

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CAMZYOS 2,5 mg tvrdé tobolky
CAMZYOS 5 mg tvrdé tobolky
CAMZYOS 10 mg tvrdé tobolky
CAMZYOS 15 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

CAMZYOS 2,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 2,5 mg mavakamtenu (mavacamten).

CAMZYOS 5 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 5 mg mavakamtenu (mavacamten).

CAMZYOS 10 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg mavakamtenu (mavacamten).

CAMZYOS 15 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 15 mg mavakamtenu (mavacamten).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

CAMZYOS 2,5 mg tvrdé tobolky

Světle fialové neprůhledné víčko s černým potiskem „2.5 mg“ a bílé neprůhledné tělo s černým potiskem „Mava“, obojí v radiálním směru. Tobolka velikosti přibližně 18,0 mm na délku.

CAMZYOS 5 mg tvrdé tobolky

Žluté neprůhledné víčko s černým potiskem „5 mg“ a bílé neprůhledné tělo s černým potiskem „Mava“, obojí v radiálním směru. Tobolka velikosti přibližně 18,0 mm na délku.

CAMZYOS 10 mg tvrdé tobolky

Růžové neprůhledné víčko s černým potiskem „10 mg“ a bílé neprůhledné tělo s černým potiskem „Mava“, obojí v radiálním směru. Tobolka velikosti přibližně 18,0 mm na délku.

CAMZYOS 15 mg tvrdé tobolky

Šedé neprůhledné víčko s černým potiskem „15 mg“ a bílé neprůhledné tělo s černým potiskem „Mava“, obojí v radiálním směru. Tobolka velikosti přibližně 18,0 mm na délku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CAMZYOS je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (New York Heart Association, NYHA, třída II-III) u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s kardiomyopatií.

Před zahájením léčby se má u pacientů vyšetřit ejekční frakce levé komory (LVEF) pomocí echokardiografie (viz bod 4.4). Léčba se nemá zahájit, pokud je LVEF < 55 %.

Před zahájením léčby musí mít ženy ve fertilním věku negativní těhotenský test (viz bod 4.4 a 4.6).

Aby mohla být stanovena přiměřená dávka mavakamtenu, má se u pacienta provést genotypizace na určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19). Pacienti s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 mají zvýšené expozice mavakamtenu (až 3násobně), což může vést ke zvýšenému riziku systolické dysfunkce v porovnání s normálními metabolizátory (viz bod 4.4 a 5.2). Pokud k zahájení léčby dojde před určením fenotypu CYP2C19, mají pacienti dodržovat pokyny pro dávkování pro pomalé metabolizátory (viz obrázek 1 a tabulka 1), dokud nebude určen fenotyp CYP2C19.

Dávkování

Rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg nebo 15 mg). Bioekvivalence mezi jednotlivými silami nebyla potvrzena v bioekvivalenční studii u lidí; proto je zakázáno použít víc tobolek pro dosažení předepsané dávky a má se použít jedna tobolek s náležitou silou dávky.

Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19

Doporučená počáteční dávka je 2,5 mg perorálně jednou denně. Maximální dávka je 5 mg jednou denně. Pacient má být hodnocen z hlediska časné klinické odpovědi podle gradientu ve výtokovém traktu levé komory (LVOT) při Valsalvově manévru za 4 a 8 týdnů po zahájení léčby (viz obrázek 1).

Fenotyp středně rychlého, normálního, rychlého a ultrarychlého metabolizátora CYP2C19

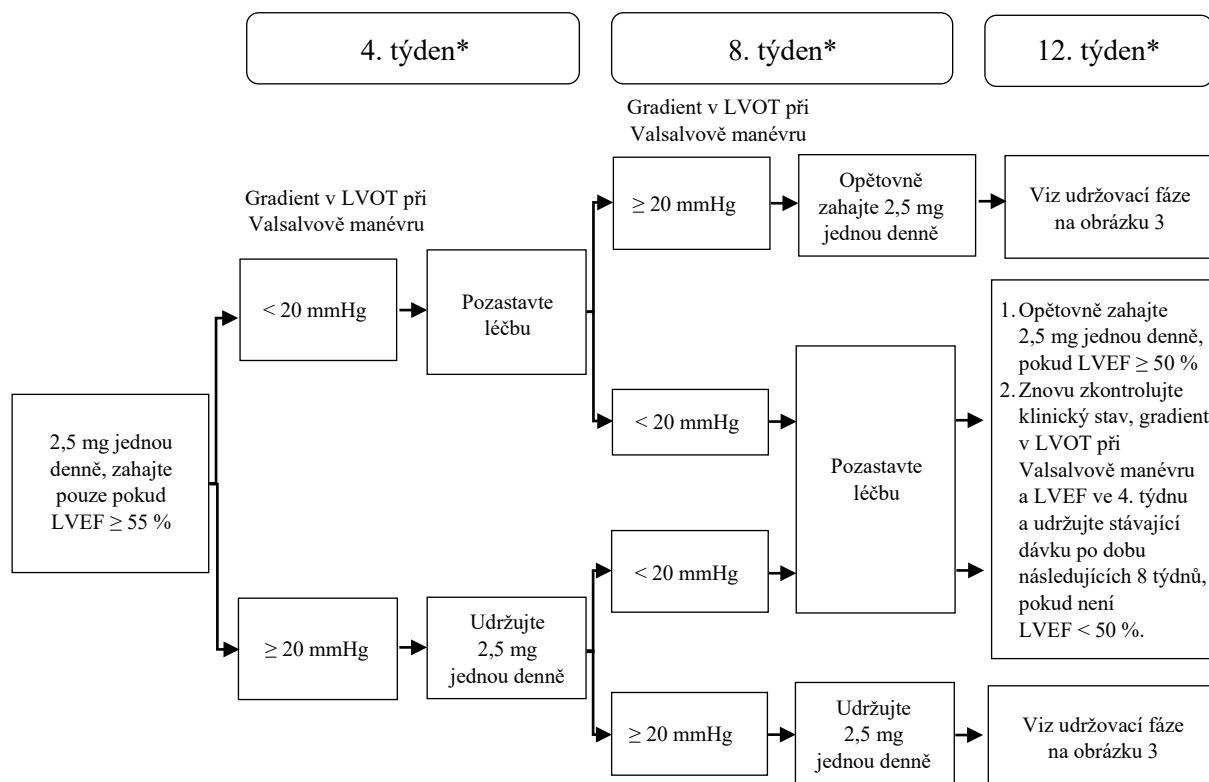
Doporučená počáteční dávka je 5 mg perorálně jednou denně. Maximální dávka je 15 mg jednou denně. Pacient má být hodnocen z hlediska časné klinické odpovědi podle gradientu v LVOT při Valsalvově manévru za 4 a 8 týdnů po zahájení léčby (viz obrázek 2).

Po dosažení individuální udržovací dávky mají být pacienti hodnoceni jednou za 12 týdnů (viz obrázek 3). Pokud je při kterékoli návštěvě LVEF pacienta < 50 %, léčba má být na 4 týdny přerušena, dokud se LVEF nevrátí na \geq 50 % (viz obrázek 4).

U pacientů s interkurentním onemocněním, jako je závažná infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), které může zhoršit systolickou funkci, se doporučuje provést vyšetření LVEF a zvýšení dávky se nedoporučuje až do vyléčení interkurentního onemocnění (viz bod 4.4).

U pacientů, u nichž se po 4–6 měsících užívání maximální tolerované dávky neprojeví žádná odpověď (např. žádné zlepšení symptomů, kvality života, tělesné výkonnosti, gradientu v LVOT), je třeba zvážit ukončení léčby.

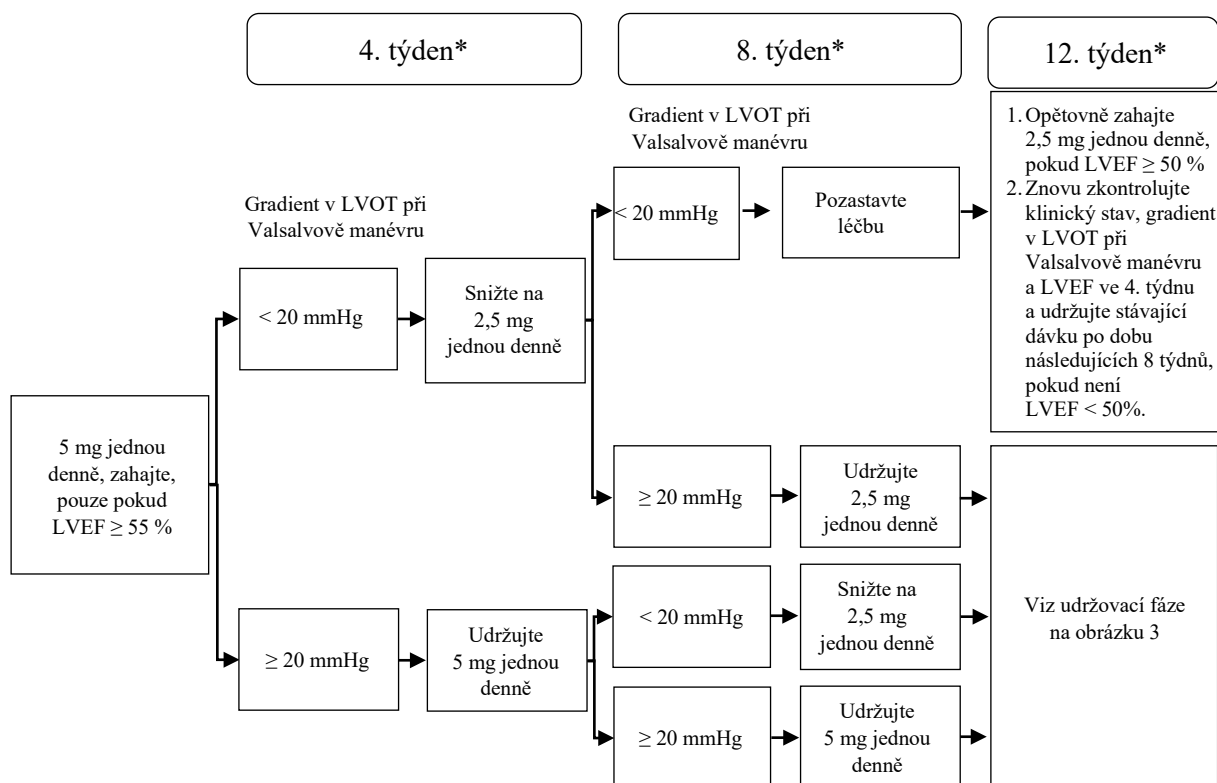
Obrázek 1: Zahájení léčby u fenotypu pomalého metabolizátora CYP2C19



* Přerušete léčbu, pokud je při kterékoli klinické návštěvě LVEF < 50 %; opětovně zahajte léčbu po 4 týdnech, pokud je LVEF ≥ 50 % (viz obrázek 4).

LVEF = ejekční frakce levé komory; LVOT = výtokový trakt levé komory

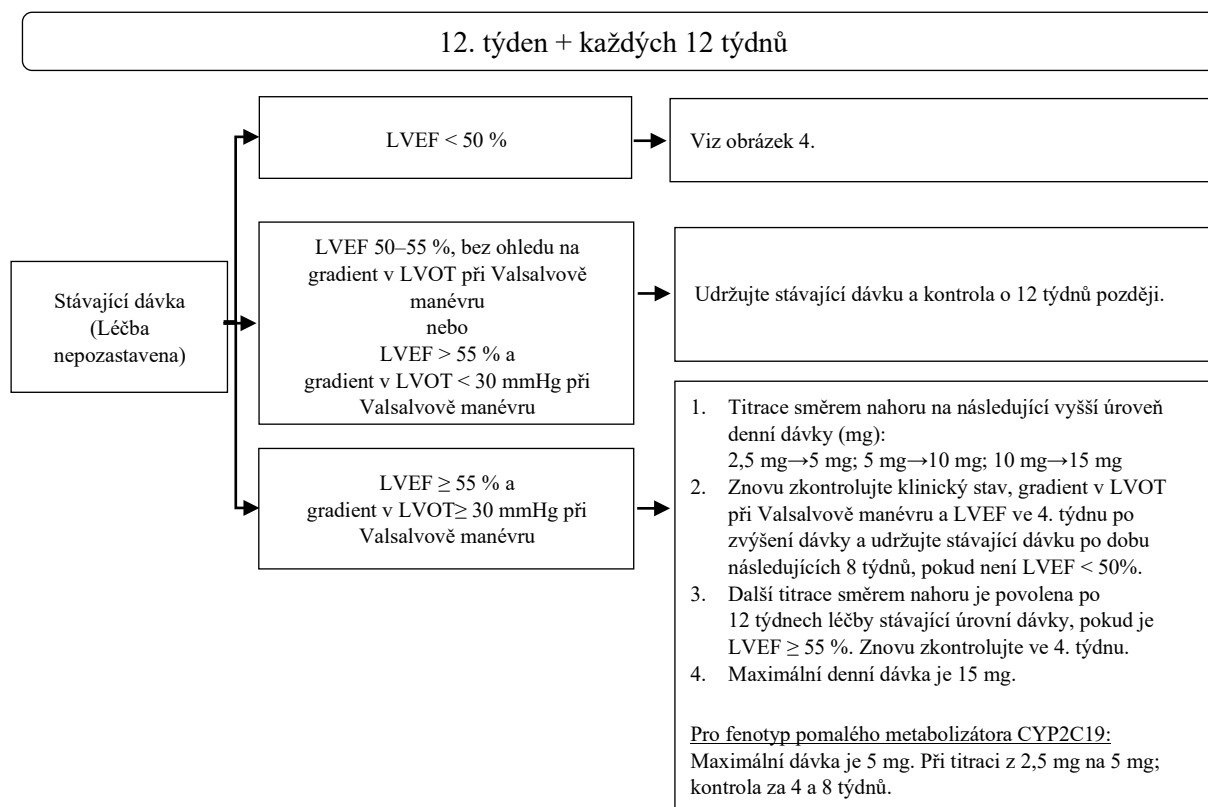
Obrázek 2: Zahájení léčby u fenotypu středně rychlého, normálního, rychlého a ultrarychlého metabolizátora CYP2C19



* Přerušete léčbu, pokud je při kterékoli klinické návštěvě LVEF < 50 %; opětovně zahajte léčbu po 4 týdnech, pokud je LVEF ≥ 50 % (viz obrázek 4).

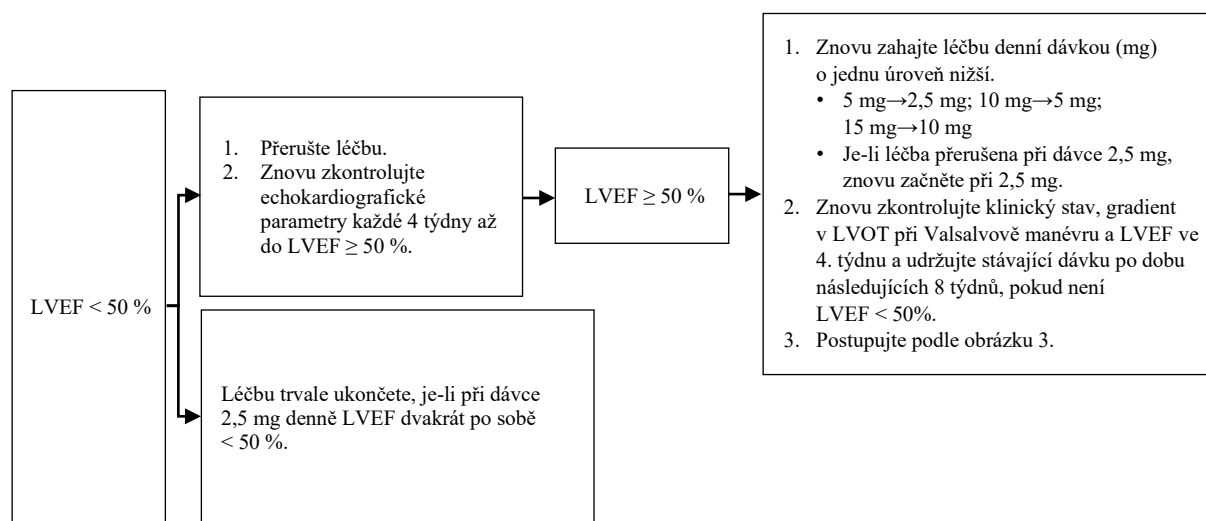
LVEF = ejekční frakce levé komory; LVOT = výtokový trakt levé komory

Obrázek 3: Udržovací fáze



LVEF = ejekční frakce levé komory; LVOT = výtokový trakt levé komory

Obrázek 4: Přerušeni léčby při kterékoliv klinické návštěvě, pokud je LVEF < 50 %



LVEF = ejekční frakce levé komory; LVOT = výtokový trakt levé komory

Úprava dávkování konkomitantních léčivých přípravků

Při souběžné léčbě inhibitory a induktory CYP2C19 nebo CYP3A4 postupujte podle tabulky 1 (viz také bod 4.5).

Tabulka 1: Úprava dávkování mavakamtenu a konkomitantních léčivých přípravků

Konkomitantní léčivý přípravek	Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19*	Fenotyp středně rychlého, normálního, rychlého a ultrarychlého CYP2C19
Inhibitory		
Kombinované použití silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4	Kontraindikováno (viz bod 4.3).	Kontraindikováno (viz bod 4.3).
Silný inhibitor CYP2C19	Žádná úprava dávky (viz bod 4.5). Pokud fenotyp CYP2C19 nebyl dosud určen: Není nutná žádná úprava počáteční dávky 2,5 mg. Dávka má být snížena z 5 mg na 2,5 mg, nebo pokud je dávka na 2,5 mg, léčba má být pozastavena (viz bod 4.5).	Zahajte léčbu mavakamtenem v dávce 2,5 mg. Dávka má být snížena z 15 mg na 5 mg a z 10 mg a 5 mg na 2,5 mg, nebo pokud je dávka na 2,5 mg, léčba má být pozastavena (viz bod 4.5).
Silný inhibitor CYP3A4	Kontraindikováno (viz bod 4.3).	Žádná úprava dávky (viz bod 4.5).
Středně silný inhibitor CYP2C19	Žádná úprava dávky. Pokud fenotyp CYP2C19 nebyl dosud určen: Není nutná žádná úprava počáteční dávky 2,5 mg. Dávka má být snížena z 5 mg na 2,5 mg, nebo pokud je dávka na 2,5 mg, léčba má být pozastavena (viz bod 4.5).	Není nutná žádná úprava počáteční dávky 5 mg. Dávka má být snížena o jednu úroveň, nebo pokud je dávka na 2,5 mg, léčba má být pozastavena (viz bod 4.5).
Středně silný nebo slabý inhibitor CYP3A4	Není nutná žádná úprava počáteční dávky 2,5 mg. Pokud pacient dostává dávku 5 mg mavakamtenu, dávka má být snížena na 2,5 mg (viz bod 4.5).	Žádná úprava dávky (viz bod 4.5).

Konkomitantní léčivý přípravek	Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19*	Fenotyp středně rychlého, normálního, rychlého a ultrarychlého CYP2C19
Induktory		
Vysazení nebo snížení dávky silného induktoru CYP2C19 a silného induktoru CYP3A4	Dávka má být snížena z 5 mg na 2,5 mg, nebo pokud je dávka na 2,5 mg, léčba má být pozastavena (viz bod 4.5).	Když se vysazuje nebo snižuje dávka silných induktorů při užívání mavakamtenu, dávka má být snížena o jednu úroveň, pokud pacient užívá dávku 5 mg nebo vyšší (viz bod 4.5). Žádná úprava dávky při dávce 2,5 mg.
Vysazení nebo snížení dávky středně silného nebo slabého induktoru CYP3A4	Snižte dávku mavakamtenu na 2,5 mg, nebo pokud je dávka na 2,5 mg, léčba má být pozastavena (viz bod 4.5).	Žádná úprava dávky (viz bod 4.5).

* zahrnuje pacienty, u kterých nebyl zatím určen fenotyp CYP2C19.

Vynechané nebo opožděné dávky

Pokud je dávka vynechána, měla by být užitá co nejdříve a další plánovaná dávka by měla být užitá v obvyklou dobu následující den. Ve stejný den se nesmí užít dvě dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná žádná úprava dávky oproti standardnímu dávkovacímu a titračnímu schématu (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 60–89 ml/min/1,73 m²) až středně těžkou (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky oproti standardnímu dávkovacímu a titračnímu schématu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nelze dávku doporučit, protože mavakamten nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin zkoumán (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U všech pacientů s lehkou (třída A podle Childa a Pugh) a středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater má být počáteční dávka mavakamtenu 2,5 mg, protože expozice mavakamtenu bude pravděpodobně zvýšená (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) nelze dávku doporučit, protože mavakamten nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater zkoumán (viz bod 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost mavakamtenu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Z důvodu obav ohledně bezpečnosti se mavakamten nemá používat u dětí ve věku do 12 let.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek se má užívat jednou denně s jídlem nebo bez jídla, každý den přibližně ve stejnou dobu. Předepsanou dávku užíjte v jedné tobolce. Tobolka se polyká celá a zapíjí se vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6)
- Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 a s neurčeným fenotypem CYP2C19 (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).
- Souběžná léčba kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systolická dysfunkce definovaná jako symptomatická LVEF < 50 %

Mavakamten snižuje LVEF a může způsobit srdeční selhání v důsledku systolické dysfunkce definované jako symptomatická LVEF < 50 %. U pacientů se závažným interkurentním onemocněním, jako je infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), nebo těch, kteří podstupují velkou operaci srdce, může být vyšší riziko systolické dysfunkce a progresse do srdečního selhání (viz bod 4.8). Nová nebo zhoršující se dušnost, bolest na hrudi, únava, palpitace, otoky dolních končetin nebo zvýšení N-terminálního natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) mohou být známkami a příznaky systolické dysfunkce a mají vést k okamžitému vyšetření srdeční funkce. Před zahájením léčby je třeba změřit LVEF a poté ji pečlivě sledovat. Prerušeni léčby může být nezbytné k zajištění, že LVEF zůstane ≥ 50 % (viz bod 4.2).

Riziko srdečního selhání nebo ztráta odpovědi na mavakamten v důsledku interakcí

Mavakamten je primárně metabolizován cytochromy CYP2C19 a v menším rozsahu CYP3A4 a u pomalých metabolizátorů CYP2C19 především CYP3A4, což může vést k následujícím interakcím (viz bod 4.5):

- Zahájení léčby nebo zvýšení dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce.
- Vysazení nebo snížení dávky jakéhokoli inhibitoru CYP3A4 nebo CYP2C19 může vést ke ztrátě terapeutické odpovědi na mavakamten.
- Zahájení léčby silným induktorem CYP3A4 nebo silným induktorem CYP2C19 může vést ke ztrátě terapeutické odpovědi na mavakamten.
- Vysazení silného induktoru CYP3A4 nebo silného induktoru CYP2C19 může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce.

Před zahájením léčby mavakamtenem a v jejím průběhu je třeba zvážit možnost interakcí, včetně interakcí s volně prodejnými léčivými přípravky (např. omeprazolem nebo esomeprazolem).

- Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 a s neurčeným fenotypem CYP2C19 je kontraindikována (viz bod 4.3).
- Souběžná léčba kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4 je kontraindikována (viz bod 4.3).
- U pacientů, kteří zahajují nebo přerušují léčbu nebo mění dávku konkomitantních léčivých přípravků, které jsou inhibitory nebo induktory CYP2C19 nebo CYP3A4, může být nutná úprava dávky mavakamtenu a/nebo pečlivé sledování (viz bod 4.2 a 4.5). Občasné podávání těchto léčivých přípravků se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současné použití negativně inotropních léčiv

Bezpečnost současného použití mavakamtenu s disopyramidem či použití mavakamtenu u pacientů užívajících betablokátory v kombinaci s verapamilem nebo diltiazemem nebyla stanovena. Proto by pacienti měli být při současném užívání těchto léčivých přípravků pečlivě sledováni (viz bod 4.5).

Embryofetální toxicita

Na základě studií na zvířatech existuje podezření, že mavakamten způsobuje embryofetální toxicitu, pokud je podáván těhotným ženám (viz bod 5.3). Z důvodu rizika pro plod je přípravek CAMZYOS kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby musí být ženy ve fertilním věku informovány o riziku pro plod, musí mít negativní těhotenský test a musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení (viz body 4.3 a 4.6).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Pokud je u pacienta, který dostává mavakamten, zahájena léčba novým negativně inotropním léčivem, nebo je zvýšena dávka negativně inotropního léčiva, je třeba zajistit pečlivý lékařský dohled s monitorováním LVEF, dokud není dosaženo stabilního dávkování a klinické odpovědi (viz bod 4.2 a 4.4).

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na mavakamten

U středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 je mavakamten primárně metabolizován cytochromem CYP2C19 a v menší míře cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je metabolizován především cytochromem CYP3A4 (viz bod 5.2). Inhibitory/induktory CYP2C19 a inhibitory/induktory CYP3A4 tak mohou ovlivnit clearance mavakamtenu a zvýšit/snížit jeho plazmatickou koncentraci v závislosti na fenotypu CYP2C19. Do všech klinických studií lékových interakcí byli zařazeni především normální metabolizátoři CYP2C19 a do hodnocení lékových interakcí nebyli zařazeni žádní pomalí metabolizátoři CYP2C19, a proto není vliv současného podávání inhibitorů CYP2C19 a CYP3A4 s mavakamtenem u pomalých metabolizátorů CYP2C19 zcela jasný.

Doporučení pro úpravu dávky a/nebo další sledování pacientů, kteří zahajují nebo přerušují léčbu nebo mění dávku konkomitantních léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP2C19 nebo CYP3A4 nebo induktory CYP2C19 nebo CYP3A4, jsou uvedena v tabulce 2.

Silné inhibitory CYP2C19 plus silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání mavakamtenu s kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4 je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory CYP2C19

Účinek středně silného a silného inhibitoru CYP2C19 na FK mavakamtenu nebyl v klinické studii lékových interakcí zkoumán. Účinek silného inhibitoru CYP2C19 (např. tiklopidinu) bude podobný účinku stavu pomalého metabolizátora CYP2C19 (viz tabulka 1).

Současné podávání mavakamtenu se slabým inhibitorem CYP2C19 (omeprazol) vedlo u normálních metabolizátorů CYP2C19 ke zvýšení AUC_{inf} mavakamtenu o 48 % a neovlivnilo C_{max} .

Občasné podávání inhibitoru CYP2C19 (jako je omeprazol nebo esomeprazol) se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání mavakamtenu se silným inhibitorem CYP3A4 (itakonazol) u normálních metabolizátorů CYP2C19 vedlo ke zvýšení plazmatické koncentrace mavakamtenu až o 59 % u AUC_{0-24} a o 40 % u C_{max} .

Současné podávání mavakamtenu se středně silným inhibítorem CYP3A4 (verapamil) u normálních metabolizátorů CYP2C19 vedlo ke zvýšení plazmatické koncentrace mavakamtenu, a sice o 16 % u AUC_{inf} a o 52 % u C_{max} . Tato změna nebyla považována za klinicky významnou.

Induktory CYP2C19 a CYP3A4

Nebyly provedeny žádné studie klinických interakcí, které by zkoumaly vliv současného podávání se silným induktorem CYP3A4 a CYP2C19. Při současném podávání mavakamtenu spolu s oběma silnými induktory CYP2C19 a CYP3A4 (např. rifampicin) se očekává významný vliv na farmakokinetiku (FK) mavakamtenu, který má za následek snížení účinnosti, a proto se současné podávání s oběma silnými induktory CYP2C19 a CYP3A4 nedoporučuje. Při přerušení souběžné léčby silným induktorem CYP2C19 nebo CYP3A4 se má zvýšit počet klinických vyšetření a snížit dávka mavakamtenu (viz bod 4.2).

Tabulka 2: Úprava dávkování / plán kontrol mavakamtenu a konkomitantních léčivých přípravků

Konkomitantní léčivý přípravek	Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19*	Fenotypy středně rychlého, normálního, rychlého a ultrarychlého metabolizátora CYP2C19
Inhibitory		
Kombinované použití silného inhibítora CYP2C19 a silného inhibítora CYP3A4	Kontraindikováno (viz bod 4.3)	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Silný inhibítor CYP2C19 (např. tiklopidin, flukonazol, fluvoxamin)	Žádná úprava dávky. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2). Pokud fenotyp CYP2C19 nebyl dosud určen: Není nutná žádná úprava počáteční dávky 2,5 mg. Dávka má být snížena z 5 mg na 2,5 mg, nebo pokud je dávka na 2,5 mg, léčba má být pozastavena. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).	Zahajte léčbu mavakamtenem v dávce 2,5 mg. Dávka má být snížena z 15 mg na 5 mg a z 10 mg a 5 mg na 2,5 mg, nebo pokud je dávka na 2,5 mg, léčba má být pozastavena. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).
Silný inhibítor CYP3A4 (např. klarithromycin, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, ritonavir, kobicistat, ceritinib, idelalisib, tukatinib)	Kontraindikováno (viz bod 4.3)	Žádná úprava dávky. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).

Konkomitantní léčivý přípravek	Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19*	Fenotypy středně rychlého, normálního, rychlého a ultrarychlého metabolizátora CYP2C19
Středně silný inhibitor CYP2C19 (např. flukonazol, fluoxetin, omeprazol ^a)	<p>Žádná úprava dávky. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci. Upravte dávku mavakamtenu na základě klinického vyšetření (viz bod 4.2).</p> <p>Pokud fenotyp CYP2C19 nebyl dosud určen: Není nutná žádná úprava počáteční dávky 2,5 mg. Dávka má být snížena z 5 mg na 2,5 mg, nebo pokud je dávka 2,5 mg, léčba má být pozastavena. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci. Upravte dávku mavakamtenu na základě klinického vyšetření (viz bod 4.2).</p>	<p>Není nutná žádná úprava počáteční dávky 5 mg. <i>Zvýšení dávky nebo zahájení středně silného inhibitoru během léčby mavakamtenem:</i> Dávka má být snížena o jednu úroveň, nebo pokud je dávka 2,5 mg, léčba má být pozastavena. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).</p>
Středně silný inhibitor CYP3A4 (např. erythromycin, grapefruitová šťáva, verapamil, diltiazem)	<p>Pokud je pacient již léčen při zahájení léčby mavakamtenem, není nutná žádná úprava počáteční dávky 2,5 mg.</p> <p><i>Zvýšení dávky nebo zahájení středně silného inhibitoru během léčby mavakamtenem:</i> Pokud pacient dostává dávku 5 mg mavakamtenu, dávka má být snížena na 2,5 mg, nebo pokud je dávka 2,5 mg, léčba má být na 4 týdny pozastavena. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).</p>	<p>Žádná úprava dávky. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).</p>
Slabý inhibitor CYP2C19 (např. cimetidin, citalopram, omeprazol ^a , esomeprazol)	<p>Žádná úprava dávky. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci. Upravte dávku mavakamtenu na základě klinického vyšetření (viz bod 4.2).</p>	<p><i>Zvýšení dávky nebo zahájení slabého inhibitoru během léčby mavakamtenem:</i> Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a následně pokračujte v plánu kontrol a titraci. Upravte dávku mavakamtenu na základě klinického vyšetření (viz bod 4.2).</p>
Slabý inhibitor CYP3A4 (např. cimetidin, esomeprazol, omeprazol, pantoprazol)	<p>Pokud je pacient již léčen při zahájení léčby mavakamtenem, není nutná žádná úprava počáteční dávky 2,5 mg.</p> <p><i>Zvýšení dávky nebo zahájení slabého inhibitoru během léčby mavakamtenem:</i> Pokud pacient dostává dávku 5 mg mavakamtenu, dávka má být snížena na 2,5 mg, nebo pokud je dávka 2,5 mg, léčba má být na 4 týdny pozastavena. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).</p>	<p><i>Zvýšení dávky nebo zahájení slabého inhibitoru během léčby mavakamtenem:</i> Žádná úprava dávky. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci. Upravte dávku mavakamtenu na základě klinického vyšetření (viz bod 4.2).</p>

Konkomitantní léčivý přípravek	Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19*	Fenotypy středně rychlého, normálního, rychlého a ultrarychlého metabolizátora CYP2C19
Induktory		
<p>Silný induktor CYP2C19 a silný induktor CYP3A4 (např. rifampicin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, fenytoin, karbamazepin, efavirenz, třezalka tečkovaná)</p>	<p><i>Zvýšení dávky nebo zahájení silného induktoru během léčby mavakamtenem:</i> Po 4 týdnech zhodnoťte gradient v LVOT a LVEF. Upravte dávku mavakamtenu na základě klinického vyšetření a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2). Maximální dávka je 5 mg.</p> <p><i>Snížení dávky nebo přerušení silného induktoru během léčby mavakamtenem:</i> Snižte dávku mavakamtenu z 5 mg na 2,5 mg, nebo pokud je dávka 2,5 mg, léčbu pozastavte. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).</p>	<p><i>Zvýšení dávky nebo zahájení silného induktoru během léčby mavakamtenem:</i> Po 4 týdnech zhodnoťte gradient v LVOT a LVEF. Upravte dávku mavakamtenu na základě klinického vyšetření a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).</p> <p><i>Snížení dávky nebo přerušení silného induktoru během léčby mavakamtenem:</i> Snižte dávku mavakamtenu o jednu úroveň, pokud pacient užívá dávku 5 mg nebo vyšší. Udržujte dávku mavakamtenu při dávce 2,5 mg. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).</p>
<p>Středně silný nebo slabý induktor CYP2C19 (např. letermovir, norethisteron, prednison)</p>	<p>Žádná úprava dávky. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci. Upravte dávku mavakamtenu na základě klinického vyšetření (viz bod 4.2).</p>	<p><i>Zahájení dávky středně silného nebo slabého induktoru během léčby mavakamtenem:</i> Po 4 týdnech zhodnoťte gradient v LVOT a LVEF. Upravte dávku mavakamtenu na základě klinického vyšetření a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).</p> <p><i>Přerušení středně silného nebo slabého induktoru během léčby mavakamtenem:</i> Snižte dávku mavakamtenu o jednu úroveň, pokud pacient užívá dávku 5 mg nebo vyšší. Udržujte dávku mavakamtenu při dávce 2,5 mg. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci. Upravte dávku mavakamtenu na základě klinického vyšetření (viz bod 4.2).</p>

Konkomitantní léčivý přípravek	Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19*	Fenotypy středně rychlého, normálního, rychlého a ultrarychlého metabolizátora CYP2C19
Středně silný nebo slabý induktor CYP3A4 (např. fenobarbital, primidon)	<p><i>Zvýšení dávky nebo zahájení středně silného nebo slabého induktoru během léčby mavakamtenem:</i></p> <p>Po 4 týdnech zhodnoťte gradient v LVOT a LVEF. Upravte dávku mavakamtenu na základě klinického vyšetření a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).</p> <p><i>Snížení dávky nebo přerušeni středně silného nebo slabého induktoru během léčby mavakamtenem:</i></p> <p>Snížte dávku mavakamtenu na 2,5 mg, nebo pokud je dávka 2,5 mg, léčbu pozastavte. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci (viz bod 4.2).</p>	Žádná úprava dávky. Po 4 týdnech zhodnoťte LVEF a potom pokračujte v plánu kontrol a titraci. Upravte dávku mavakamtenu na základě klinického vyšetření (viz bod 4.2).

* Zahnuje pacienty, u kterých nebyl zatím určen fenotyp CYP2C19.

^a Omeprazol je považován za slabý inhibitor CYP2C19 při dávce 20 mg jednou denně a za středně silný inhibitor CYP2C19 při celkové denní dávce 40 mg.

Vliv mavakamtenu na jiné léčivé přípravky

Údaje o mavakamtenu *in vitro* ukazují potenciální indukci CYP3A4 substrátů. Současné podávání mavakamtenu po dobu 17 dní při klinicky relevantních expozicích u normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 nesnížilo expozici ethinylestradiolu a norethisteronu, což jsou složky typických perorálních kontraceptiv a substráty pro CYP3A4. Mimoto, současné podávání mavakamtenu po dobu 16 dní při klinicky relevantních expozicích u normálních metabolizátorů CYP2C19 vedlo ke snížení plazmatické koncentrace midazolamu o 13 %. Tato změna nebyla považována za klinicky významnou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce

Přípravek CAMZYOS je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz bod 4.3). Proto musí být před zahájením léčby u žen ve fertilním věku k dispozici negativní výsledek těhotenského testu a má být poskytnuto poradenství ohledně závažného rizika pro plod. Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem CAMZYOS a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení, protože eliminace mavakamtenu z těla trvá přibližně 5 poločasů (přibližně 45 dnů u normálních metabolizátorů CYP2C19 a 115 dnů u pomalých metabolizátorů CYP2C19) po ukončení léčby (viz body 4.4 a 5.2).

Při přerušeni léčby mavakamtenem z důvodu plánování těhotenství je třeba zvážit možný návrat obstrukce LVOT a zhoršení symptomů (viz bod 4.4).

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití mavakamtenu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Existuje podezření, že mavakamten způsobuje embryofetální toxicitu, pokud je podáván během těhotenství. Proto je přípravek CAMZYOS v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Přípravek CAMZYOS má být vysazen 6 měsíců před plánovaným těhotenstvím (viz bod 4.4). Pokud pacientka otěhotní, podávání přípravku mavakamten se musí přerušit. Je třeba poskytnout lékařské poradenství ohledně rizika škodlivých účinků na plod v souvislosti s léčbou a má být provedeno ultrazvukové vyšetření.

Kojení

Není známo, zda se mavakamten nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Informace o vylučování mavakamtenu nebo jeho metabolitů do mateřského mléka u zvířat nejsou k dispozici (viz bod 5.3). Vzhledem k neznámým nežádoucím účinkům mavakamtenu u kojených novorozenců/děti nesmí ženy během léčby mavakamtenem kojit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o lidské fertilitě při použití mavakamtenu. Studie na zvířatech jsou nedostatečné, pokud jde o fertilitu samců nebo samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mavakamten má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během užívání mavakamtenu se mohou objevit závratě. Pacienti by měli být upozorněni, aby v případě závratí neřídili a neobsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u mavakamtenu jsou závratě (17 %), dušnost (12 %), systolická dysfunkce (5 %) a synkopa (5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených mavakamtenem ve dvou studiích fáze 3 jsou uvedeny v tabulce níže. Celkem 179 pacientů dostávalo denní dávku 2,5 mg, 5 mg, 10 mg nebo 15 mg mavakamtenu. Medián délky léčby pacientů, kteří dostávali mavakamten, byl 30,1 týdnů (rozmezí: 1,6 až 40,3 týdne).

Nežádoucí účinky zahrnuté v tabulce 3 jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA. Nežádoucí účinky jsou v každé třídě orgánových systémů uvedeny v pořadí podle klesající četnosti a závažnosti. Kromě toho je pro každý nežádoucí účinek definována odpovídající kategorie četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy nervového systému	Závrať	Velmi časté
	Synkopa	Časté
Srdeční poruchy	Systolická dysfunkce ^a	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dušnost	Velmi časté

^a Definováno jako LVEF < 50 % s příznaky nebo bez nich.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Systolická dysfunkce

V klinických studiích fáze 3 došlo u 5 % (9/179) pacientů ve skupině s mavakamtenem během léčby k reverzibilnímu snížení LVEF na < 50 % (medián 45 %; rozmezí 35–49 %). U 56 % (5/9) těchto pacientů bylo snížení pozorováno bez dalších klinických projevů. U všech pacientů léčených mavakamtenem došlo po přerušení podávání mavakamtenu k úpravě LVEF a všichni léčbu ve studii dokončili (viz bod 4.4).

Dušnost

V klinických studiích fáze 3 byla dušnost hlášena u 12,3 % pacientů léčených mavakamtenem v porovnání s 8,7 % pacientů užívajících placebo. Ve studii EXPLORER-HCM byla většina (67 %) příhod dušnosti hlášena po přerušení léčby mavakamtenem, s mediánem doby do nástupu 2 týdny (rozmezí 0,1–4,9) po poslední dávce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním mavakamtenem u lidí jsou omezené. Pacientům s HCM bylo podáno v jedné dávce až 144 mg mavakamtenu. Při této dávce byl hlášen jeden závažný nežádoucí účinek v podobě vazogální reakce, hypotenze a asystolie trvající 38 sekund. Zdravým osobám byly podávány dávky až 25 mg po dobu až 25 dnů. Snížení LVEF o 20 % nebo více bylo zaznamenáno u 3 z 8 účastníků léčených dávkou 25 mg. Systolická dysfunkce je nejpravděpodobnějším důsledkem předávkování mavakamtenem. V odůvodněných případech spočívá léčba předávkování mavakamtenem v přerušení léčby mavakamtenem a v lékařských podpůrných opatřeních k udržení hemodynamického stavu (např. zahájení inotropní podpory adrenergními látkami), včetně pečlivého monitorování základních životních funkcí a LVEF a léčby dle klinického stavu pacienta. V případě předávkování mavakamtenem lze zvážit včasné podání aktivního uhlí ke snížení absorpce. Toto doporučení vychází ze standardní léčby předávkování léčivými přípravky, použití aktivního uhlí ke snížení absorpce mavakamtenu nebylo specificky zkoumáno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaka, jiná kardiaka, ATC kód: C01EB24

Mechanismus účinku

Mavakamten je selektivní, alosterický a reverzibilní inhibitor srdečního myozinu. Mavakamten moduluje počet myozinových hlavic, které mohou vstupovat do stavu vzniku kontrakce, tím snižuje (nebo u HCM normalizuje) pravděpodobnost tvorby systolických a reziduálních diastolických příčných můstků při kontrakci. Mavakamten také posouvá veškerý myozin do energeticky úsporného, superrelaxovaného stavu, který je však možné ihned aktivovat. Nadměrná tvorba příčných můstků a dysregulace superrelaxovaného stavu myozinu jsou mechanistickými znaky HCM, které mohou vést k hyperkontraktilitě, poruše relaxace, nadměrné spotřebě energie a napětí stěny myokardu. U pacientů s HCM inhibice srdečního myozinu pomocí mavakamtenu normalizuje kontraktilitu, snižuje dynamickou obstrukci LVOT a zlepšuje plnicí tlaky srdce.

Farmakodynamické účinky

LVEF

Ve studii EXPLORER-HCM byla průměrná hodnota (SD) klidové LVEF ve výchozím stavu 74 % (6) v obou léčebných ramenech, snížení průměrné absolutní změny LVEF od výchozího stavu bylo -4 % (95% CI: -5,3; -2,5) v rameni s mavakamtenem a 0 % (95% CI: -1,2; 1,0) v rameni s placebem během 30týdenní léčby. V 38. týdnu, 8 týdnů po přerušení podávání mavakamtenu byla průměrná hodnota LVEF podobná hodnotě ve výchozím stavu v obou léčebných ramenech.

Obstrukce LVOT

Ve studii EXPLORER-HCM dosáhli pacienti do 4. týdne snížení průměrného klidového a provokovaného (Valsalvovým manévrem) gradientu v LVOT, které zůstalo zachováno po celou dobu 30 týdnů trvání studie. Ve 30. týdnu byla průměrná změna gradientu v LVOT v klidu a při Valsalvově manévru oproti výchozímu stavu -39 (95% CI: -44,0; -33,2) mmHg a -49 (95% CI: -55,4; -43,0) mmHg v rameni s mavakamtenem a -6 (95% CI: -10,5; -0,5) mmHg a -12 (95% CI: -17,6; -6,6) mmHg v rameni s placebem. V 38. týdnu, 8 týdnů po vysazení mavakamtenu byly průměrné hodnoty LVEF a gradientu v LVOT v obou léčebných ramenech podobné výchozím hodnotám.

Elektrofyzilogické vyšetření srdce

U HCM může být interval QT přirozeně prodloužen v důsledku základního onemocnění, v souvislosti s komorovou stimulací nebo v souvislosti s léčivými přípravky, které mohou způsobit prodloužení QT a které se běžně používají u populace s HCM. Analýza expozice a odpovědi napříč všemi klinickými studiemi u pacientů s HCM prokázala při podávání mavakamtenu zkrácení QTcF intervalu v závislosti na koncentraci. Průměrná placebem korigovaná změna oproti výchozí hodnotě u pacientů s oHCM byla -8,7 ms (horní a dolní hranice 90% CI -6,7 ms a -10,8 ms) při mediánu C_{max} v ustáleném stavu 452 ng/ml. Největší zkrácení vykazovali pacienti s vyššími výchozími QTcF intervaly.

V souladu s neklinickými nálezy u osob s normálním srdcem byla v jedné klinické studii u zdravých osob trvalá expozice mavakamtenu v hladinách nad terapeutickým rozmezím, která vedla k výraznému snížení systolické funkce, spojená s prodloužením QTc (< 20 ms). Při srovnatelných (nebo vyšších) expozicích po jednorázových dávkách nebyly pozorovány žádné akutní změny QTc. Nálezy u osob se zdravým srdcem se přisuzují adaptační odpovědi na mechanické/funkční změny srdce (výrazný pokles mechanické funkce LK), ke kterým dochází v reakci na inhibici myozinu v srdci s normální fyziologií a kontraktilitou LK.

Klinická účinnost a bezpečnost

EXPLORER-HCM

Účinnost mavakamtenu byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované, multicentrické mezinárodní studii fáze 3 s paralelními rameny, do které bylo zařazeno 251 dospělých pacientů s oHCM třídy NYHA II a III, LVEF ≥ 55 % a vrcholovým gradientem v LVOT ≥ 50 mmHg v klidu nebo po provokačním testu v době stanovení diagnózy oHCM a gradientem v LVOT ≥ 30 mmHg Valsalvově manévru ve screeningu. Většina pacientů dostávala základní léčbu HCM, celkem 96 % v rameni s mavakamtenem (betablokátory 76 %, blokátory kalciových kanálů 20 %) a 87 % v rameni s placebem (betablokátory 74 %, blokátory kalciových kanálů 13 %).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání buď počáteční dávky 5 mg mavakamtenu (123 pacientů) nebo odpovídajícího placebo (128 pacientů) jednou denně po dobu 30 týdnů. Dávka byla pravidelně upravována tak, aby se optimalizovala odpověď pacientů (pokles gradientu v LVOT při Valsalvově manévru) a udržovala LVEF ≥ 50 %, a také podle plazmatických koncentrací mavakamtenu. V rozmezí dávek 2,5 mg až 15 mg dostávalo celkem 60 pacientů 5 mg a 40 pacientů 10 mg. V průběhu studie mělo 7 pacientů užívajících mavakamten před návštěvou ve 30. týdnu LVEF < 50 %, 3 pacienti dočasně přerušili léčbu; u 2 pacientů byla léčba znovu zahájena ve stejné dávce a u 1 pacienta byla dávka snížena z 10 mg na 5 mg.

Přidělení typu léčby bylo stratifikováno podle výchozí třídy NYHA (II nebo III), souběžné léčby betablokátory (ano nebo ne) a typu ergometru (chůze na pásu nebo bicyklový ergometr) použitého k hodnocení maximální spotřeby kyslíku (pVO_2). Pacienti se základní duální léčbou betablokátorem a blokátorem kalciového kanálu nebo disopyramidem či ranolazinem byli ze studie vyloučeni. Vyloučení byli také pacienti se známým infiltrativním nebo strádacím onemocněním způsobujícím srdeční hypertrofii, které napodobuje oHCM, jako je Fabryho choroba, amyloidóza nebo syndrom Noonanové s hypertrofií LK.

Základní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly mezi mavakamtenem a placebem vyvážené. Průměrný věk byl 59 let, 54 % (mavakamten) vs. 65 % (placebo) byli muži, průměrný index tělesné hmotnosti (BMI) byl 30 kg/m², průměrná srdeční frekvence 63 tepů/min,

průměrný krevní tlak 128/76 mmHg a 90 % tvořili běloši. Na začátku studie bylo přibližně 73 % randomizovaných osob ve třídě NYHA II a 27 % ve třídě NYHA III. Průměrná hodnota LVEF byla 74 % a průměrná hodnota LVOT při Valsalvově manévru byla 73 mmHg. 8 % pacientů mělo provedenu předchozí septální ablaci, 75 % užívalo betablokátory, 17 % blokátory kalciových kanálů, 14 % mělo v anamnéze fibrilaci síní a 23 % mělo implantabilní kardioverter-defibrilátor (23 %). Ve studii EXPLORER-HCM bylo 85 pacientů ve věku 65 let a starších, z nich 45 dostávalo mavakamten.

Primárním cílovým ukazatelem byla změna ve 30. týdnu v zátěžové kapacitě měřené pomocí pVO_2 a symptomy měřené pomocí funkční klasifikace NYHA, definované jako zlepšení pVO_2 $\geq 1,5$ ml/kg/min a zlepšení třídy NYHA alespoň o 1 stupeň NEBO zlepšení pVO_2 $\geq 3,0$ ml/kg/min a žádné zhoršení třídy NYHA.

Primární a sekundární cílové parametry splnil ve 30. týdnu větší podíl pacientů léčených mavakamtenem v porovnání s placebem (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Analýza primárních složených a sekundárních cílových parametrů ze studie EXPLORER-HCM

	Mava kamten n = 123	Placebo n = 128
Pacienti, kteří dosáhli primárního složeného cílového parametru ve 30. týdnu, n (%)	45 (37 %)	22 (17 %)
Rozdíl v léčbě (95% CI)	19,4 (8,67; 30,13)	
p-hodnota	0,0005	
Změna oproti výchozí hodnotě vrcholového gradientu v LVOT po cvičení ve 30. týdnu, mmHg	n = 123	n = 128
Průměr (SD)	-47 (40)	-10 (30)
Rozdíl v léčbě* (95% CI)	-35 (-43; -28)	
p-hodnota	< 0,0001	
Změna pVO_2 z výchozí hodnoty do 30. týdne, ml/kg/min	n = 123	n = 128
Průměr (SD)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Rozdíl v léčbě* (95% CI)	1,4 (0,6; 2)	
p-hodnota	< 0,0006	
Pacienti se zlepšením třídy NYHA ≥ 1 ve 30. týdnu	n = 123	n = 128
n, (%)	80 (65 %)	40 (31 %)
Rozdíl v léčbě (95% CI)	34 (22; 45)	
p-hodnota	< 0,0001	
Změna skóre KCCQ-23 z výchozí hodnoty do 30. týdne CSS†	n = 92	n = 88
Průměr (SD)	14 (14)	4 (14)
Rozdíl v léčbě* (95% CI)	9 (5; 13)	
p-hodnota	< 0,0001	
Výchozí stav	n = 99	n = 97
Průměr (SD)	71 (16)	71 (19)

	Mava kamten n = 123	Placebo n = 128
Změna subskóre HCMSQ SoB z výchozího stavu do 30. týdne†	n = 85	n = 86
Průměr (SD)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Rozdíl v léčbě* (95% CI)	-1,8 (-2,4; -1,2)	
p-hodnota	< 0,0001	
Výchozí stav	n = 108	n = 109
Průměr (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Rozdíl průměru nejmenších čtverců

† KCCQ-23 CSS = souhrnné klinické skóre v kansaském dotazníku-23 (KCCQ-23 - Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score). Souhrnné klinické skóre KCCQ-23 je odvozeno z celkového skóre příznaků (Total Symptom Score, TSS) a skóre fyzických omezení (Physical Limitation, PL) dotazníku KCCQ-23. Souhrnné klinické skóre se pohybuje v rozmezí od 0 do 100, přičemž vyšší skóre představuje lepší zdravotní stav. Významný účinek léčby na skóre KCCQ-23 CSS ve prospěch mavakamtenu byl poprvé pozorován v 6. týdnu a zůstal konzistentní až do 30. týdne.

‡ HCMSQ SoB = dotazník příznaků hypertrofické kardiomyopatie týkajících se dušnosti. Subskóre HCMSQ SoB určuje četnost a závažnost dušnosti. Subskóre HCMSQ SoB se pohybuje od 0 do 18, přičemž nižší skóre představuje menší dušnost. Významný účinek léčby zachycený v dotazníku HCMSQ SoB ve prospěch mavakamtenu byl poprvé pozorován ve 4. týdnu a zůstal konzistentní až do 30. týdne.

Byl zkoumán vliv řady demografických charakteristik, charakteristik onemocnění ve výchozím stavu a léčivých přípravků současně podávaných ve výchozím stavu na výsledky. Výsledky primární analýzy konzistentně favorizovaly mavakamten ve všech analyzovaných podskupinách.

VALOR-HCM

Účinnost mavakamtenu byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, randomizované, 16týdenní placebem kontrolované studii fáze 3 u 112 pacientů se symptomatickou oHCM, kteří byli způsobilí k septální redukční terapii (SRT). Do studie byli zařazeni pacienti s těžce symptomatickou lékově refrakterní oHCM a NYHA třídy III/IV nebo třídy II s námahovou synkopou nebo presynkopou. Pacienti museli mít vrcholový gradient v LVOT ≥ 50 mmHg v klidu nebo při provokaci a LVEF ≥ 60 %. Pacienti museli být v posledních 12 měsících doporučeni k SRT nebo u nich muselo probíhat aktivní zvažování a plánování tohoto zákroku.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě mavakamtenem nebo placebem jednou denně. Dávka byla pravidelně upravována v rozmezí 2,5 mg až 15 mg, aby se optimalizovala odpověď pacienta.

Základní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly mezi mavakamtenem a placebem vyvážené. Průměrný věk byl 60,3 let, 51 % byli muži, průměrný BMI byl 31 kg/m², průměrná srdeční frekvence 64 tepů/min, průměrný krevní tlak 131/74 mmHg a 89 % bylo bělochů. Na začátku studie bylo přibližně 7 % randomizovaných osob ve třídě NYHA II a 92 % ve třídě NYHA III. 46 % pacientů užívalo betablokátory v monoterapii, 15 % pacientů užívalo blokátory kalciových kanálů v monoterapii, 33 % pacientů užívalo kombinaci betablokátorů a blokátorů kalciových kanálů a 20 % pacientů užívalo disopyramid samotný nebo v kombinaci s jinou léčbou. Ve studii VALOR-HCM bylo 45 pacientů ve věku 65 let a starších; z nich 24 dostávalo mavakamten.

Ukázalo se, že mavakamten je lepší než placebo v plnění primárního složeného cílového parametru v 16. týdnu (viz tabulka 5). Primární složený cílový parametr byl kombinací

- rozhodnutí pacienta podstoupit SRT před 16. týdnem nebo v 16. týdnu nebo
- pacientů, kteří stále splňovali podmínky pro SRT (gradient LVOT ≥ 50 mmHg a NYHA třídy III–IV nebo třídy II s námahovou synkopou nebo presynkopou) v 16. týdnu

Účinky léčby mavakamtenem na obstrukci LVOT, funkční kapacitu, zdravotní stav a srdeční biomarkery byly hodnoceny pomocí změny od výchozího stavu do 16. týdne v gradientu v LVOT po zátěži, podílu pacientů se zlepšením třídy NYHA, KCCQ-23 CSS, NT-proBNP a srdečního

troponinu I. Ve studii VALOR-HCM prokázalo hierarchické testování sekundárních cílových parametrů účinnosti významné zlepšení ve skupině s mavakamtenem ve srovnání se skupinou s placebem (tabulka 5).

Tabulka 5: Analýza primárních složených a sekundárních cílových parametrů ze studie VALOR-HCM

	Mavakamten n = 56	Placebo n = 56
Pacienti, kteří dosáhli primárního složeného cílového parametru v 16. týdnu, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Rozdíl v léčbě (95% CI)	58,9 (44,0; 73,9)	
p-hodnota	< 0,0001	
Rozhodnutí pacienta podstoupit SRT	2 (3,6)	2 (3,6)
Způsobilí k SRT dle kritérií v pokynech	8 (14,3)	39 (69,6)
SRT status nehodnotitelný (dosazený při splnění primárního cílového parametru)	0 (0,0)	2 (3,6)
Změna oproti výchozí hodnotě vrcholového gradientu v LVOT po zátěži v 16. týdnu, mmHg	n = 55	n = 53
Průměr (SD)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Rozdíl v léčbě* (95% CI)	-37,2 (-48,1; -26,2)	
p-hodnota	< 0,0001	
Pacienti se zlepšením třídy NYHA \geq 1 v 16. týdnu	n = 55	n = 53
n, (%)	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)
Rozdíl v léčbě (95% CI)	41,1 (24,5 %; 57,7 %)	
p-hodnota	< 0,0001	
Změna skóre KCCQ-23 CSS z výchozí hodnoty do 16. týdne[†]	n = 55	n = 53
Průměr (SD)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Rozdíl v léčbě* (95% CI)	9,5 (4,9; 14,0)	
p-hodnota	< 0,0001	
Výchozí stav	n = 56	n = 56
Průměr (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Změna NT-proBNP z výchozí hodnoty do 16. týdne	n = 55	n = 53
ng/l poměr geometrického průměru	0,35	1,13
Poměr geometrického průměru mavakamten/placebo (95% CI)	0,33 (0,27; 0,42)	
p-hodnota	< 0,0001	
Změna srdečního troponinu I z výchozí hodnoty do 16. týdne	n = 55	n = 53
ng/l poměr geometrického průměru	0,50	1,03
Poměr geometrického průměru mavakamten/placebo (95% CI)	0,53 (0,41; 0,70)	
p-hodnota	< 0,0001	

* Rozdíl průměru nejmenších čtverců.

[†] KCCQ-23 CSS = souhrnné klinické skóre v kansaském dotazníku 23 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score). Souhrnné klinické skóre (CSS) KCCQ-23 je odvozeno od celkového skóre příznaků (Total Symptom Score, TSS) a skóre fyzických omezení (Physical Limitations, PL) dotazníku KCCQ-23. Souhrnné klinické skóre se pohybuje v rozmezí od 0 do 100, přičemž vyšší skóre představuje lepší zdravotní stav.

Ve studii VALOR-HCM ukázaly sekundární cílové parametry NT-proBNP v 16. týdnu (viz tabulka 5) trvalé snížení oproti výchozí hodnotě po léčbě mavakamtenem ve srovnání s placebem, které bylo podobné jako ve studii EXPLORER-HCM ve 30. týdnu.

Exploratorní analýza indexu hmotnosti levé komory (LVMI) a indexu objemu levé síně (LAVI) ukázala snížení u pacientů léčených mavakamtenem ve srovnání s placebem ve studiích EXPLORER-HCM a VALOR-HCM.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem CAMZYOS u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě HCM (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Mavakamten se snadno vstřebává s mediánem t_{max} 1 hodina (rozmezí: 0,5 až 3 hodiny) po perorálním podání s přibližně 85% odhadovanou perorální biologickou dostupností v klinickém rozmezí dávkování. Po podávání mavakamtenu jednou denně (2 mg až 48 mg) je zvýšení expozice mavakamtenu obecně úměrné dávce.

Po jednorázové dávce 15 mg mavakamtenu je C_{max} o 47 % vyšší a AUC_{inf} o 241 % vyšší u pomalých metabolizátorů CYP2C19 v porovnání s normálními metabolizátory. Průměrný poločas je u pomalých metabolizátorů CYP2C19 delší než u normálních metabolizátorů (23 dní *oproti* 6 až 9 dnům).

FK variabilita mezi jednotlivými subjekty je střední, s variačním koeficientem expozice přibližně 30–50 % u C_{max} a AUC.

Vysoce kalorické jídlo s vysokým obsahem tuku vedlo ke zpoždění absorpce, což vedlo k mediánu t_{max} 4 hodiny (rozmezí: 0,5 až 8 hodin) ve stavu nasycení v porovnání s 1 hodinou ve stavu nalačno. Podávání s jídlem vedlo k 12% poklesu AUC_{0-inf} , tento pokles však není považován za klinicky významný. Mavakamten lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Vzhledem k tomu, že mavakamten je titrován na základě klinické odpovědi (viz bod 4.2), simulované expozice v ustáleném stavu jsou shrnuty pomocí individualizovaného dávkování podle fenotypu (tabulka 6).

Tabulka 6 Simulovaná průměrná koncentrace v ustáleném stavu podle dávky a fenotypu CYP2C19 u pacientů titrovaných k dosažení účinku na základě gradientu v LVOT při Valsalvově manévru a LVEF

Dávka	Medián koncentrace (ng/ml)				
	Pomalí metabolizátoři	Středně rychlí metabolizátoři	Normální metabolizátoři	Rychlí metabolizátoři	Ultrarychlí metabolizátoři
2,5 mg	451,9	274,0	204,9	211,3	188,3
5 mg	664,9	397,8	295,4	311,5	300,5

Distribuce

Vazba mavakamtenu na plazmatické bílkoviny je v klinických studiích 97–98 %. Poměr koncentrace v krvi a plazmě je 0,79. Zdánlivý distribuční objem (Vd/F) byl v rozsahu 114 l až 206 l. Specifické studie k posouzení distribuce mavakamtenu nebyly u člověka provedeny, nicméně údaje odpovídají vysokému distribučnímu objemu.

Na základě údajů od 10 mužských subjektů, kterým byla podávána dávka po dobu až 28 dnů, bylo množství mavakamtenu distribuované do spermatu považováno za nízké.

Biotransformace

Mavakamten je rozsáhle metabolizován, především prostřednictvím CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) a CYP2C9 (7,6 %), což bylo zjištěno na základě *in vitro* fenotypizace. Očekává se, že

metabolismus bude probíhat všemi třemi dráhami, a to primárně prostřednictvím CYP2C19 u středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19. V lidské plazmě byly zjištěny tři metabolity. Expozice nejhojnějšího metabolitu MYK-1078 v lidské plazmě byla menší než 4 % expozice mavakamtenu a expozice dalším dvěma metabolitům byla menší než 3 % expozice mavakamtenu, což naznačuje, že tyto metabolity měly minimální nebo žádný vliv na celkovou aktivitu mavakamtenu. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je mavakamten metabolizován především cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 nejsou k dispozici žádné údaje o profilu metabolitů.

Vliv mavakamtenu na jiné enzymy CYP

Na základě předklinických údajů není mavakamten při dávce do 5 mg u pomalých metabolizátorů CYP2C19 a při dávce do 15 mg u středně rychlých až ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 inhibiorem CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 nebo 3A4 v klinicky relevantních koncentracích.

Vliv mavakamtenu na transportéry

Údaje *in vitro* naznačují, že mavakamten není v terapeutických koncentracích inhibiorem hlavních efluxních transportérů (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 nebo MATE2-K), ani hlavních uptake transportérů (polypeptidy transportující organické anionty [OATP], transportéry organických kationtů [OCT] nebo transportéry organických aniontů [OAT]) při dávce do 5 mg u pomalých metabolizátorů CYP2C19 a při dávce do 15 mg u středně rychlých až ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19.

Eliminace

Mavakamten je z plazmy odstraňován především metabolismem prostřednictvím enzymů cytochromu P450. Terminální poločas je 6 až 9 dní u normálních metabolizátorů CYP2C19 a 23 dní u pomalých metabolizátorů CYP2C19.

Odhaduje se, že poločas je 6 dní u ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19, 8 dní u rychlých metabolizátorů CYP2C19 a 10 dní u středně rychlých metabolizátorů CYP2C19.

K akumulaci léčiva u normálních metabolizátorů CYP2C19 dochází s akumulacím podílem přibližně 2násobným u C_{max} a přibližně 7násobným u AUC. Akumulace závisí na typu metabolismu pro CYP2C19, přičemž největší akumulace byla pozorována u pomalých metabolizátorů CYP2C19. V ustáleném stavu je poměr maximální a minimální plazmatické koncentrace při dávkování jednou denně přibližně 1,5.

Po jednorázové dávce 25 mg mavakamtenu značeného ^{14}C u normálních metabolizátorů CYP2C19 bylo ve stolici zjištěno 7 % a v moči 85 % celkové radioaktivity. Nezměněná účinná látka ve stolici činila přibližně 1 % podané dávky a v moči přibližně 3 % podané dávky.

Fenotyp CYP2C19

Hlavním enzymem, který se účastní metabolismu mavakamtenu, je polymorfní CYP2C19. Jedinec, který má dvě normálně funkční alely, je normální metabolizátor CYP2C19 (např. *1/*1). Jedinec, který má dvě nefunkční alely, je pomalý metabolizátor CYP2C19 (např. *2/*2, *2/*3, *3/*3). Výskyt fenotypu pomalého metabolizátora CYP2C19 se pohybuje od přibližně 2 % u bělošské populace po 18 % u asijské populace.

Linearita/nelinearita

Expozice mavakamtenu se u dávky 2 mg až 48 mg zvyšovala přibližně úměrně a očekává se, že povede ke zvyšování expozice úměrně k dávce v celém terapeutickém rozsahu 2,5 mg až 5 mg u pomalých metabolizátorů CYP2C19 a 2,5 mg až 15 mg u středně rychlých až ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19.

Zvláštní populace

Při použití populačního FK modelování na základě věku, pohlaví, rasy nebo etnického původu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve FK mavakamtenu.

Porucha funkce jater

FK studie s jednou dávkou byla provedena u pacientů s lehkou (třída A podle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B podle Childa a Pugh) poruchou funkce jater a u kontrolní skupiny s normální funkcí jater. Expozice mavakamtenu (AUC) se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater zvýšila 3,2krát a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater 1,8krát v porovnání s pacienty s normální funkcí jater. Funkce jater neměla žádný vliv na C_{max} , což odpovídá tomu, že se nezměnila rychlost absorpce ani distribuční objem. Množství mavakamtenu vyloučeného močí ve všech 3 studovaných skupinách bylo 3 %. U pacientů se těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) nebyla provedena specializovaná FK studie.

Porucha funkce ledvin

Přibližně 3 % dávky mavakamtenu se vylučují močí jako mateřská látka. Populační FK analýza, která zahrnovala eGFR do 29,5 ml/min/1,73 m², neprokázala žádnou korelaci mezi funkcí ledvin a expozicí. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebyla provedena specializovaná FK studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Toxikologické nálezy obecně souvisely s nepříznivým snížením srdeční funkce, které odpovídá nadměrné primární farmakologii u zdravých zvířat. Tyto účinky se projevíly při klinicky relevantních expozicích.

Reprodukční toxicita a fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity nebyly při žádné testované dávce prokázány účinky mavakamtenu na páření a fertilitu samců a samic potkanů ani na životaschopnost a fertilitu potomků matek. Plazmatické expoziční (AUC) mavakamtenu při nejvyšších testovaných dávkách však byly nižší než u lidí při maximální doporučené dávce u člověka (MRHD - maximum recommended human dose).

Embryofetální a postnatální vývoj

Mavakamten nepříznivě ovlivňoval embryofetální vývoj u potkanů a králíků. Při perorálním podávání mavakamtenu březím potkanům v období organogeneze bylo při klinicky relevantních expozicích pozorováno snížení průměrné tělesné hmotnosti plodu, zvýšení postimplantačních ztrát a fetálních malformací (viscerálních a kosterních). Viscerální malformace zahrnovaly malformace srdce u plodů, včetně jednoho *situs inversus totalis*, zatímco malformace skeletu se projevovaly především zvýšeným výskytem srostlých segmentů sterna (*sternebrae*).

Při perorálním podávání mavakamtenu březím králíkům v období organogeneze byly zaznamenány viscerální a kosterní abnormality, které spočívaly v malformacích velkých cév (dilatace kmene plicnice a/nebo aortálního oblouku), rozštěpu patra a vyšší incidenci *sternebrae*. Hladiny mateřské plazmatické expoziční (AUC) při dávce bez účinku na vývoj embrya a plodu byly u obou druhů nižší než u lidí při MRHD.

Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje nemělo podávání mavakamtenu březím potkanům od 6. dne březosti do 20. dne laktace/po vrhu nežádoucí účinky na matky ani potomky, kteří byli denně vystaveni působení mavakamtenu od doby před narozením (*in utero*) přes období laktace. Expozice matek byla nižší než MRHD. Nejsou k dispozici údaje o vylučování mavakamtenu do mateřského mléka u zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Hydrát koloidního oxidu křemičitého
Mannitol (E421)
Hypromelóza (E464)
Sodná sůl kroskarmelózy (E468)
Magnesium-stearát

Obal tobolek

Všechny síly

Želatina
Oxid titaničitý (E171)

CAMZYOS 2,5 mg tvrdé tobolek

Černý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

CAMZYOS 5 mg tvrdé tobolek

Žlutý oxid železitý (E172)

CAMZYOS 10 mg tvrdé tobolek

Červený oxid železitý (E172)

CAMZYOS 15 mg tvrdé tobolek

Černý oxid železitý (E172)

Potiskový inkoust

Černý oxid železitý (E172)
Šelak (E904)
Propylenglykol (E1520)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E527)
Hydroxid draselný (E525)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z polyvinylchloridu (PVC) / polychlorotrifluorethylenu (PCTFE) / hliníkové fólie obsahující 14 tvrdých tobolek.

Velikost balení 14, 28 nebo 98 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1716/001-008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. června 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Srpen 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.