). Afikamten se primarno presnavlja v dva farmakološko neaktivna presnovka, CK-3834282 in CK-3834283, ki krožita pri približno 56 % oziroma 103 % matične spojine v plazmi.

CYP2C9 je polimorfni encim. Literaturni podatki kažejo, da različice CYP2C9*2*3 in še posebej CYP2C9*3*3 povzročajo manjšo aktivnost. Te različice imajo še vedno 15–45 % aktivnosti normalnih metabolizatorjev, kar je dokazano na farmakokinetiki več občutljivih substratov. Ker se afikamten presnavlja tudi z encimi CYP, razen CYP2C9, in ker pri bolnikih s fenotipom slabega metabolizatorja CYP2C9 ostaja nekaj aktivnosti CYP2C9, niti genotipizacija niti od genotipa odvisen začetni odmerek nista potrebna.

Izločanje

Afikamten ima mediano končne razpolovne dobe ($t_{1/2}$) in čas do stanja dinamičnega ravnovesja približno 80 ur oziroma 17 dni pri bolnikih z oHCM. Večina (~95 %) bolnikov z oHCM naj bi imela $t_{1/2}$ manj kot 155 ur in dosegla stanje dinamičnega ravnovesja do 33 dni dnevnega odmerjanja afikamtena. V stabilnem stanju je razmerje med najvišjo in najnižjo koncentracijo v plazmi pri enkratnem dnevnem odmerjanju približno 1,2. Celotni očistek je 2,6 l/h, ledvični očistek pa < 0,1 % celotnega očistka.

Po enkratnem 20-miligramskem radioaktivno označenem odmerku afikamtena se je 32 % (0,055 % nespremenjenega afikamtena) izločilo z urinom, 58 % (5 % nespremenjenega afikamtena) pa z blatom.

Posebne populacije

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki afikamtena na podlagi starosti (18 do 83 let) ali etnične pripadnosti.

Opazili so majhne, a pomembne razlike v izpostavljenosti afikamtenu pri spolu in telesni masi. Pri ženskah je bila izpostavljenost za 31 % večja kot pri moških. Najvišji kvartil telesne mase pri bolnikih (105 kg) je izkazal za 44 % manjšo izpostavljenost afikamtenu kot najnižji kvartil telesne mase pri bolnikih (64 kg).

Okvara ledvic

Populacijske farmakokinetične analize niso pokazale klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki afikamtena (14- do 28-odstotno povečanje izpostavljenosti) na podlagi blage do zmerne (eGFR ≥ 30 ml/min) ledvične okvare. Učinki hude (eGFR < 30 ml/min) ledvične okvare niso znani.

Okvara jeter

Na podlagi študije 1. faze ni pričakovati klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki afikamtena pri blagi (razred A po Child-Pughu) do zmerni (razred B po Child-Pughu) okvari jeter. Zmerna okvara jeter ni pokazala nobene spremembe izpostavljenosti afikamtenu. Učinki hude okvare jeter (razred C po Child-Pughu) niso znani.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika afikamtena ni bila raziskana pri bolnikih, mlajših od 18 let.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Embrio-fetalni in postnatalni razvoj

Pri peroralnem dajanju afikamtena v študiji embrio-fetalne toksičnosti pri podganah so opazili povečanje števila zgodnjih in poznih resorpcij, zmanjšanje povprečne telesne mase ploda v skupini in nepravilnosti ploda, kot sta kratek rep (1 plod) in ukrivljen rep (2 ploda), pri toksičnih izpostavljenostih mater, 2,5-krat večjih od največjega priporočenega odmerka za ljudi (MRHD) 20 mg afikamtena na podlagi AUC. Pri izpostavljenosti 1,9-krat nad MRHD na podlagi AUC ni bilo z afikamtenom povezanih neželenih učinkov na rast ploda oziroma zunanjih ali visceralnih sprememb ploda.

Ko je bil afikamten peroralno uporabljen v študiji embrio-fetalne toksičnosti pri kuncih, so opazili povečanje števila poznih resorpcij pri toksičnih izpostavljenostih mater pod MRHD. Ta študija se šteje za nezadostno.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja so afikamten dajali podganjim materam v odmerkih do 6 mg/kg/dan med organogenezo do kotitve in odstavljanja, za kar se pričakuje, da bo pri izpostavljenosti blizu MRHD. Pri odmerku 6 mg/kg/dan se je zmanjšala telesna masa matere, povečala masa srca, znižal se je indeks sposobnosti preživetja pri mladičih, zmanjšala se je povprečna telesna masa skupine, pojavil se je sum na dehidracijo, odsotnost mlečnega pasu in opazili so ukrivljen rep. Pri NOAEL 1,5 mg/kg/dan ni bilo nobenih učinkov na matere in nobenih učinkov na parametre spolnega zorenja, nevrovedenjske ali reproduktivne funkcije pri potomcih podgan. Pri teh odmerkih niso opazili znakov teratogenega potenciala, povezanega z zdravilom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Mikrokristalna celuloza (E 460(i))
Manitol (E 421)
Premreženi natrijev karmelozat (E 468)
Hidroksipropilceluloza (E 463)
Natrijev lavrilsulfat
Magnezijev stearat (E 470b)

Filmska obloga

Makrogol in polivinilalkohol, graftkopolimer (E 1209)
Smukec (E 553b)
Titanov dioksid (E 171)
Glicerol mono- in dikaprilat dikaprinat (E 471)
Polivinilalkohol (E 1203)
Indigotin aluminijevo barvilo (E 132)
Karmin (E 120)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot s polivinilklorid (PVC)/aluminijasto folijo, ki vsebuje 14 filmsko obloženih tablet.

Vsebina pakiranje 28 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
Bourgoin Jallieu, 38300
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom afikamtena na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom z nacionalnim pristojnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen izobraževanju zdravstvenih delavcev in bolnikov o pomembnih možnih tveganjih za srčno popuščanje zaradi sistolične disfunkcije in embrio-fetalne toksičnosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo trži, vsi zdravstveni delavci, ki predpisujejo zdravilo, dostop do/prejmejo paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce, ki vsebuje:

- Informacije o tem, kje je na voljo najnovejši povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Kontrolni seznam za zdravstvene delavce
- Kartico za bolnika

Izjava: » ▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti« bo vključena v vsa izobraževalna gradiva skupaj z navodili za poročanje o neželenih učinkih.

Kontrolni seznam za zdravstvene delavce bo vseboval naslednja sporočila:

Pred začetkom zdravljenja z afikamtenom

Za bolnice v rodni dobi:

- Bolnico seznajte z možnim tveganjem toksičnosti za zarodek in plod, povezanim z afikamtenom, in o potrebi po nadaljnjem spremljanju (ehokardiografija ploda) v primeru nosečnosti.
- Svetujte o potrebi po izogibanju nosečnosti in uporabi učinkovite oblike kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom MYQORZO.
- Pogovorite se o vidikih koristi in tveganj zdravljenja med nosečnostjo in o potrebi po rednem spremljanju (npr. vsaka 2 tedna) delovanja srca ploda med nosečnostjo.
- Bolnici naročite, da mora zdravnika takoj obvestiti, če je noseča, misli, da bi lahko bila noseča, ali namerava zanositi.

Za vse bolnike:

- Prepričajte se, da je bolnikov LVEF pri nedavni oceni $\geq 55\%$.
- Bolnika seznajte z možnim tveganjem za sistolično disfunkcijo, ki vodi do srčnega popuščanja med zdravljenjem z afikamtenom, in mu naročite, da se mora nemudoma posvetovati z zdravnikom ali poiskati zdravniško pomoč ob novem pojavu ali poslabšanju aritmije, dispneje, bolečine v prsih, utrujenosti ali edema nog.
- Prepričajte se, da bolnik med jemanjem afikamtena ne načrtuje jemanja flukonazola ali rifampicina.
- Ocenite možne interakcije z drugimi zdravili. Preverite, ali je bolnik na stabilnem zdravljenju z zaviralci CYP2C9 ali induktorjem CYP2C9 ali CYP3A v skladu s poglavji 4.2, 4.4 in 4.5 Povzetka glavnih značilnosti zdravila.
- Bolniku svetujte, naj ne začne ali preneha uporabljati oziroma spremeni uporabe katerega koli zdravila brez posvetovanja z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal.
- Bolniku svetujte, naj afikamten vzame, kot je predpisano, in ga seznajte s tem, kaj storiti v primeru zamujenega odmerka ali prevelikega odmerka.
- Poudarite, da vsako pakiranje vsebuje kartico za bolnika.

Med zdravljenjem ob vsakem kontrolnem pregledu (kot je opisano v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Za bolnice v rodni dobi:

- Bolnico opomnite na možno tveganje toksičnosti za zarodek in plod, povezano z afikamtenom, in potrebo po nadaljnjem spremljanju (ehokardiografija ploda) v primeru nosečnosti.
- Ženske v rodni dobi opomnite na potrebo po uporabi učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem.
- Bolnici naročite, da mora zdravnika obvestiti, če je noseča ali namerava zanositi, in da je v primeru nosečnosti treba izvajati redno spremljanje (npr. vsaka 2 tedna) funkcije srca ploda.
- Zagotovite skrbno spremljanje bolnice; za spremljanje znakov nepravilne funkcije srca ploda razmislite o ehokardiografiji ploda.

Za vse bolnike:

- Ocenite bolnika glede znakov, simptomov in kliničnih ugotovitev srčnega popuščanja v skladu z navodili, navedenimi v poglavju 4.4 Povzetka glavnih značilnosti zdravila.
- Izvedite ehokardiogram, da ocenite LVEF (glede na pogostost, navedeno v poglavju 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila) in Valsalva LVOT-G ter vzdržujte, prilagodite ali

zadržite zdravljenje z afikamtenom v skladu s poglavjem 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

- Ocenite bolnika za resne bolezni (npr. hude okužbe), nove aritmije (npr. nova ali nenadzorovana atrijska fibrilacija ali druga nenadzorovana tahiaritmija) in poslabšanje sistolične funkcije.
- Bolnika opomnite, da se mora nemudoma posvetovati z zdravnikom ali poiskati zdravniško pomoč ob novem pojavu ali poslabšanju aritmije, dispneje, bolečine v prsih, utrujenosti ali edema nog.
- Preverite, ali namerava bolnik začeti zdravljenje z zaviralcem CYP2C9 ali prekiniti induktor CYP2C9 ali CYP3A in prilagoditi odmerek v skladu s poglavjem 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila.
- Bolniku svetujte, naj ne začne ali preneha uporabljati oziroma spremeni uporabe katerega koli zdravila brez posvetovanja z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal.
- Bolniku svetujte, naj afikamten vzame, kot je predpisano, in ga seznanite s tem, kaj storiti v primeru izpuščenega odmerka ali prevelikega odmerka.

Kartica bolnika, ki je del Priloge IIIa informacij o zdravilu, vsebuje naslednja ključna sporočila:

Za bolnice v rodni dobi:

- Učinki zdravila MYQORZO na nerojenega otroka niso popolnoma znani.
- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito obliko kontracepcije.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, takoj obvestite zdravnika.
- Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih tveganjih jemanja tega zdravila med nosečnostjo in se odločil, ali z zdravljenjem začeti oziroma nadaljevati.
- Če se med nosečnostjo zdravite z zdravilom MYQORZO, bo zdravnik z ehokardiogrami skrbno spremljal vašo in otrokovo srčno funkcijo. Če pride do spremembe v delovanju vašega srca ali srca vašega otroka, lahko zdravnik prilagodi vaš odmerek ali prekine zdravljenje.

Za vse bolnike:

- Navodilo bolniku, naj ima kartico za bolnika ves čas pri sebi in jo pokaže vsakemu zdravstvenemu delavcu, ki ga obravnava.
- Izjava, da je afikamten indiciran za zdravljenje simptomatske obstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.
- Informacije o možnem tveganju za srčno popuščanje zaradi sistolične disfunkcije.
- Informacije o tem, da se je pomembno udeleževati terminov za ehokardiogram, saj mora zdravnik preveriti učinek zdravila MYQORZO na srce.
- Navodila za takojšnje obveščanje zdravnika ob novem pojavu ali poslabšanju nepravilnega srčnega utripa, zasoplosti, bolečine v prsih, utrujenosti, otekanja nog ali resnih okužb.
- Navodila, da ne sme začeti ali prenehati uporabljati oziroma spremeniti uporabe katerega koli zdravila brez posvetovanja z zdravnikom, ki je predpisal afikamten.
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je zdravilo predpisal.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

MYQORZO 5 mg filmsko obložene tablete
afikamten

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg afikamtena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Za več informacij glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Tablete pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

MYQORZO 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

MYQORZO 5 mg tablete
afikamten

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Cytokinetics

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

MYQORZO 10 mg filmsko obložene tablete
afikamten

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg afikamtena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Za več informacij glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Tablete pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/0/00/000/000

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

MYQORZO 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

MYQORZO 10 mg tablete
afikamten

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Cytokinetics

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

MYQORZO 15 mg filmsko obložene tablete
afikamten

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg afikamtena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Za več informacij glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Tablete pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/0/00/000/000

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

MYQORZO 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

MYQORZO 15 mg tablete
afikamten

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Cytokinetics

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

MYQORZO 20 mg filmsko obložene tablete
afikamten

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg afikamtena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Za več informacij glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Tablete pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/0/00/000/000

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

MYQORZO 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

MYQORZO 20 mg tablete
afikamten

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Cytokinetics

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

KARTICA ZA BOLNIKA

MYQORZO ▼
(afikamten)

Navodila za bolnika: Kartico **imejte vedno** s seboj. Vsakemu zdravstvenemu delavcu, ki vas obravnava, povejte, da jemljete afikamten, in mu pokažite to kartico.

Afikamten je indiciran za zdravljenje obstruktivne hipertrofične kardiomiopatije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo ali se obrnite na *[vstavite lokalne kontaktne podatke]*.

Varnostne informacije za bolnice v rodni dobi:

- *Učinki zdravila MYQORZO na nerojenega otroka niso popolnoma znani.*
- Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.
- Tega zdravila ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če vaš zdravnik oceni vaše stanje in vam zdravilo kljub temu predpiše.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, takoj obvestite zdravnika.
- Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih tveganjih jemanja tega zdravila med nosečnostjo in se odločil, ali z zdravljenjem začeti oziroma nadaljevati.
- Če se med nosečnostjo zdravite z zdravilom MYQORZO, bo zdravnik skrbno spremljal vašo srčno funkcijo in srčno funkcijo otroka. Če se vaša ali otrokova srčna funkcija spremeni, lahko zdravnik prilagodi vaš odmerek ali prekine zdravljenje.

Varnostne informacije za vse bolnike:

- Čeprav v kliničnih študijah tega niso opazili, lahko afikamten poveča tveganje za srčno popuščanje zaradi sistolične disfunkcije, stanja, pri katerem srce ne more črpati z zadostno silo, zato je lahko smrtno nevarna.
- Zelo pomembno je, da se terminov za ehokardiogramе udeležite, saj mora zdravnik preveriti učinek zdravila MYQORZO na vaše srce.
- Zdravniku ali farmacevtu **takoj** povejte, če pride do novega pojava ali poslabšanja nepravilnega srčnega utripa (aritmiije), zasoplosti, bolečine v prsih, utrujenosti, otekline nog ali resne okužbe.
- Brez posvetovanja z zdravnikom, ki predpiše afikamten, ne smete začeti ali prenehati uporabljati oziroma spremeniti uporabe katerega koli zdravila.

Izpolnite ta razdelek ali prosite zdravnika, ki vam je predpisal afikamten, da ga izpolni.

Ime in priimek bolnika:

Ime in priimek zdravnika, ki je predpisal zdravilo:

Telefonska številka ordinacije:

Telefonska številka izven delovnega časa:

Ime bolnišnice (če je primerno):

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas (www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/).

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

MYQORZO 5 mg filmsko obložene tablete
MYQORZO 10 mg filmsko obložene tablete
MYQORZO 15 mg filmsko obložene tablete
MYQORZO 20 mg filmsko obložene tablete
afikamten

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Prejeli boste **kartico za bolnika**. Natančno preberite in upoštevajte navodila na kartici.
- Kartico za bolnika vedno pokažite zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, kadar jih obiščete ali greste v bolnišnico.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo MYQORZO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo MYQORZO
3. Kako jemati zdravilo MYQORZO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila MYQORZO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo MYQORZO in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo MYQORZO vsebuje učinkovino afikamten. Afikamten je reverzibilen zaviralec srčnega miozina, kar pomeni, da spremeni delovanje mišične beljakovine miozin v celicah srčne mišice.

Zdravilo MYQORZO se uporablja za zdravljenje odraslih z vrsto bolezni srca, imenovano obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija (oHCM – obstructive hypertrophic cardiomyopathy). Uporablja se pri odraslih, ki imajo simptome bolezni (oHCM razreda II ali razreda III). Razred odraža resnost bolezni: „razred II“ vključuje rahlo omejitev telesne dejavnosti, „razred III“ pa izrazito omejitev telesne dejavnosti.

Hipertrofična kardiomiopatija (HCM) je stanje, pri katerem se stene leve srčne votline (prekata) krčijo močneje in postanejo debelejšje od normalnega. Ko se stene debelijo, lahko povzročijo zaporo (ovirajo) pretoka krvi iz srca in lahko tudi otdrijo srčno mišico. Ta zapora (obstrukcija) otežuje dotok krvi v srce in odtok iz srca, kar zmanjša njegovo sposobnost črpanja krvi v preostale dele telesa. To stanje se imenuje obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija (oHCM). Simptomi oHCM vključujejo bolečine v prsih in zasoplost (zlasti pri fizični aktivnosti), utrujenost, nenormalni srčni ritem, omotico, občutek, da boste omedleli, omedlevico (sinkopo) in otekanje gležnjev, stopal, nog, trebuha in/ali ven v vratu.

Učinkovina v zdravilu MYQORZO, afikamten, se veže na beljakovino miozin v srčni mišici. To zmanjša prekomerno krčenje srca, kar pomaga srcu, da bolj gladko črpa, zmanjša zaporo v krvnem pretoku in lahko izboljša simptome oHCM.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo MYQORZO

Ne jemljite zdravila MYQORZO:

- če ste alergični na afikamten ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če jemljete naslednja zdravila:
 - več kot 1 odmerek flukonazola (zdravilo, ki se običajno uporablja za zdravljenje glivičnih okužb).
 - adagrasib (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst raka)
 - rifampicin (antibiotik za okužbe, kot je tuberkuloza)
 - šentjanževka, (zeliščni dodatek za lajšanje depresije)

Vprašajte zdravnika, ali vam zdravilo, ki ga jemljete, preprečuje, da bi jemali afikamten. Glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo MYQORZO«.

Ne jemljite zdravila MYQORZO, če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo MYQORZO.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred jemanjem zdravila MYQORZO se posvetujte z zdravnikom.

Zdravniku ali farmacevtu takoj povejte, če med zdravljenjem z zdravilom MYQORZO opazite katerega koli od teh simptomov (nove ali poslabšane):

- nepravilen srčni utrip (aritmija),
- kratka sapa (dispneja),
- bolečine v prsih,
- utrujenost ali
- otekanje nog.

To so lahko znaki in simptomi sistolične disfunkcije, stanja, pri katerem srce ne more črpati z zadostno močjo, kar je lahko življenjsko nevarno in vodi do srčnega popuščanja (glejte poglavje 4).

Takoj obvestite zdravnika ali farmacevta, če se pojavi resna okužba ali ob novem pojavu ali poslabšanju nepravilnega srčnega utripa (aritmije), saj lahko to poveča tveganje za razvoj sistolične disfunkcije in srčnega popuščanja. Zdravnik bo morda moral opraviti dodatne teste, da bo ocenil, kako dobro deluje vaše srce.

Rutinski testi

Vaš zdravnik bo ocenil, kako dobro deluje vaše srce (srčno delovanje), s pomočjo ehokardiograma (ultrazvočnega pregleda, ki posname slike vašega srca), da preveri iztisni delež levega prekata (LVEF; količina krvi, ki jo v enem utripu iztisne iz srca spodnji levi prekat). To bo opravljeno pred prvim odmerkom in redno med zdravljenjem z zdravilom MYQORZO. Zelo pomembno je, da se terminov za ehokardiogramu udeležite, saj mora zdravnik preveriti učinek zdravila MYQORZO na vaše srce. Odmerek za zdravljenje bo morda treba prilagoditi, da se izboljša vaš odziv ali zmanjša neželene učinke.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom in mladostnikom (starim manj kot 18 let), ker učinkovitost in varnost zdravila MYQORZO v tej starostni skupini nista bili raziskani.

Druga zdravila in zdravilo MYQORZO

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je zato, ker lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila MYQORZO. Nekatera zdravila lahko povečajo količino zdravila MYQORZO v telesu in povečajo verjetnost, da se pri vas pojavijo neželeni učinki, ki so lahko hudi. Druga zdravila lahko zmanjšajo količino zdravila MYQORZO v telesu in s tem zmanjšajo njegove koristne učinke.

Ne jemljite zdravila MYQORZO, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- več kot 1 odmerek flukonazola (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb).
- adagrasib (zdravilo za zdravljenje nekaterih vrst raka)
- rifampicin (antibiotik za okužbe, kot je tuberkuloza)
- šentjanževka (zeliščni dodatek za lajšanje depresije)

Pred jemanjem zdravila MYQORZO obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali ste spremenili odmerek katerega koli od naslednjih zdravil:

- nekatera zdravila za zdravljenje glivičnih okužb, na primer vorikonazol;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nekaterih anksioznih motenj, na primer fluvoksamin, fluoksetin;
- nekatera zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb, na primer sulfafenazol;
- zdravila za zdravljenje raka, kot so apalutamid, enzalutamid, mitotan;
- nekatera zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov, na primer karbamazepin, fenitoin;

Če jemljete ali ste jemali katero od teh zdravil ali ste spremenili odmerek, vas mora zdravnik skrbno spremljati, morda bo moral spremeniti odmerek zdravila MYQORZO ali razmisliti o alternativnem zdravljenju.

Če niste prepričani, ali jemljete katero od zgoraj navedenih zdravil, se pred jemanjem zdravila MYQORZO posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred prekinitvijo ali spremembo odmerka zdravila ali začetkom jemanja novega zdravila obvestite zdravnika ali farmacevta.

Ne jemljite nobenega od zgoraj navedenih zdravil občasno ali le občasno (ne po rednem urniku), saj bi to lahko spremenilo količino zdravila MYQORZO v vašem telesu.

Nosečnost

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Ni izkušenj z uporabo zdravila MYQORZO pri nosečnicah. Ni jasno, ali bi lahko zdravilo MYQORZO škodovalo vašemu nerojenemu otroku. Tega zdravila ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če vaš zdravnik oceni vaše stanje in vam ga predpiše. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, takoj obvestite zdravnika. Zdravnik se bo z vami pogovoril o morebitnih tveganjih jemanja zdravila MYQORZO med nosečnostjo in se odločil, ali je treba zdravljenje začeti ali nadaljevati. Če se med nosečnostjo zdravite z zdravilom MYQORZO, bo zdravnik skrbno spremljal vašo in otrokovo srčno funkcijo z izvajanjem ehokardiogramov. Če pride do spremembe v vaši funkciji srca ali funkciji srca vašega otroka, lahko zdravnik prilagodi vaš odmerek ali prekine zdravljenje.

Dojenje

Če nameravate dojit, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. To je zato, ker ni znano, ali zdravilo prehaja v materino mleko ali kakšne so lahko posledice za otroka.

Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo MYQORZO ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se med jemanjem tega zdravila počutite omotični, ne vozite vozila, kolesarite ali uporabljajte orodij ali strojev (glejte poglavje 4 „Možni neželeni učinki“).

Zdravilo MYQORZO vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni ‚brez natrija‘.

3. Kako jemati zdravilo MYQORZO

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravljenje z zdravilom MYQORZO je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s kardiomiopatijo.

Zdravnik vam bo predpisal enkratni dnevni odmerek 5 mg, 10 mg, 15 mg ali 20 mg. Največji enkratni odmerek je 20 mg enkrat na dan.

Priporočeni začetni odmerek je ena 5-miligramska filmsko obložena tableta, ki jo enkrat na dan vzamete peroralno. Po začetku zdravljenja bo zdravnik povečal vaš odmerek za 5 mg vsakih 2 do 8 tednov, dokler ne bo dosežen redni dnevni (vzdrževalni) odmerek ali največji dnevni odmerek.

Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila MYQORZO je treba vzeti.

Ehokardiogrami

Med jemanjem zdravila MYQORZO bo zdravnik z uporabo ehokardiogramov spremljal, kako dobro vaše srce deluje in bo lahko prilagodil vaš odmerek na podlagi rezultatov vašega ehokardiograma (povečanje ali znižanje odmerka ali začasno prenehanje zdravljenja).

Vaš prvi ehokardiogram bo opravljen pred začetkom zdravljenja, nato pa med kontrolnimi obiski vsakih 2 do 8 tednov, da se oceni, kako se odzivate na zdravilo MYQORZO. Če vaš zdravnik kadar koli spremeni odmerek zdravila MYQORZO, se v 8 tednih po tem izvede ehokardiogram, da se zagotovi, da prejimate ustrezen odmerek (glejte poglavje 2 Rutinski testi). Ko dosežete redni dnevni (vzdrževalni) odmerek, se ehokardiogrami opravijo vsake 3 mesece ali 6 mesecev.

Jemanje tega zdravila

Tableto vsak dan celo pogoltnite s kozarcem vode. Tablete ne delite, drobite ali žvečite. To zdravilo lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila MYQORZO, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali takoj pojdite v bolnišnico. Če je mogoče, vzemite s seboj škatlo zdravila in to navodilo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo MYQORZO

Če ste pozabili vzeti zdravilo MYQORZO ob običajnem času, ga vzemite še isti dan, takoj ko se spomnite, naslednji odmerek pa vzemite naslednji dan. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo MYQORZO

Ne prenehajte jemati zdravila MYQORZO, razen če vam to naroči zdravnik. Če prenehate jemati zdravilo MYQORZO, se lahko simptomi HCM vrnejo. Če želite prenehati jemati zdravilo MYQORZO, obvestite zdravnika, da se pogovorite o najboljšem načinu za to.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj obvestite zdravnika ali farmacevta, če med zdravljenjem z zdravilom MYQORZO opazite katerega od teh simptomov:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- omotica
- nov pojav ali poslabšanje zasoplosti, bolečine v prsih, utrujenost ali otekanja nog. To so lahko znaki in simptomi sistolične disfunkcije (stanje, v katerem srce ne more črpati dovolj močno), kar lahko povzroči srčno popuščanje in je življenje ogrožajoče.
- čutite srčni utrip.
- povečanje krvnega tlaka.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila MYQORZO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo MYQORZO

- Učinkovina je afikamten. Ena filmsko obložena tableta (tableta) vsebuje 5 mg, 10 mg, 15 mg ali 20 mg afikamtena.
- Druge sestavine so:
 - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E 460), manitol (E 421), premreženi natrijev karmelozat (E 468), hidroksipropilceluloza (E 463), natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat (E 470b). Glejte poglavje 2 ,Zdravilo MYQORZO vsebuje natrij‘.
 - Filmska obloga tablete: makrogol in polivinilalkohol, graftkopolimer (E 1209), smukec (E 553b), titanov dioksid (E 171), glicerol mono- in dikaprilat dikaprinat(E 471), polivinilalkohol (E 1203), indigotin aluminijevo barvilo (E 132), karmin (E 120).

Izgled zdravila MYQORZO in vsebina pakiranja

- Zdravilo MYQORZO 5 mg filmsko obložene tablete so vijolične, okrogle tablete z vtisnjeno oznako »5« na eni strani in »CK« na drugi strani. Premer tablete je približno 4,84 mm.
- Zdravilo MYQORZO 10 mg filmsko obložene tablete so vijolične, trikotne tablete z vtisnjeno oznako »10« na eni strani in »CK« na drugi strani. Velikost tablete je približno 6,73 mm x 6,99 mm.

- Zdravilo MYQORZO 15 mg filmsko obložene tablete so vijolične, petkotne tablete z vtisnjeno oznako »15« na eni strani in »CK« na drugi strani. Velikost tablete je približno 7,33 mm x 7,37 mm.
- Zdravilo MYQORZO 20 mg filmsko obložene tablete so vijolične, ovalne tablete z vtisnjeno oznako »20« na eni strani in »CK« na drugi strani. Velikost tablete je približno 5,46 mm x 10,29 mm.

Tablete so na voljo v pretisnih omotih iz aluminijaste folije, ki vsebujejo 14 filmsko obloženih tablet.

Vsako pakiranje vsebuje 28 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Cytokinetics (Ireland) Limited

45 Mespil Road

Dublin D04 WF21

Irska

Tel: +353 1 200 3014

medinfo.europe@cytokinetics.com

Proizvajalec

Patheon France

40 Boulevard de Champaret

Bourgoin Jallieu, 38300

Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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