▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MYQORZO 5 mg Filmtabletten
MYQORZO 10 mg Filmtabletten
MYQORZO 15 mg Filmtabletten
MYQORZO 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

MYQORZO 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Aficamten.

MYQORZO 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Aficamten.

MYQORZO 15 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 15 mg Aficamten.

MYQORZO 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Aficamten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

MYQORZO 5 mg Filmtabletten

Violette, runde Tablette mit der Prägung „5“ auf einer Seite und „CK“ auf der anderen Seite. Die Tabletten haben einen Durchmesser von ca. 4,84 mm.

MYQORZO 10 mg Filmtabletten

Violette, dreieckige Tablette mit der Prägung „10“ auf einer Seite und „CK“ auf der anderen Seite. Die Tablettengröße beträgt ca. 6,73 mm x 6,99 mm.

MYQORZO 15 mg Filmtabletten

Violette, fünfeckige Tablette mit der Prägung „15“ auf einer Seite und „CK“ auf der anderen Seite. Die Tablettengröße beträgt ca. 7,33 mm x 7,37 mm.

MYQORZO 20 mg Filmtabletten

Violette, ovale Tablette mit der Prägung „20“ auf einer Seite und „CK“ auf der anderen Seite. Die Tablettengröße beträgt ca. 5,46 mm x 10,29 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MYQORZO wird angewendet zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association, NYHA, Klasse II-III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Kardiomyopathie hat.

Vor Behandlungsbeginn ist eine Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.4). Die Einleitung oder Auftitration von MYQORZO bei Patienten mit LVEF < 55 % wird nicht empfohlen. Die LVEF und der Gradient des linksventrikulären Ausflusstrakts (*left ventricular outflow tract gradient*, LVOT-G) unter Valsalva-Manöver sollten während der Titration regelmäßig bewertet werden, um einen angemessenen Zielwert für den LVOT-G unter Valsalva-Manöver zu erreichen und gleichzeitig eine LVEF von ≥ 50 % aufrechtzuerhalten.

Dosierung

Der Dosisbereich liegt zwischen 5 mg und 20 mg (entweder 5 mg, 10 mg, 15 mg oder 20 mg). Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg zum Einnehmen einmal täglich. Bei Patienten mit LVOT-G ≥ 100 mmHg sollte eine Anfangsdosis von 10 mg in Betracht

gezogen werden. Die Dosis sollte alle 2 bis 8 Wochen um 5 mg erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis oder die maximale Dosis von 20 mg erreicht ist. Die Erhaltungsdosis wird auf Basis der LVEF und des LVOT-G des Patienten individuell festgelegt. Empfehlungen für die Dosierung auf der Grundlage der LVEF- und LVOT-G-Kriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Dosisanpassung von Aficamten

LVEF	LVOT-G unter Valsalva-Manöver	Dosisanpassung
≥ 55 %	≥ 30 mmHg	Erhöhung der Dosis um 5 mg (bis zur Maximaldosis von 20 mg einmal täglich)
≥ 55 %	< 30 mmHg	Beibehalten der Dosis
< 55 % und ≥ 50 %	Alle	Beibehalten der Dosis
< 50 % und ≥ 40 %	Alle	Verringerung der Dosis um 5 mg[1] Unterbrechung der Behandlung für 7 Tage bei 5-mg-Dosis
< 40 %	Alle	Unterbrechung der Behandlung für mindestens 7 Tage.

[1] Dosisreduktion wie folgt: von 20 mg auf 15 mg; von 15 mg auf 10 mg; von 10 mg auf 5 mg

Eine echokardiographische Beurteilung sollte 2 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn, Dosisanpassung oder Behandlungsunterbrechung durchgeführt werden. Nach einer Behandlungsunterbrechung bei einer LVEF < 40 % ist die Behandlung mit einer um 5 mg reduzierten Dosis fortzusetzen, wenn die LVEF ≥ 55 % beträgt. Bei LVEF < 50 % bei einer Dosis von 5 mg ist die Behandlung für 7 Tage zu unterbrechen, und die Behandlung kann mit 5 mg wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF ≥ 55 % beträgt (siehe Tabelle 1).

Nachdem die Erhaltungsdosis festgelegt wurde, sind LVEF und LVOT-G unter Valsalva-Manöver alle 6 Monate oder alle 3 Monate bei Patienten mit LVEF ≥ 50 % bis < 55 % zu beurteilen. Bei Patienten mit interkurrenter Erkrankung (z. B. schwere Infektion oder COVID-19), neuer Arrhythmie (z. B. neues oder unkontrolliertes Vorhofflimmern oder andere unkontrollierte Tachyarrhythmie) oder anderen Erkrankungen, die die systolische Funktion beeinträchtigen könnten, ist eine Überwachung der LVEF zu erwägen und die Dosis bei Bedarf gemäß Tabelle 1 anzupassen. Dosiserhöhungen werden nicht empfohlen, bis eine interkurrente Erkrankung oder eine neue Arrhythmie abgeklungen ist oder sich stabilisiert hat.

Das Absetzen von Aficamten kann zum Wiederauftreten von HCM-Symptomen führen. Eine allmähliche Dosisreduktion kann die Häufigkeit des Wiederauftretens der Symptome nach dem Absetzen der Behandlung verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassung bei Begleitmedikation

Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP2C9-Inhibitoren, die gleichzeitig moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitoren (z. B. mehr als eine Einzeldosis Fluconazol) oder starke Induktoren (z. B. Rifampicin) sind, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Aficamten mit starken CYP2C9-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Aficamten auf 5 mg reduziert und die LVEF und der LVOT-G alle 4 bis 8 Wochen beurteilt werden, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein des Inhibitors ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg einmal täglich bei Patienten, die eine stabile Behandlung mit einem schwachen CYP2C9-Inhibitor erhalten, der auch ein moderater bis starker CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitor (z. B. Voriconazol, Fluvoxamin) ist. Die Erhaltungsdosis von Aficamten sollte 15 mg nicht überschreiten.

Bei Patienten, die mit der Einnahme eines schwachen CYP2C9-Inhibitors beginnen, der auch ein moderater bis starker CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitor ist, sollte die Dosis von MYQORZO auf 5 mg reduziert werden, wenn die Patienten derzeit 15 mg oder 20 mg erhalten. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden, wenn die Patienten derzeit MYQORZO in einer Dosis von 5 mg oder 10 mg erhalten. Die Erhaltungsdosis von Aficamten sollte 15 mg nicht überschreiten. Die LVEF und der LVOT-G sollten alle 4 bis 8 Wochen beurteilt werden, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein des Inhibitors ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die beabsichtigen, einen moderaten bis starken CYP2C9- oder CYP3A-Induktor (z. B. Carbamazepin) abzusetzen, ist die Dosis gemäß Tabelle 2 zu reduzieren (von 20 mg auf 10 mg; von 15 mg auf 5 mg; von 10 mg auf 5 mg) (siehe auch Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die derzeit 5 mg erhalten, die 5-mg-Dosis beibehalten. Die LVEF und der LVOT-G sollten nach Absetzen des Induktors beurteilt werden. Die Beurteilung der LVEF und des LVOT-G und eine Dosistitration gemäß Tabelle 1 wird empfohlen.

Tabelle 2: Anpassung der Aficamten-Dosis bei Begleitmedikation

Begleitmedikation	Beginn der Aficamten-Therapie unter einer stabilen Behandlung mit einem Arzneimittel	Beginn eines Arzneimittels unter einer stabilen Aficamten-Behandlung	Absetzen eines Arzneimittels unter einer stabilen Aficamten-Behandlung
Inhibitoren			
Jeder starke CYP2C9-Inhibitor (z. B. Sulfaphenazol)	Die gleichzeitige Verabreichung ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von Aficamten auf 5 mg zu reduzieren und die LVEF und der LVOT-G werden alle 4 bis 8 Wochen beurteilt, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein des Inhibitors ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.5).		
Jeder moderate CYP2C9- und moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitor (z. B. Fluconazol, Adagrasib)	Die gleichzeitige Anwendung von mehr als einer Einzeldosis Fluconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Adagrasib ist kontrainzidiert (siehe Abschnitt 4.3).		
Jeder schwache CYP2C9- und moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitor (z. B. Fluvoxamin, Voriconazol)	Beginnen Sie Aficamten in der empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg einmal täglich.	Reduzieren Sie die Dosis von Aficamten von 20 mg auf 5 mg und von 15 mg auf 5 mg. Vermeiden bei Einnahme von 10 mg oder 5 mg Aficamten (siehe Abschnitt 4.5).	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Die Erhaltungsdosis von Aficamten sollte 15 mg nicht überschreiten. Die LVEF und der LVOT-G sollten alle 4 bis 8 Wochen beurteilt werden, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein des Inhibitors ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.5).		
	Beurteilung der LVEF und des LVOT-G und Dosistitration/Überwachung gemäß Tabelle 1.		
Induktoren			
Moderater CYP2C9- und starker CYP3A-Induktor (z. B. Rifampicin)	Die gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).		
Jeglicher moderate bis starke CYP2C9- oder CYP3A-Induktor (z. B. Carbamazepin)	Beginnen Sie Aficamten in der empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg einmal täglich.	Keine Dosisanpassung erforderlich.	Reduzieren Sie die Dosis von Aficamten von 20 mg auf 10 mg, von 15 mg auf 5 mg und von 10 mg auf 5 mg. Bei Patienten, die derzeit 5 mg Aficamten erhalten, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).
	Beurteilung der LVEF und des LVOT-G und Dosistitration/Überwachung gemäß Tabelle 1.		

Versäumte Dosen

Wenn eine Einnahme versäumt wurde, ist sie so bald wie möglich am selben Tag nachzuholen. Die nächste geplante Dosis sollte am nächsten Tag zur üblichen Zeit eingenommen werden. Es dürfen nicht zwei Dosen am selben Tag eingenommen werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60 bis 89 ml/min) bis mittelschwerer (eGFR 30 bis 59 ml/min) Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Anpassung der empfohlenen Standarddosis und des Titrationsplans erforderlich. Für Patienten mit schwerer (eGFR < 30 ml/min) Nierenfunktionsbeeinträchtigung kann keine Dosisempfehlung ausgesprochen werden, da Aficamten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Beeinträchtigung der Leber ist keine Anpassung der empfohlenen Standarddosis und des Titrationsplans erforderlich. Für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Klasse C) kann keine Dosisempfehlung ausgesprochen werden, da Aficamten bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aficamten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Behandlung wird einmal täglich mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen. Die Tablette wird im Ganzen mit Wasser geschluckt und darf nicht geteilt, zerdrückt oder zerkaut werden, da diese Methoden nicht untersucht wurden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Moderate CYP2C9-Inhibitoren, die gleichzeitig moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitoren sind: z. B. Adagrasib oder mehr als eine Einzeldosis Fluconazol (siehe Abschnitt 4.5).
- Starke CYP3A4-Induktoren, die gleichzeitig moderate CYP2C9-Induktoren sind: Rifampicin und Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systolische Dysfunktion definiert als LVEF < 50 %

Aficamten verringert die kardiale Kontraktilität und die LVEF. Herzversagen aufgrund einer systolischen Dysfunktion kann bei Patienten auftreten, die kardiale Myosininhibitoren erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, bei denen eine schwere interkurrente Erkrankung (z. B. schwerwiegende Infektion) oder Arrhythmie (z. B. neues oder unkontrolliertes Vorhofflimmern) auftritt, kann ein höheres Risiko für die Entwicklung einer systolischen Dysfunktion und Herzversagen bestehen. Eine zusätzliche Überwachung sollte bei asymptomatischer LVEF-Reduktion mit interkurrenten Erkrankungen und Arrhythmien in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Der klinische Status und die LVEF des Patienten sollen vor und regelmäßig während der Behandlung beurteilt werden und die Dosis ist entsprechend anzupassen. Neue oder sich verschlechternde Arrhythmien, Dyspnoe, Brustkorbschmerz, Ermüdung/Fatigue, Beinödem oder Erhöhungen des N-terminalen pro-B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) können Anzeichen und Symptome eines Herzversagens sein und Anlass für eine Beurteilung der Herzfunktion geben.

Herzversagen oder Verlust des Ansprechens auf Aficamten durch Wechselwirkungen

Aficamten wird durch CYP2C9-, CYP2D6- und CYP3A-Enzyme metabolisiert. Die Einleitung einer Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln, die mehrere P450-Wege der Aficamten-Elimination hemmen (z. B. Fluconazol, Voriconazol, Fluvoxamin), und starker CYP2C9-Inhibitoren kann zu erhöhten Blutkonzentrationen von Aficamten führen und das Risiko von Herzversagen aufgrund einer systolischen Dysfunktion erhöhen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Das Absetzen von moderaten bis starken CYP3A-Induktoren und moderaten bis starken CYP2C9-Induktoren kann zu erhöhten Blutkonzentrationen von Aficamten führen und das Risiko von Herzversagen aufgrund einer systolischen Dysfunktion erhöhen. Umgekehrt kann die Einnahme bestimmter Arzneimittel, die P450s induzieren (z. B. Rifampicin, moderate bis starke CYP3A- oder CYP2C9-Induktoren), zu verringerten Blutkonzentrationen von Aficamten und einem potenziellen Wirksamkeitsverlust führen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Die Patienten sollten auf das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen hingewiesen werden und ihren Arzt vor und während der Behandlung mit MYQORZO über alle gleichzeitig verabreichten Arzneimittel informieren.

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Aficamten bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor und tierexperimentelle Studien geben nicht hinreichend Aufschluss über das mütterliche oder embryofetale Risiko beim Menschen. Eine Schädigung des Fötus kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Wiederauftreten von HCM-Symptomen bei Absetzen

Das Absetzen von Aficamten kann zum Wiederauftreten von HCM-Symptomen führen. In der SEQUOIA-HCM-Studie wurden in der Aficamten-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet, die während der Auswaschphase einsetzten [n = 23 (16,2 %) vs. n = 9 (6,5 %)]. In 3 Fällen kam es beim Absetzen von Aficamten zu schwerwiegenden Ereignissen einer Verschlechterung der HCM. Eine sorgfältige Überwachung während des Absetzens wird empfohlen. Eine allmähliche Dosisreduktion kann die Häufigkeit des Wiederauftretens der Symptome nach dem Absetzen der Behandlung verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Wenn eine Behandlung mit negativ inotroper Wirkung, wie z. B. Nicht-Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker oder Disopyramid, eingeleitet wird oder wenn die Dosis eines Arzneimittels mit negativ inotroper Wirkung bei einem Patienten, der Aficamten erhält, erhöht wird, soll eine engmaschige medizinische Überwachung und Überwachung der LVEF erfolgen, bis stabile Dosen und ein klinisches Ansprechen erreicht sind (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Aficamten

Aficamten wird hauptsächlich durch CYP2C9, in geringerem Maße durch CYP2D6 und CYP3A und mit minimaler Beteiligung durch CYP2C19 metabolisiert. Die gleichzeitige Verabreichung bestimmter Arzneimittel, die mehrere P450-Eliminationswege von Aficamten hemmen, starke CYP2C9-Inhibitoren und moderate bis starke CYP2C9- oder CYP3A-Induktoren, kann die Exposition gegenüber Aficamten beeinflussen (siehe Tabelle 3).

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Die gleichzeitige Anwendung von Aficamten mit mehr als einer Einzeldosis Fluconazol und Adagrasib ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Fluconazol (400 mg einmal täglich), ein moderater CYP2C9-, starker CYP2C19- und moderater CYP3A-Inhibitor, vergrößerte die AUC von Aficamten um 278 %. Es wird erwartet, dass Adagrasib, ein moderater CYP2C9-, starker CYP3A4-Inhibitor und moderater CYP2D6-Inhibitor, zu vergleichbaren oder stärker erhöhten Aficamten-Expositionen führt wie Fluconazol.

Die gleichzeitige Anwendung von Aficamten mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren und gleichzeitig moderate CYP2C9-Induktoren sind, wie Rifampicin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), kann zu verringerten Plasmakonzentrationen von Aficamten und so zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung führen (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Sulfaphenazol) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Aficamten und potentiell mitverabreichten Arzneimitteln sind in Tabelle 3 unten aufgeführt (Zunahme wird als „↑“ dargestellt, Abnahme als „↓“). Diese Wechselwirkungen basieren entweder auf Arzneimittelwechselwirkungsstudien oder sind physiologisch basierte vorhergesagte pharmakokinetische Wechselwirkungen aufgrund des erwarteten Ausmaßes der Wechselwirkung.

Tabelle 3. Wechselwirkungen zwischen Aficamten und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Mechanismus	Auswirkungen auf die Aficamten-Spiegel Mittlere prozentuale Veränderung der AUC	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Aficamten
Starker CYP3A4-Inhibitor **Itraconazol 200 mg einmal täglich**	26 % ↑	Diese Erhöhung wird nicht als klinisch relevant angesehen und erfordert keine Dosisanpassung von Aficamten.
Starker CYP2D6-Inhibitor **Paroxetin 40 mg einmal täglich**	27 % ↑	Diese Erhöhung wird nicht als klinisch relevant angesehen und erfordert keine Dosisanpassung von Aficamten.
Starker CYP2D6- und starker CYP2C19-Inhibitor **Fluoxetin 40 mg einmal täglich**	31 % ↑	Diese Erhöhung wird nicht als klinisch relevant angesehen und erfordert keine Dosisanpassung von Aficamten.
Starker CYP2C9-Inhibitor **Sulfaphenazol**	Wechselwirkung nicht untersucht. Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung eines starken CYP2C9-Inhibitors die Aficamten-Exposition erhöht.	Die gleichzeitige Verabreichung sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von Aficamten auf 5 mg zu reduzieren und die LVEF und der LVOT-G werden alle 4 bis 8 Wochen beurteilt, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein des Inhibitors ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1). Man geht von einer Erhöhung der Halbwertszeit von Aficamten (~7 bis 10 Tage) bei Kombination mit einem starken CYP2C9-Inhibitor aus. 5 bis 7 Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Inhibitor würde dann ein neuer Aficamten-Steady-State erreicht werden.

Arzneimittel nach Mechanismus	Auswirkungen auf die Aficamten-Spiegel Mittlere prozentuale Veränderung der AUC	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Aficamten
Moderate CYP2C9-Inhibitoren, die auch moderate bis starke Inhibitoren von CYP2D6 oder CYP3A sind Fluconazol 400 mg einmal täglich z. B. Adagrasib	278 % ↑ Wechselwirkungen mit Adagrasib wurden nicht untersucht, aber es wird ein vergleichbarer Anstieg der Aficamten-Exposition erwartet, wie er durch Fluconazol verursacht wird.	Die gleichzeitige Verabreichung mit Adagrasib und mehr als einer Einzeldosis Fluconazol ist kontraindiziert (Abschnitt 4.3) Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Fluconazol in einer Einzeldosis von 150 mg ist keine Dosisanpassung von Aficamten erforderlich. Bei einer Anwendung einmal wöchentlich sind die LVEF und der LVOT-G alle 4 bis 8 Wochen zu beurteilen, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein von Fluconazol ermittelt wurde.
Schwache CYP2C9-Inhibitoren, die auch moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitoren sind Fluvoxamin Voriconazol	Wechselwirkungen nicht untersucht. Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Fluvoxamin und Voriconazol die Aficamten-Exposition erhöht.	Vorsicht, Aficamten-Dosis anpassen (Abschnitt 4.2). Beurteilung der LVEF und des LVOT-G alle 4 bis 8 Wochen, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein des Inhibitors ermittelt wurde (Abschnitt 4.2, Tabelle 1). Die Halbwertszeit von Aficamten wird voraussichtlich erhöht sein (~1 Woche). 4 bis 6 Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Inhibitor würde dann ein neuer Aficamten-Steady-State erreicht werden.
Schwache CYP2C9-Inhibitoren, die auch schwache bis moderate CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitoren sind Amiodaron	Amiodaron wurde in den klinischen Studien gleichzeitig verabreicht. Die Aficamten-Exposition kann steigen.	Amiodaron wurde in den klinischen Studien gleichzeitig verabreicht. Die meisten Patienten hatten eine Aficamten-Erhaltungsdosis von 5 und 10 mg. Eine Beurteilung der LVEF und des LVOT-G wird alle 4 bis 8 Wochen empfohlen, wenn die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron begonnen oder beendet wird. Amiodaron hat eine lange Halbwertszeit, daher können Wechselwirkungen nach Beendigung der Amiodaron-Behandlung noch Monate anhalten.
Starke CYP3A4-Induktoren, die auch moderate CYP2C9-Induktoren sind Rifampicin Johanniskraut	Wechselwirkungen nicht untersucht. Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin und anderen starken CYP3A-Induktoren, die gleichzeitig moderate CYP2C9-Induktoren sind, die Aficamten-Exposition verringert, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung führt	Kontraindiziert (Abschnitt 4.3)
Moderate bis starke CYP3A4- und CYP2C9-Induktoren Carbamazepin 300 mg zweimal täglich z. B. Rifabutin, Efavirenz	51 % ↓ Wechselwirkungen nicht untersucht, aber vergleichbare Wirkungen sind zu erwarten.	Diese Abnahme der Aficamten-Exposition kann zu einer verringerten therapeutischen Wirkung führen. Die Aficamten-Erhaltungsdosis kann bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg einmal täglich erhöht werden.

Wirkung von Aficamten auf andere Arzneimittel

Es wird nicht erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Aficamten klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen mit sensitiven Substraten von CYP-Enzymen oder Arzneimitteltransportern verursacht.

Aficamten erhöhte die Dabigatran-Gesamtexposition um 26 %; daher ist Aficamten kein klinisch signifikanter P-Glykoprotein-Inhibitor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Aficamten bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Vor einer Anwendung während der Schwangerschaft muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und MYQORZO sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Aficamten aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Aficamten kann eine negative inotrope Wirkung auf das Herz des Fötus nicht ausgeschlossen werden. Wenn eine Frau während der Schwangerschaft mit Aficamten behandelt wird, wird eine regelmäßige fetale Echokardiographie (z. B. alle 2 Wochen) empfohlen. Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen sind zu erwägen, sofern Anzeichen einer fetalen kardialen Dysfunktion beobachtet werden, wobei auch die Halbwertszeit von Aficamten in der Mutter (ca. 3,3 Tage, siehe Abschnitt 5.2) zu berücksichtigen ist. Bei der Überwachung der Frau sollten auch Anpassungen des Herz-Kreislauf-Systems an die Schwangerschaft bedacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aficamten/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Aficamten/Metabolite beim Tier in die Milch übergehen und ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit MYQORZO verzichtet werden soll / die Behandlung mit MYQORZO zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Für Aficamten liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aficamten hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Anwendung von Aficamten kann Schwindelgefühl auftreten. Die Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Schwindelgefühl auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei Aficamten beobachtet wurden, sind Schwindelgefühl (4,2 %), systolische Dysfunktion, definiert als LVEF < 50 % (3,5 %), Palpitationen (7 %) und Hypertonie (7,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen basieren auf den Häufigkeiten von Nebenwirkungen jeglicher Ursache von 142 Patienten, die in der SEQUOIA-HCM-Studie (siehe Abschnitt 5.1) mit einer medianen Behandlungsdauer von 24,1 Wochen (Spanne 3,9 bis 29,4 Wochen) Aficamten erhielten.

Die in Tabelle 4 aufgeführten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit und Schwere dargestellt. Die einzelnen Häufigkeitskategorien für Nebenwirkungen sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Tabelle 4. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Häufig
Herzerkrankungen	Systolische Dysfunktion[1]	Häufig
	Palpitationen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig

[1] Definiert als LVEF < 50 % mit oder ohne Symptome.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Systolische Dysfunktion

In der SEQUOIA-HCM-Studie kam es während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums bei 3,5 % der Patienten in der Aficamten-Gruppe zu einer reversiblen dosisbezogenen Reduktion der LVEF auf < 50 % (Median 47 %; Spanne 34 % bis 49 %). Ein Patient in der Aficamten-Gruppe hatte eine asymptomatische LVEF < 40 %. Eine Reduktion der LVEF auf < 50 % erforderte keine Unterbrechung der Behandlung und war nicht mit klinischem Herzversagen assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf den Blutdruck

In der SEQUOIA-HCM-Studie wurde die Nebenwirkung Hypertonie häufiger in der Aficamten-Gruppe berichtet als in der Placebo-Gruppe (7,7 % gegenüber 2,1 %). Die mittleren Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit der Aficamten-Behandlung betrugen 2,3 mmHg für den systolischen Blutdruck und 3,1 mmHg für den diastolischen Blutdruck. Die meisten Berichte über Hypertonie

gab es bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Hypertonie, und alle berichteten Fälle waren nicht schwerwiegend und leicht bis mittelschwer. Es wird angenommen, dass Aficamten-assoziierte Blutdruckerhöhungen eine Folge der Linderung der LVOT-Obstruktion mit verbessertem Herzminutenvolumen sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchste verabreichte Einzeldosis von Aficamten betrug 75 mg. Sie wurde einem gesunden Teilnehmer verabreicht und führte 1,5 Stunden nach der Dosisgabe zu einer LVEF von 35 %, die asymptomatisch war. Vier (4) Stunden nach der Dosisgabe erholte sich die LVEF auf 52 %. Die Behandlung einer Überdosierung von Aficamten besteht im Absetzen von Aficamten sowie in medizinisch unterstützenden Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität, einschließlich einer engmaschigen Überwachung der Vitalzeichen und der LVEF sowie der Kontrolle des klinischen Status des Patienten. Eine Überdosierung kann beim Menschen lebensbedrohlich sein und zu einer nicht behandelbaren Asystolie führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Aficamten ist ein reversibler allosterischer kardialer Myosin-Inhibitor, der direkt an die Motordomäne des kardialen Myosins bindet und verhindert, dass es in den kraftproduzierenden Zustand eintritt. Nichtklinische Daten deuten darauf hin, dass Aficamten selektiv auf die kardiale Isoform von Myosin wirkt im Vergleich zu schnellem Skelettmyosin. Insbesondere hemmte Aficamten die myofibrilläre ATPase im Rinderherz mit etwa 5-mal höherer Wirkstärke als die schnelle myofibrilläre ATPase in der Skelettmuskulatur des Kaninchens. Es zielt darauf ab, die Hyperkontraktilität des Herzsarkomers zu verringern, die für die Pathophysiologie der HCM grundlegend ist. Die daraus resultierende Reduktion der kardialen Kontraktilität reduziert die LVOT-Obstruktion bei HCM-Patienten.

Pharmakodynamische Wirkungen

LVEF

In der SEQUOIA-HCM-Studie betrug die mittlere [Standardabweichung (SD)] Ruhe-LVEF bei Behandlungsbeginn 74,8 % (5,5 %) für Patienten in der Aficamten-Gruppe und 74,8 % (6,3 %) in der Placebo-Gruppe. In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus von Aficamten betrug der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-Mittelwert) der Veränderung der LVEF [Standardfehler (*standard error*, SE)] gegenüber Behandlungsbeginn am Ende des 24-wöchigen Behandlungszeitraums -6,8 % (0,6 %) in der Aficamten-Gruppe und -2 % (0,6 %) in der Placebo-Gruppe. Die mittlere LVEF war in der Aficamten-Gruppe und in der Placebo-Gruppe 4 Wochen nach Behandlungsende vergleichbar.

LVOT-Obstruktion

In der SEQUOIA-HCM-Studie betrugen die mittleren (SD) LVOT-G in Ruhe und unter Valsalva-Manöver bei Behandlungsbeginn 54,8 (27) bzw. 82,9 (32) mmHg für Patienten in der Aficamten-Gruppe und 55,3 (32,2) bzw. 83,3 (32,7) mmHg für Patienten in der Placebo-Gruppe. In Woche 24 betrugen die Veränderungen der Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (SE) der LVOT-G in Ruhe und unter Valsalva-Manöver gegenüber Behandlungsbeginn -35,8 (2,1) mmHg bzw. -48,1 (2,4) mmHg für die Aficamten-Gruppe und 4,1 (2,1) mmHg bzw. 2,2 (2,4) mmHg für die Placebo-Gruppe. Der LVOT-G unter Valsalva-Manöver war für beide Behandlungsarme 4 Wochen nach Absetzen der Behandlung vergleichbar dem Wert bei Behandlungsbeginn.

Kardiale Biomarker

In SEQUOIA-HCM betrugen die geometrischen Mittel von NT-proBNP und Troponin I bei Behandlungsbeginn 734,7 pg/ml bzw. 17,1 ng/l für Patienten in der Aficamten-Gruppe und 709,8 pg/ml bzw. 16,6 ng/l in der Placebo-Gruppe. In Woche 24 betrug die proportionale Veränderung gegenüber Behandlungsbeginn von NT-proBNP und Troponin I 0,19 bzw. 0,58 für die Aficamten-Gruppe und 0,99 bzw. 1,01 für die Placebo-Gruppe. NT-proBNP und Troponin I waren in beiden Behandlungsarmen 4 Wochen nach Absetzen der Behandlung vergleichbar dem Wert bei Behandlungsbeginn.

Kardiale Elektrophysiologie

Die Ergebnisse einer eingehenden QT-Untersuchung zeigten keine QTc-Verlängerung im gesamten therapeutischen Konzentrationsbereich von Aficamten. Bei einer Einzeldosis von 50 mg (vergleichbare Exposition wie Einnahme von 20 mg täglich bis zum *Steady-State*) lagen die oberen Grenzen der vorhergesagten placebokorrigierten Veränderung des QT-Intervalls gegenüber Behandlungsbeginn, korrigiert anhand der Fridericia-Formel (ΔΔQTcF), mit einem 90-%-Konfidenzintervall für Aficamten, alle unter 10 ms.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Aficamten wurde in der SEQUOIA-HCM-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie mit 282 Erwachsenen (142 Aficamten, 140 Placebo) mit symptomatischer HOCM der NYHA-Klassen II und III, LVEF ≥ 60 % sowie Ruhe-LVOT-G und Peak-LVOT-G unter Valsalva-Manöver ≥ 30 bzw. ≥ 50 mmHg beim Screening untersucht.

Patienten mit einer bekannten infiltrativen oder Speicherkrankheit, die eine Herzhypertrophie verursacht, wie das Noonan-Syndrom, Fabry-Syndrom oder Amyloidose, wurden ausgeschlossen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten 24 Wochen lang einmal täglich entweder eine Anfangsdosis von 5 mg Aficamten oder ein Placebo. Zu den Stratifizierungsfaktoren gehörten die Anwendung von Betablockern bei Behandlungsbeginn und Ergospirometrie (*cardiopulmonary exercise testing*, CPET) (Laufband oder Fahrrad). Bei Behandlungsbeginn nahmen 61,3 % der Patienten Betablocker und 28,7 % der Teilnehmer Nicht-Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker. Darüber hinaus nahmen 12,8 % der Patienten Disopyramid ein. Insgesamt nahmen 14,5 % der Patienten bei Behandlungsbeginn keine Hintergrundtherapie ein.

Insgesamt waren die demografischen Daten und Krankheitsmerkmale bei Behandlungsbeginn über die Behandlungsgruppen hinweg ausgewogen. In die Studie wurden Patienten mit einem Durchschnittsalter von 59,1 Jahren (Spanne 18 bis 84 Jahre), 59 % Männer, 79 % Weiße, 19 % Asiaten und 1 % Menschen dunkler Hautfarbe oder Afroamerikaner aufgenommen. Der mittlere Body-Mass-Index betrug 28,1 kg/m^2, die mittlere Herzfrequenz in Ruhe 66 bpm und der mittlere Blutdruck 125/74 mmHg. In SEQUOIA-HCM waren 57 Patienten 65 Jahre oder älter. Kein Patient hatte sich zuvor einer Septumreduktionstherapie (SRT) unterzogen. Bei Behandlungsbeginn waren 76 % der randomisierten Patienten NYHA-Klasse II und 24 % NYHA-Klasse III. Die mediane LVEF betrug 75,6 %, der mittlere LVOT-G in Ruhe betrug 55,1 mmHg, der mittlere LVOT-G unter Valsalva-Manöver betrug 83,1 mmHg und der mittlere KCCQ-CSS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary*)-Score lag bei 74,7.

Bei den Patienten wurde die Aficamten-Behandlung mit einer Dosis von 5 mg einmal täglich eingeleitet. Die Dosen wurden in den Wochen 2, 4 und 6 in 5-mg-Intervallen bis zu einer Höchstdosis von 20 mg einmal täglich individuell titriert, wenn der LVOT-G unter Valsalva-Manöver ≥ 30 mmHg und die LVEF ≥ 55 % betrugen. In Woche 24 erhielten 46 % der Patienten in der Aficamten-Gruppe eine 20-mg-Dosis, 35 % erhielten eine 15-mg-Dosis, 15,3 % eine 10-mg-Dosis und 3,6 % eine 5-mg-Dosis.

Primärer Endpunkt – maximale Sauerstoffaufnahme (pVO_2)

In der SEQUOIA-HCM-Studie war der primäre Endpunkt, die Veränderung der pVO_2 von Behandlungsbeginn bis Woche 24, in der Aficamten-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe größer und statistisch signifikant, wie in Tabelle 5 dargestellt.

Sekundäre Endpunkte

Die Behandlungseffekte von Aficamten auf den Gesundheitsstatus, die funktionelle Kapazität und die LVOT-Obstruktion wurden anhand der Veränderung des KCCQ-CSS, des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse um ≥ 1 Klasse, der Veränderung des LVOT-G unter Valsalva-Manöver gegenüber Behandlungsbeginn, des Anteils der Patienten mit einem LVOT-G unter Valsalva-Manöver von ≤ 30 mmHg und der Dauer der Eignung für eine Septumreduktionstherapie (SRT) beurteilt. In Woche 24 zeigten Patienten, die Aficamten erhielten, über alle sekundären Endpunkte hinweg eine größere Verbesserung im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Tabelle 5).

Tabelle 5. Analyse der Endpunkte aus der SEQUOLA-HCM-Studie

Endpunkte	Aficamten N = 142	Placebo N = 140
Veränderung der pVO_2 gegenüber Behandlungsbeginn gemäß CPET		
Behandlungsbeginn (ml/min/kg), Mittelwert (SD)	18,4 (4,4)	18,6 (4,5)
Woche 24		
Kleinste-Quadrate-Mittelwert (SE)	1,76 (0,25)	0,02 (0,25)
Kleinste-Quadrate-Mittelwert der Differenz vs. Placebo (95-%-KI)	1,74 (1,04; 2,44)	
p-Wert	< 0,0001	
Veränderung des KCCQ-CSS[1] gegenüber Behandlungsbeginn		
Behandlungsbeginn, Mittelwert (SD)	75,6 (18,4)	73,7 (17,6)
Woche 12, n (%)	11,1 (0,9)	4 (0,9)
Differenz (95-%-KI)	7 (4,5; 9,5)	
p-Wert	< 0,0001	
Woche 24, n (%)	11,6 (1)	4,3 (1)
Differenz (95-%-KI)	7,3 (4,6; 10,1)	
p-Wert	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte im KCCQ-CSS[1]		
Woche 12, n (%)	63 (44,4)	33 (23,6)
Differenz (95-%-KI)	20,8 (10; 31,6)	
p-Wert	< 0,001	
Woche 24, n (%)	69 (48,6)	38 (27,1)
Differenz (95-%-KI)	21,5 (10,6; 32,5)	

Endpunkte	Aficamten N = 142	Placebo N = 140
p-Wert	< 0,001	
Anteil der Patienten, die weiterhin für eine SRT geeignet waren[4]		
Behandlungsbeginn	N = 32	N = 29
Woche 24, n (%)	4 (12,5)	14 (48,3)
Differenz (95-%-KI)	OR: 0,16 (0,03; 0,61) Differenz: -36,5 (-58,5; -14,5)	
p-Wert	OR, p = 0,005 Differenz, p = 0,002	
Dauer der SRT-Eignung[1]		
Tage der SRT-Eignung während der 24-wöchigen Behandlung, n (%)	35,3 (7,9)	113,4 (8,1)
Differenz (95-%-KI)	-78,1 (-99,8; -56,3)	
p-Wert	< 0,0001	
Veränderung des LVOT-G unter Valsalva-Manöver (mmHg) gegenüber Behandlungsbeginn[1]		
Behandlungsbeginn, Mittelwert (SD)	83 (32)	83 (32,7)
Woche 12, n (%)	-46 (2,4)	2,6 (2,4)
Differenz (95-%-KI)	-48 (-55; -42)	
p-Wert	< 0,0001	
Woche 24, n (%)	-48 (2,4)	2,2 (2,4)
Differenz (95-%-KI)	-50 (-57; -44)	
p-Wert	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit LVOT-G unter Valsalva-Manöver < 30 (mmHg)[4]		
Woche 12, n (%)	74 (52,1)	8 (5,7)
Differenz (95-%-KI)	OR: 18 (7,8, 44,4) Differenz: 46,4 (37,3; 55,5)	
p-Wert	< 0,0001	
Woche 24, n (%)	70 (49,3)	5 (3,6)
Differenz (95-%-KI)	OR: 25,5 (10,1; 88,2) Differenz: 45,7 (36,9; 54,5)	
p-Wert	< 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 NYHA-Klasse[4]		
Woche 12, n (%)	69 (48,6)	25 (17,9)
Differenz (95-%-KI)	OR: 4,6 (2,6; 8,4) Differenz: 30,8 (20,6; 41)	
p-Wert	< 0,0001	
Woche 24, n (%)	83 (58,5)	34 (24,3)
Differenz (95-%-KI)	OR: 4,4 (2,6; 7,6) Differenz: 34,2 (23,4; 45)	
p-Wert	< 0,0001	

CPET: Ergospirometrie (*Cardiac Pulmonary Exercise Test*); KCCQ CSS: Klinischer Gesamtscore gemäß dem Fragebogen zur Kardiomyopathie von Kansas City (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score*); NYHA: New York Heart Association; LVOT-G: Gradient des linksventrikulären Ausflusstrakts (*left ventricular outflow tract gradient*); SRT: Septumreduktionstherapie

[1] Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (SE) und Kleinste-Quadrate-Mittelwert-Differenz (95-%-KI) für kontinuierliche Endpunkte dargestellt.

[2] Der KCCQ CSS misst die vom Patienten im Zusammenhang mit Herzversagen wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen und Symptome. Der KCCQ CSS liegt zwischen 0 und 100, wobei höhere Scores für einen besseren Gesundheitszustand stehen.

[3] NYHA umfasst die Klassen I bis IV.

[4] Die Anzahl (Prozentsatz) der Responder und die Ratendifferenz (Diff) und die gemeinsame OR (genaues 95 %-KI der OR) werden für binäre Endpunkte dargestellt.

Eine Reihe von demografischen Merkmalen, Krankheitsmerkmalen bei Behandlungsbeginn und Begleitmedikamenten bei Behandlungsbeginn (z. B. Anwendung von Betablockern) wurden auf ihren Einfluss auf die Ergebnisse untersucht. Die Ergebnisse der primären Analyse sprachen über alle Untergruppen hinweg durchweg für Aficamten.

Die Wirkung von Aficamten auf den Gradienten des linksventrikulären Ausflusstrakts nach dem Valsalva-Manöver war relativ schnell, mit einer Kleinste-Quadrate-Mittelwert-Differenz zwischen den Gruppen von -20 mm Hg (95-%-KI, -27,3 bis -13,3) nach 2 Wochen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für MYQORZO eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von hypertropher Kardiomyopathie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Aficamten-Exposition steigt dosisproportional nach mehrfacher einmal täglicher Gabe von 1 mg bis 75 mg Aficamten. Die Pharmakokinetik von Aficamten war bei gesunden Teilnehmern und Patienten mit HOCM vergleichbar: gesunde Teilnehmer zeigten nur eine um 23 % niedrigere Exposition als Patienten mit HOCM. Die geometrischen Mittel der Kumulationsquotienten waren für Aficamten über die Dosisstufen hinweg vergleichbar und lagen zwischen 4,57 und 4,82.

Resorption

Aficamten wird schnell resorbiert, die mediane Zeit bis zur maximalen Konzentration (t_{max}) beträgt 1,5 bis 2 Stunden. Die maximale Aficamten-Konzentration (C_{max}) und die Talkonzentration (C_{Tal}) nach Verabreichung von 20 mg einmal täglich betrugen im *Steady-State* 336 bzw. 288 ng/ml. Die Bioverfügbarkeit von Aficamten nach oraler Verabreichung ist nicht bekannt. Nach der Verabreichung von Aficamten zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der AUC und C_{max} beobachtet.

Verteilung

Aficamten ist zu etwa 90 % an Plasmaproteine gebunden und zeigt ein scheinbares Verteilungsvolumen von 309 l. Der Blut-Plasma-Quotient von Aficamten betrug 0,94.

Biotransformation

Aficamten wird beim Menschen weitgehend metabolisiert, hauptsächlich durch CYP2C9 (50 %) mit Beteiligung von CYP3A (26 %) und CYP2D6 (21 %) und minimaler Beteiligung von CYP2C19 (3 %). Aficamten wird hauptsächlich zu 2 pharmakologisch inaktiven Metaboliten, CK-3834282, und CK-3834283, metabolisiert, die zu ca. 56 % bzw. 103 % der Muttersubstanz im Plasma zirkulieren.

CYP2C9 ist ein polymorphes Enzym. Literaturdaten deuten darauf hin, dass CYP2C9*2*3- und insbesondere CYP2C9*3*3-Varianten zu einer geringeren Aktivität führen. Diese Varianten haben noch 15-45 % der Aktivität normaler Metabolisierer, wie die Pharmakokinetik mehrerer sensitiver Substrate gezeigt hat. Da Aficamten auch von anderen CYP-Enzymen als CYP2C9 metabolisiert wird und bei Patienten mit Phänotyp eines schlechten CYP2C9-Metabolisierers eine gewisse CYP2C9-Aktivität verbleibt, wird keine Genotypisierung und keine genotypabhängige Anfangsdosis als notwendig erachtet.

Elimination

Aficamten hat eine mediane terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) und eine Zeit bis zum *Steady-State* von etwa 80 Stunden bzw. 17 Tagen bei Patienten mit HOCM. Bei den meisten (ca. 95 %) Patienten mit HOCM wird eine $t_{1/2}$ von weniger als 155 Stunden und eine Zeit bis zum *Steady-State* von 33 Tagen täglicher Verabreichung von Aficamten erwartet. Im *Steady-State* beträgt der Quotient aus Spitzen- zu Tal-Plasmakonzentration bei einmal täglicher Gabe ungefähr 1,2. Die Gesamt-Clearance beträgt 2,6 l/h und die renale Clearance < 0,1 % der Gesamt-Clearance.

Nach einer einzelnen radioaktiv markierten Dosis von 20 mg Aficamten wurden 32 % (0,055 % unverändertes Aficamten) über den Urin und 58 % (5 % unverändertes Aficamten) über den Stuhl ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Aficamten in Bezug auf Alter (18 bis 83 Jahre) oder ethnische Herkunft.

Es wurden kleine, aber signifikante Unterschiede in der Aficamten-Exposition in Abhängigkeit von Geschlecht und Körpergewicht beobachtet. Weibliche Patienten wiesen eine um 31 % höhere Exposition auf als männliche Patienten. Das höchste Körpergewichtsquartil der Patienten (105 kg) wies eine um 44 % geringere Aficamten-Exposition auf als das niedrigste Körpergewichtsquartil der Patienten (64 kg).

Nierenfunktionsstörung

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Aficamten (14 bis 28 % Anstieg der Exposition) bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (eGFR ≥ 30 ml/min). Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsbeeinträchtigung (eGFR < 30 ml/min) sind nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

Auf der Grundlage der Phase-I-Studie werden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Aficamten bei leichter (Child-Pugh-Klasse A) bis mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Beeinträchtigung der Leber erwartet. Bei einer mittelschweren Beeinträchtigung der Leber zeigte sich keine Veränderung der Aficamten-Exposition. Die Auswirkungen einer schweren Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Klasse C) sind nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Aficamten wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Embryofetale und postnatale Entwicklung

Bei oraler Verabreichung von Aficamten in einer embryofetalen Toxizitätsstudie an Ratten wurden bei maternal toxischen Expositionen, die basierend auf der AUC das 2,5-Fache der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (*maximum recommended human dose*, MRHD) von 20 mg Aficamten betrugen, eine Zunahme der Zahl der frühen und späten Resorptionen, eine Abnahme des Gruppenmittelwerts des fetalen Körpergewichts sowie fetale Anomalien wie ein kurzer Schwanz (1 Fetus) und ein geknickter Schwanz (2 Feten) beobachtet. Bei Expositionen 1,9-mal über der MRHD, basierend auf der AUC, wurden keine mit Aficamten assoziierten unerwünschten Wirkungen auf das fetale Wachstum oder äußerlichen oder viszeralen Variationen beim Fetus beobachtet.

Bei oraler Verabreichung von Aficamten in einer embryofetalen Toxizitätsstudie am Kaninchen wurden bei maternal toxischen Expositionen unterhalb der MRHD Zunahmen der Anzahl der späten Resorptionen beobachtet. Daher wird diese Studie als unzureichend angesehen.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten wurde Aficamten während der Organogenese und bis zur Entbindung und Entwöhnung an Muttertiere in Dosen von bis zu 6 mg/kg/Tag verabreicht, was voraussichtlich einer Exposition nahe der MRHD entspricht. Bei 6 mg/kg/Tag kam es zu Reduktionen des maternalen Körpergewichts, einem erhöhtem Herzgewicht, einer Reduktion des Index zur Lebensfähigkeit bei den Jungtieren, einer Verringerung des Gruppenmittelwerts in Bezug auf das Körpergewicht, vermuteter Dehydratation, fehlendem Milchstreifen und gekrümmtem Schwanz. Bei der NOAEL von 1,5 mg/kg/Tag gab es keine maternalen Wirkungen und keine Wirkungen auf die sexuelle Reifung, verhaltensneurologische Parameter oder die Fortpflanzungsfähigkeit der Rattenjungen. Bei diesen Dosen wurden keine arzneimittelbezogenen Hinweise auf ein teratogenes Potenzial beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460(i))
Mannitol (E 421)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmüberzug

Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol-Propfcopolymer (E 1209)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Monoglyceride von Speisefettsäuren Typ 1 (E 471)
Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Indigocarmin (E 132)
Carmin (E 120)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid (PVC)/Aluminium-Blisterfolie mit 14 Filmtabletten.

Packungsgrößen mit 14, 28 oder 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/25/2014/001-012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Februar 2026

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig