KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

UYARI: KALP YETMEZLİĞİ RİSKİ
• CAMZYOS sistolik fonksiyon bozukluğu nedeniyle kalp yetmezliğine sebep olabilir.
• CAMZYOS kullanımı öncesinde ve sırasında sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) ekokardiyogram değerlendirmeleri gereklidir.
• LVEF <%55 olan hastalarda başlatılması önerilmez. LVEF <%50 ise veya klinik durum kötüleşiyorsa tedaviye ara veriniz.
• CAMZYOS kullanan hastalarda kalp yetmezliği riskinin artması nedeniyle bazı CYP450 inhibitörleri kontrendikedir.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CAMZYOS™ 5 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir sert kapsül 5 mg mavakamten içerir.

Yardımcı madde(ler):
Kroskarmelloz sodyum 1,1 mg
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.
Her ikisi de radyal yönde olmak üzere üzerinde siyah renkte "5 mg" baskısı olan sarı opak kapak ve üzerinde siyah renkte "Mava" baskısı olan beyaz opak gövde. Kapsül boyutu yaklaşık 18 mm uzunluğundadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CAMZYOS™ yetişkin hastalarda semptomatik (New York Kalp Cemiyeti, NYHA, sınıf II-III) obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati (oHCM) tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kardiyomiyopatili hastaların tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce, ekokardiyografi ile hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer LVEF <%55 ise tedaviye başlanmamalıdır.

Tedaviye başlamadan önce, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların gebelik testi negatif olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Uygun mavakamten dozunu belirlemek için hastanın Sitokrom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) genotipi belirlenmelidir. CYP2C19 zayıf metabolize edici fenotipine sahip hastalar, normal metabolize edici hastalara kıyasla mavakamten maruziyetinde artan sistolik fonksiyon bozukluğu riskine yol açabilecek (3 kata kadar) artış yaşayabilirler (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Tedaviye CYP2C19 fenotipinin belirlenmesinden önce başlanırsa, hastalar, CYP2C19 fenotipi belirlenene kadar zayıf metabolize edici hastalara için verilen dozaj talimatlarına (bkz. Şekil 1 ve 3 ve Tablo 1) uymalıdır.

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Doz aralığı 2,5 mg ila 15 mg'dır (2,5 mg, 5 mg, 10 mg veya 15 mg). Yitilikler arasındaki biyoeşdeğerlik, insanlarda yapılan bir biyoeşdeğerlik çalışmasında doğrulanmamıştır; bu nedenle, reçete edilen bir dozu elde etmek için birden fazla kapsül kullanılmamalı ve uygun doz yitiliğinde bir kapsül kullanılmalıdır.

CYP2C19 zayıf metabolize edici fenotip
Önerilen başlangıç dozu oral olarak günde bir kez 2,5 mg'dır. Maksimum doz günde bir kez 5 mg'dır. Hasta, tedavi başlangıcından 4 ve 8 hafta sonra Valsalva manevrası yaptırılarak sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) basınç değişimi ile erken klinik yanıt açısından değerlendirilmelidir (bkz. Şekil 1).

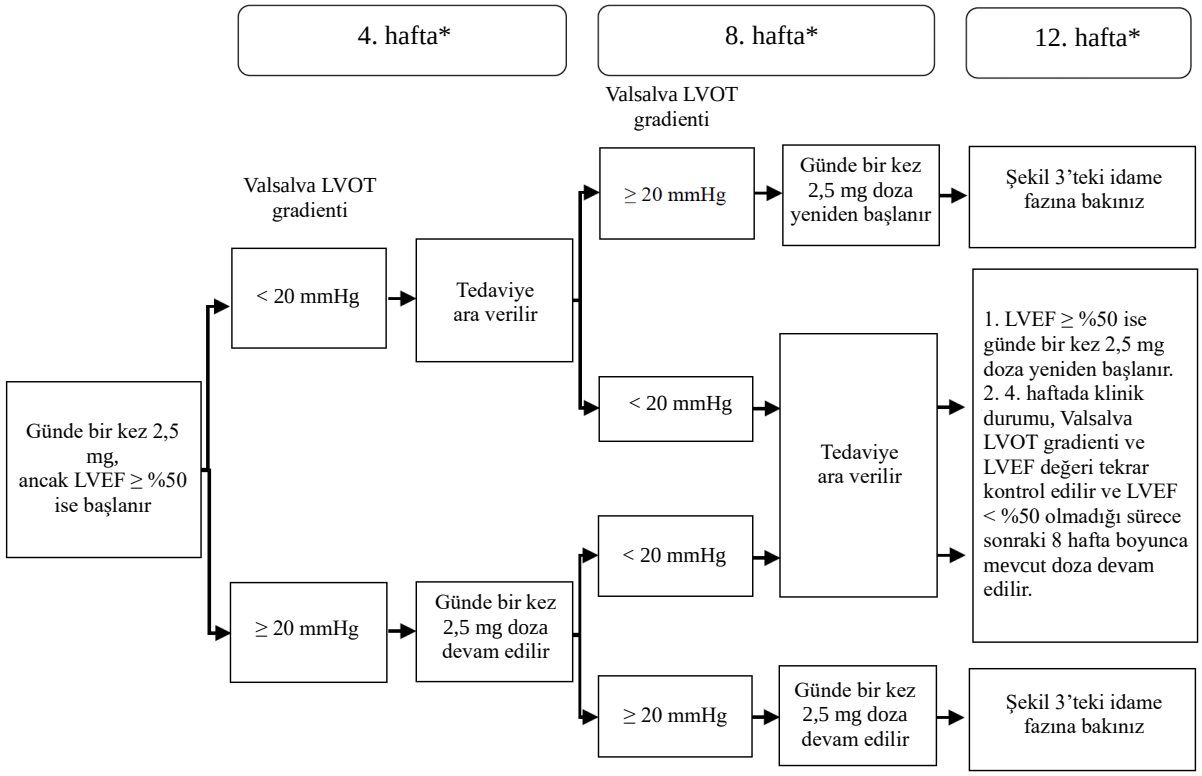
CYP2C19 orta düzey, normal, hızlı ve ultra-hızlı metabolize edici fenotip
Önerilen başlangıç dozu oral olarak günde bir kez 5 mg'dır. Maksimum doz günde bir kez 15 mg'dır. Hasta, tedavi başlangıcından 4 ve 8 hafta sonra Valsalva manevrası yaptırılarak LVOT gradienti ile erken klinik yanıt açısından değerlendirilmelidir (bkz. Şekil 2).

Kişiselleştirilmiş bir idame dozuna ulaşıldıktan sonra, LVEF≥%55 olan hastalar 6 ayda bir değerlendirilmelidir. LVEF değeri %50-< 55 olan hastalarda Valsalva LVOT gradyenine bakılmaksızın 3 ayda bir değerlendirme yapılmalıdır (bkz. Şekil 3). Herhangi bir vizitte hastanın LVEF değeri <%50 ise, tedaviye 4 hafta süreyle ve LVEF ≥%50'ye dönene kadar ara verilmelidir (bkz. Şekil 4).

Sistolik fonksiyonu bozabilecek ciddi enfeksiyon veya aritmi (atriyal fibrilasyon veya diğer kontrolsüz taşiaritmiler dahil) gibi eşlik eden bir hastalık yaşayan hastalarda, LVEF değerlendirmesi önerilir ve eşlik eden hastalık iyileşene kadar doz artışı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

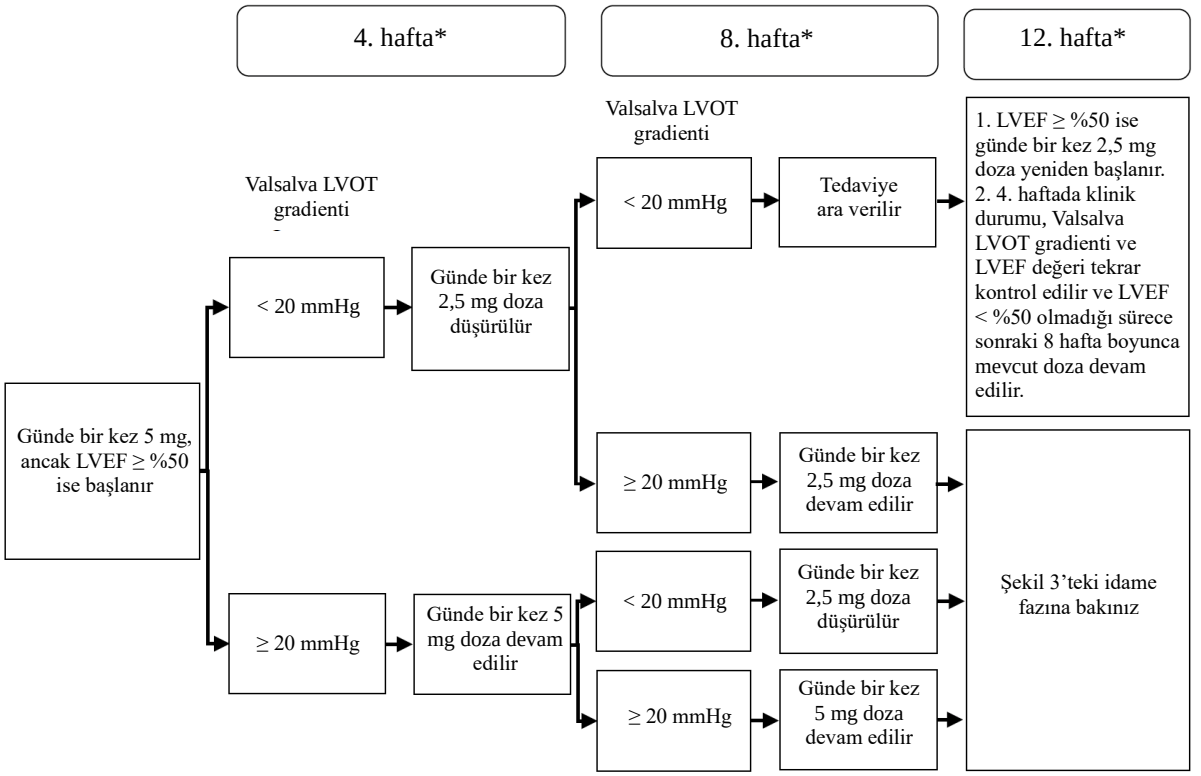
Maksimum tolere edilen dozda 4-6 ay sonra yanıt vermeyen (örn. semptomlarda, yaşam kalitesinde, egzersiz kapasitesinde, LVOT gradientinde iyileşme olmaması) hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Şekil 1: CYP2C19 zayıf metabolize edici fenotipte tedavinin başlatılması



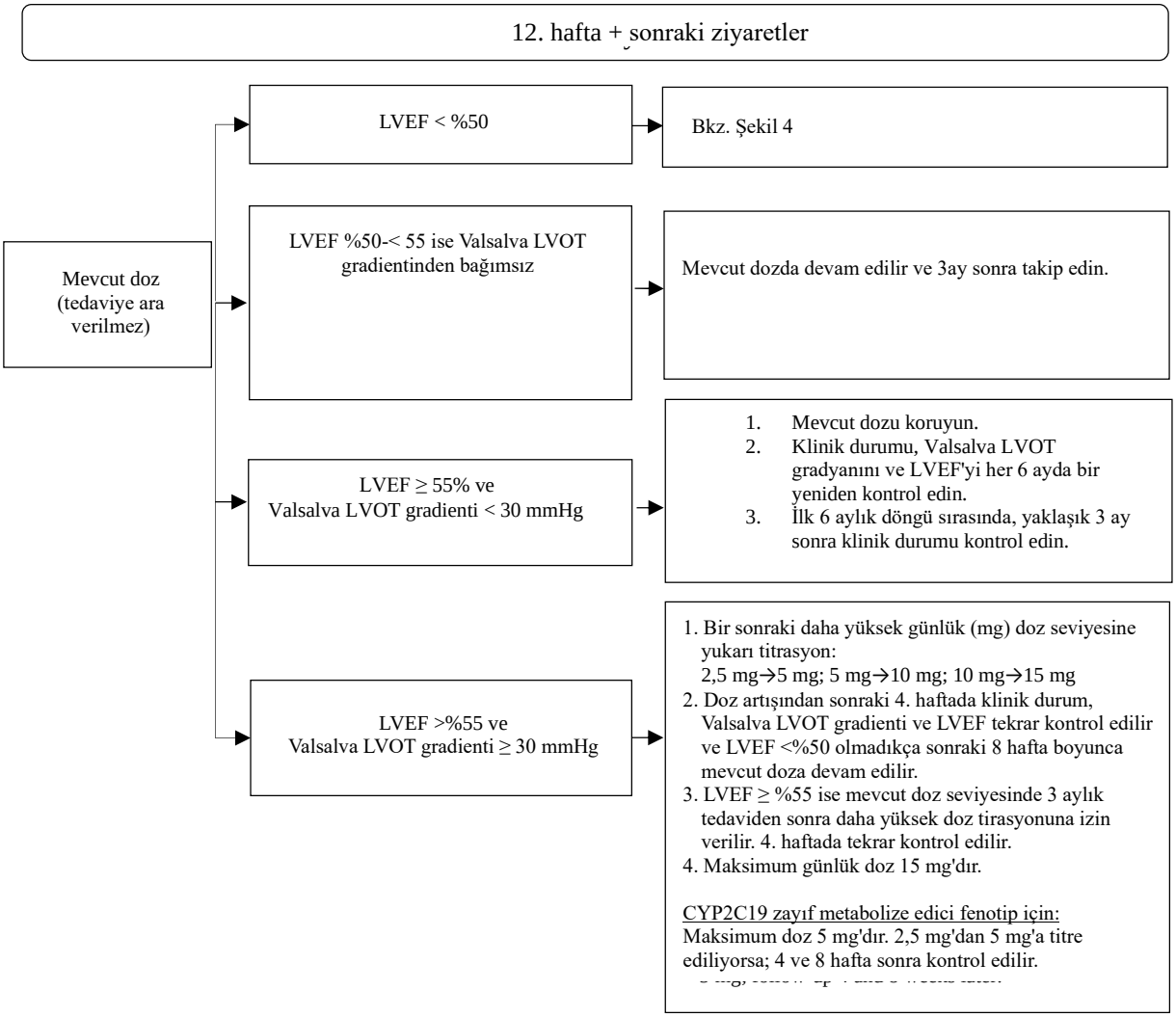
* Herhangi bir klinik vizitte LVEF <%50 ise tedaviye ara verilir; 4 hafta sonra LVEF ≥%50 ise tedaviye yeniden başlanır (bkz. Şekil 4)
LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVOT: sol ventrikül çıkış yolu

Şekil 2: CYP2C19 orta düzey, normal, hızlı ve ultra-hızlı metabolize edici fenotipte tedavinin başlatılması



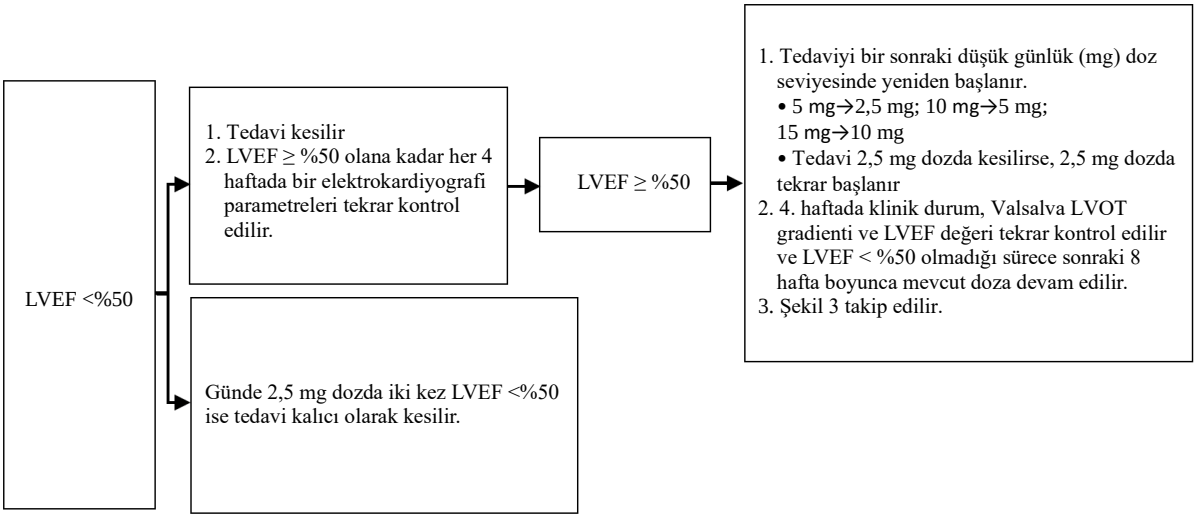
* Herhangi bir klinik vizitte LVEF <%50 ise tedaviye ara verilir;4 hafta sonra LVEF ≥%50 ise tedaviye yeniden başlanır (bkz. Şekil 4)
LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVOT: sol ventrikül çıkış yolu

Şekil 3: İdame fazı



LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVOT: sol ventrikül çıkış yolu

Şekil 4: Herhangi bir klinik vizitte LVEF <%50 olduğunda tedaviye ara verilmesi



LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVOT: sol ventrikül çıkış yolu

Eş zamanlı tıbbi ürünlerle doz modifikasyonu

CYP2C19 veya CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri ile eş zamanlı tedavi için Tablo 1'de gösterilen basamakları izleyin (ayrıca bkz. Bölüm 4.5).

Tablo 1: Eş zamanlı kullanılan tıbbi ürünlerle mavakamten için doz modifikasyonu

Eş zamanlı tıbbi ürün	**CYP2C19 zayıf metabolize edici fenotip***	**CYP2C19 orta düzey, normal, hızlı ve ultra-hızlı metabolize edici fenotip**
İnhibitörler		
Güçlü bir CYP2C19 inhibitörü ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün birlikte kullanımı	Kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).	Kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).
Güçlü CYP2C19 inhibitörü	Doz ayarlaması yapılmaz (bkz. Bölüm 4.5). **CYP2C19 fenotipi henüz belirlenmemişse:** 2,5 mg'lık başlangıç dozunda herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur. Doz 5 mg'dan 2,5 mg'a düşürülmeli veya 2,5 mg ise tedavi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).	Mavakamten 2,5 mg dozla başlatılır. Doz 15 mg'dan 5 mg'a ve 10 mg'dan ve 5 mg'dan 2,5 mg'a düşürülmeli veya 2,5 mg ise tedavi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri	Kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).	Doz ayarlaması yapılmaz (bkz. Bölüm 4.5).
Orta dereceli CYP2C19 inhibitörleri	Doz ayarlaması yapılmaz	5 mg'lık başlangıç dozunda herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur.

	CYP2C19 fenotipi henüz belirlenmemişse: 2,5 mg'lık başlangıç dozunda herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur. Doz 5 mg'dan 2,5 mg'a düşürülmeli veya 2,5 mg ise tedaviye ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).	Bir düşük doza geçilmeli veya 2,5 mg kullanılıyorsa tedavi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).
Orta dereceli veya zayıf CYP3A4 inhibitörleri	2,5 mg'lık başlangıç dozunda herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur. Hastalar 5 mg mavakamten dozu alıyorlarsa, dozları 2,5 mg'a düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.5).	Doz ayarlaması yapılmaz (bkz. Bölüm 4.5).
İndükleyiciler		
Güçlü CYP2C19 indükleyicisi ve güçlü CYP3A4 indükleyicisinin kesilmesi veya dozunun azaltılması	Doz 5 mg'dan 2,5 mg'a düşürülmeli veya 2,5 mg ise tedavi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).	Mavakamten kullanırken güçlü indükleyiciler kesilirken veya dozu azaltırken 5 mg veya daha yüksek dozlarda bir düşük doza geçilmelidir (bkz. bölüm 4.5). 2,5 mg'lık doz uygulanıyorsa herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur.
Orta dereceli veya zayıf CYP3A4 indükleyicisinin kesilmesi veya dozunun azaltılması	Mavakamten dozu 2,5 mg'a düşürülmeli veya 2,5 mg kullanılıyorsa tedavi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).	Doz ayarlaması yapılmaz (bkz. Bölüm 4.5).

* CYP2C19 fenotipi henüz belirlenmemiş hastaları içerir.

Unutulan veya geciken dozlar
Bir doz unutulursa, mümkün olan en kısa sürede alınmalı ve bir sonraki planlanan doz ertesi gün normal saatinde alınmalıdır. Aynı gün içinde iki doz alınmamalıdır.

Uygulama şekli:

Mavakamten oral kulanım içindir.

Mavakamten, günde bir kez her gün yaklaşık aynı saatte yemekle birlikte veya aç karnına alınmalıdır. Öngörülen doz için tek bir kapsül kullanılır. Kapsül su ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:
Hafif (Child-Pugh sınıf A) ve orta derece (Child-Pugh sınıf B) karaciğer yetmezliği olan tüm hastalarda mavakamten maruziyetinin artması muhtemel olduğundan mavakamten başlangıç dozu 2,5 mg olmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Mavakamten şiddetli karaciğer yetmezliği olan

hastalarda çalışılmadığından şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalar için doz önerisi yapılamamaktadır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:
Hafif (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] 60-89 mL/dakika/1,73 m^2) ila orta derece (eGFR 30-59 mL/dakika/1,73 m^2) böbrek yetmezliği olan hastalar için standart dozda ve titrasyon şemasında doz ayarlaması gerekli değildir. Mavakamten şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmadığından şiddetli (eGFR < 30 mL/dakika/1,73m^2) böbrek yetmezliği olan hastalar için doz önerisi yapılamamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Mavakamtenin çocuklardaki ve 18 yaş altı ergenlerdeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Mavakamten, potansiyel güvenlilik endişeleri nedeniyle 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş ve üzeri hastalar için standart dozda ve titrasyon şemasında doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.
- Gebelik döneminde olan veya çocuk doğurma potansiyeli olup etkili doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- CYP2C19 zayıf metabolize edici fenotipi olan ve CYP2C19 fenotipi belirlenmemiş hastalarda güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı tedavide (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.5).
- Güçlü bir CYP2C19 inhibitörü ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörü kombinasyonu ile eş zamanlı tedavide (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

<u>Semptomatik LVEF <%50 olarak tanımlanan sistolik fonksiyon bozukluğu</u>

Mavakamten LVEF'i düşürür ve semptomatik LVEF <%50 olarak tanımlanan sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliğine neden olabilir. Enfeksiyon veya aritmi (atriyal fibrilasyon veya diğer kontrolsüz taşiaritmiler dahil) gibi ciddi bir eşlik eden hastalığı olan veya majör kalp ameliyatı geçiren hastalarda sistolik fonksiyon bozukluğu riski daha yüksek olabilir ve kalp yetmezliğine ilerleyebilir (bkz. Bölüm 4.8). Yeni veya kötüleşen dispne, göğüs ağrısı, bitkinlik, çarpıntı, bacak ödemi veya N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyinde artışlar sistolik fonksiyon bozukluğu belirti ve bulguları olabilir ve kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesini gerektirir. Tedaviye başlanmadan önce LVEF ölçülmeli ve sonrasında yakından izlenmelidir. LVEF değerinin ≥ %50 olarak kalmasını sağlamak için tedaviye ara verilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Etkileşimler nedeniyle kalp yetmezliği riski veya mavakamten tedavisine yanıt kaybı

Mavakamten ağırlıklı olarak CYP2C19 ve daha az oranda CYP3A4 tarafından ve CYP2C19 zayıf metabolize edici olanlarda çoğunlukla CYP3A4 tarafından metabolize edilir, bu da aşağıdaki etkileşimlere yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5):

- Güçlü veya orta dereceli bir CYP3A4 inhibitörüne veya herhangi bir CYP2C19 inhibitörüne başlanması veya dozunun artırılması sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliği riskini artırabilir.
- Herhangi bir CYP3A4 veya CYP2C19 inhibitörünün kesilmesi veya dozunun azaltılması mavakamtene terapötik yanıtın kaybolmasına yol açabilir.
- Güçlü bir CYP3A4 veya güçlü bir CYP2C19 indükleyiciye başlanması mavakamtene terapötik yanıtta kayba yol açabilir.
- Güçlü bir CYP3A4 veya güçlü bir CYP2C19 indükleyicisinin kesilmesi sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliği riskini artırabilir.

Mavakamten tedavisi öncesinde ve tedavi süresince, bazı genel kullanılan tıbbi ürünler (omeprazol veya esomeprazol gibi) de dahil olmak üzere etkileşim potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır.

- CYP2C19 zayıf metabolize edici fenotipi olan ve CYP2C19 fenotipi belirlenmemiş hastalarda güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte tedavi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
- Güçlü bir CYP2C19 inhibitörü ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörü kombinasyonu ile eş zamanlı tedavi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
- CYP2C19 veya CYP3A4 inhibitörü veya indükleyicisi olan eş zamanlı kullanılan tıbbi ürünlerle tedaviye başlayan veya tedaviyi kesen ya da dozunu değiştiren hastalarda mavakamten için doz ayarlaması ve/veya yakın izleme gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5). Bu tıbbi ürünlerin aralıklı olarak uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Negatif inotroplar ile eş zamanlı kullanım

Mavakamtenin disopiramid ile birlikte kullanımının veya verapamil veya diltiazem ile birlikte beta bloker alan hastalarda mavakamten kullanımının güvenliliği belirlenmemiştir. Bu nedenle, hastalar bu eş zamanlı tıbbi ürünleri alırken yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Embriyo-fetal toksisite

Hayvanlarda yapılan çalışmalara dayalı olarak, mavakamtenin hamile bir kadına uygulandığında embriyo-fetal toksisiteye neden olduğundan şüphelenilmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Fetüs üzerinde doğuracağı risk nedeniyle CAMZYOS™ gebelik döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli olup etkili doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlarda kontrendikedir. Tedaviye başlamadan önce, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar fetüse yönelik bu risk konusunda bilgilendirilmeli, negatif gebelik testi sonucuna sahip olmalı ve tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 6 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün doz başına 1 mmol'den az sodyum (23 mg) içermektedir, yani esasen sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler
Mavakamten alan bir hastada yeni bir negatif inotrop ile tedaviye başlanırsa veya negatif inotrop dozu artırılırsa, stabil dozlara ve klinik yanıta ulaşılana kadar LVEF'in izlenmesiyle birlikte yakın tıbbi gözetim sağlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Farmakokinetik etkileşimler

Diğer tıbbi ürünlerin mavakamten üzerine etkisi
CYP2C19 orta düzey, normal, hızlı ve ultra hızlı metabolize edicilerde, mavakamten ağırlıklı olarak CYP2C19 ve daha az oranda CYP3A4 tarafından metabolize edilir. CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde, metabolizma çoğunlukla CYP3A4 tarafından gerçekleştirilir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle CYP2C19 inhibitörleri/indükleyicileri ve CYP3A4 inhibitörleri/indükleyicileri mavakamtenin klirensini etkileyebilir ve mavakamtenin plazma konsantrasyonunu artırabilir/azaltabilir ve bu durum CYP2C19 fenotipine bağlı olacaktır.

Tüm klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarına esas olarak CYP2C19 normal metabolize ediciler dahil edilmiş ve herhangi bir CYP2C19 zayıf metabolize edici ilaç-ilaç etkileşim değerlendirilmesine dahil edilmemiştir ve bu nedenle CYP2C19 zayıf metabolize edicilerinde CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörlerinin mavakamten ile birlikte uygulanmasının etkisi tam olarak belli değildir.

CYP2C19 veya CYP3A4 inhibitörleri veya CYP2C19 veya CYP3A4 indükleyicileri olan eş zamanlı tıbbi ürünlerle tedaviye başlayan veya tedaviyi kesen veya dozunu değiştiren hastalarda doz modifikasyonu ve/veya ilave izleme için öneriler Tablo 2'de verilmiştir.

Güçlü CYP2C19 artı güçlü CYP3A4 inhibitörleri
Mavakamtenin güçlü bir CYP2C19 ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörü kombinasyonu ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

CYP2C19 inhibitörleri
Orta dereceli ve güçlü bir CYP2C19 inhibitörünün mavakamtenin farmakokinetiği üzerindeki etkisi bir klinik ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında araştırılmamıştır. Güçlü bir CYP2C19 inhibitörünün (örn. tiklopidin) etkisi, CYP2C19 zayıf metabolize edici durumunun etkisine benzer olacaktır (bkz. Tablo 1). Mavakamtenin zayıf bir CYP2C19 inhibitörü (omeprazol) ile birlikte uygulanması, CYP2C19 normal metabolize edicilerde mavakamtenin C_{maks} değeri üzerinde herhangi bir etki olmaksızın AUC_{inf} değerinde %48'lik bir artışa yol açmıştır.

Bir CYP2C19 inhibitörünün (omeprazol veya esomeprazol gibi) aralıklı olarak uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

CYP3A4 inhibitörleri
Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin mavakamten farmakokinetiği üzerindeki etkisi, klinik bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında araştırılmamıştır. CYP2C19 normal metabolize edicilerde mavakamtenin güçlü bir CYP3A4 inhibitörü (itrakonazol) ile birlikte uygulanması, mavakamten plazma konsantrasyonunda AUC_{0-24} ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %59 ve %40'a varan bir artışa yol açması beklenir.

CYP2C19 normal metabolize edicilerde mavakamtenin orta dereceli bir CYP3A4 inhibitörü (verapamil) ile birlikte uygulanması, mavakamtenin plazma konsantrasyonunda AUC_{inf} ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %16 ve %52'lik bir artışa yol açmıştır. Bu değişiklik klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

CYP2C19 ve CYP3A4 indükleyicileri
Mavakamtenin güçlü bir CYP3A4 ve CYP2C19 indükleyicisi ile birlikte uygulanmasının etkisini araştırmak için herhangi bir klinik etkileşim çalışması yapılmamıştır. Mavakamtenin hem CYP2C19 hem de CYP3A4'ün güçlü bir indükleyicisi (örn. rifampisin) ile birlikte uygulanmasının mavakamtenin farmakokinetiğini (PK) önemli ölçüde etkilemesi ve etkililiğin azalmasına yol açması beklenmektedir ve bu nedenle hem CYP2C19 hem de CYP3A4'ün güçlü indükleyicileri ile birlikte uygulanması önerilmemektedir. Güçlü bir CYP2C19 veya CYP3A4 indükleyicisi ile eş zamanlı tedavi kesilirse klinik değerlendirmeler artırılır ve mavakamten dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Tablo 2: Eşzamanlı tıbbi ürünlerle mavakamtenin doz modifikasyonu/izlenmesi

Eş zamanlı tıbbi ürün	**CYP2C19 zayıf metabolize edici fenotip***	**CYP2C19 orta düzey, normal, hızlı ve ultra-hızlı metabolize edici fenotip**
İnhibitörler		
Güçlü bir CYP2C19 inhibitörü ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün birlikte kullanımı	Kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).	Kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).
Güçlü CYP2C19 inhibitörleri (örn., tiklopidin, flukonazol[a], fluvoksamin)	Doz ayarlaması gerekli değildir. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir (bkz. Bölüm 4.2). **CYP2C19 fenotipi henüz belirlenmemişse:** 2,5 mg'lık başlangıç dozunda herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur. Doz 5 mg'dan 2,5 mg'a düşürülmeli veya 2,5 mg ise tedavi durdurulmalıdır. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir (bkz. bölüm 4.2).	Mavakamten 2,5 mg dozla başlatılır. Doz 15 mg'dan 5 mg'a ve 10 mg'dan ve 10 mg ve 5 mg'dan 2,5 mg'a düşürülmeli veya 2,5 mg'da ise tedavi durdurulmalıdır. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir (bkz. bölüm 4.2).
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, ritonavir, kobisistat, seritinib, idelalisib, tukatinib)	Kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).	Doz ayarlaması yapılmaz (bkz. Bölüm 4.5). 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir (bkz. bölüm 4.2).

Orta dereceli CYP2C19 inhibitörleri (örn. flukonazol[a], fluoksetin, omeprazole[b])	Doz ayarlaması yapılmaz. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir. Mavakamten dozu klinik değerlendirmeye göre ayarlanır (bkz. Bölüm 4.2). **CYP2C19 fenotipi henüz belirlenmemişse:** 2,5 mg'lık başlangıç dozunda herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur. Doz 5 mg'dan 2,5 mg'a düşürülmeli veya 2,5 mg ise tedavi durdurulmalıdır. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir. Mavakamten dozu klinik değerlendirmeye göre ayarlanır (bkz. Bölüm 4.2).	5 mg'lık başlangıç dozunda herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur. *Mavakamten tedavisi sırasında orta dereceli bir inhibitöre başlanması veya dozunun artırılması:* Doz bir doz azaltılmalı veya 2,5 mg kullanılıyorsa tedavi durdurulmalıdır. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir (bkz. Bölüm 4.2).
Orta derecede CYP3A4 inhibitörü (örn. eritromisin, greyfurt suyu, verapamil, diltiazem)	Mavakamtene başlarken ilaç kullanılıyorsa, 2,5 mg'lık başlangıç dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. *Mavakamten tedavisi sırasında orta dereceli bir inhibitöre başlanması veya dozunun artırılması:* Hastalar 5 mg mavakamten dozu alıyorsa, dozları 2,5 mg'a düşürülmeli veya 2,5 mg doz alıyorsa tedaviye 4 hafta ara verilmelidir. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir. (bkz. Bölüm 4.2).	Doz ayarlaması yapılmaz. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir. (bkz. Bölüm 4.2).
Zayıf CYP2C19 inhibitörü (örn. simetidin, sitalopram, omeprazol[b], esomeprazol)	Doz ayarlaması yapılmaz. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir. Mavakamten dozu klinik değerlendirmeye göre ayarlanır (bkz. Bölüm 4.2).	*Mavakamten tedavisi sırasında zayıf bir inhibitöre başlanması veya dozunun artırılması:* Doz ayarlaması yapılmaz. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam

		edilir. Mavakamten dozu klinik değerlendirmeye göre ayarlanır (bkz. Bölüm 4.2).
Zayıf CYP3A4 inhibitörü (örn. simetidin, esomeprazol, omeprazol, pantoprazol)	Mavakamtene başlarken ilaç kullanılıyorsa, 2,5 mg'lık başlangıç dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. *Mavakamten tedavisi sırasında zayıf bir inhibitöre başlanması veya dozunun artırılması:* Hastalar 5 mg mavakamten dozu alıyorsa, dozları 2,5 mg'a düşürülmeli veya 2,5 mg doz alıyorsa tedaviye 4 hafta ara verilmelidir. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir. (bkz. Bölüm 4.2).	*Mavakamten tedavisi sırasında zayıf bir inhibitöre başlanması veya dozunun artırılması:* Doz ayarlaması yapılmaz. Hastalar 5 mg mavakamten dozu alıyorsa, dozları 2,5 mg'a düşürülmeli veya 2,5 mg doz alıyorsa tedaviye 4 hafta ara verilmelidir. Mavakamten dozu klinik değerlendirmeye göre ayarlanır (bkz. Bölüm 4.2).
İndükleyiciler		
Güçlü CYP2C19 indükleyicisi ve güçlü CYP3A4 indükleyicisi (örn. rifampisin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, fenitoin, karbamazepin, efavirenz, sarı kantaron)	*Mavakamten tedavisi sırasında güçlü bir indükleyiciye başlanması veya dozunun artırılması:* 4 hafta sonra LVOT gradienti ve LVEF izlenir. Mavakamten dozu klinik değerlendirmeye göre ayarlanır ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir (bkz. Bölüm 4.2). Maksimum doz 5 mg'dır. *Mavakamten tedavisi sırasında güçlü bir indükleyicinin kesilmesi veya dozunun azaltılması:* Hastalar 5 mg mavakamten dozu alıyorsa, dozları 2,5 mg'a düşürülmeli veya 2,5 mg doz alıyorsa tedaviye 4 hafta ara verilmelidir. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir. (bkz. Bölüm 4.2).	*Mavakamten tedavisi sırasında güçlü bir indükleyiciye başlanması veya dozunun artırılması:* 4 hafta sonra LVOT gradienti ve LVEF izlenir. Mavakamten dozu klinik değerlendirmeye göre ayarlanır ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir (bkz. Bölüm 4.2). *Mavakamten tedavisi sırasında güçlü bir indükleyicinin kesilmesi veya dozunun azaltılması:* Mavakamten dozu 5 mg veya daha yüksekse doz bir seviye azaltılır. Mavakamten dozu 2,5 mg ise doza devam edilir. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir. (bkz. Bölüm 4.2).

Orta dereceli veya zayıf CYP2C19 indükleyicisi (örn., letermovir, norethindron, prednizon)	Doz ayarlaması yapılmaz. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir. Mavakamten dozu klinik değerlendirmeye göre ayarlanır (bkz. Bölüm 4.2).	*Mavakamten tedavisi sırasında orta dereceli veya zayıf bir indükleyiciye başlanması:* 4 hafta sonra LVOT gradienti ve LVEF izlenir. Mavakamten dozu klinik değerlendirmeye göre ayarlanır ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir (bkz. Bölüm 4.2). *Mavakamten tedavisi sırasında orta dereceli veya zayıf bir indükleyicinin kesilmesi:* Mavakamten dozu 5 mg veya daha yüksekse doz bir seviye azaltılır. Mavakamten dozu 2,5 mg ise doza devam edilir. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir. Mavakamten dozu klinik değerlendirmeye göre ayarlanır (bkz. Bölüm 4.2).
Orta veya zayıf CYP3A4 indükleyicisi (örn. fenobarbital, primidon)	*Mavakamten tedavisi sırasında orta derece veya zayıf bir indükleyiciye başlanması veya dozunun artırılması:* 4 hafta sonra LVOT gradienti ve LVEF izlenir. Mavakamten dozu klinik değerlendirmeye göre ayarlanır ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir (bkz. Bölüm 4.2). *Mavakamten tedavisi sırasında orta derece veya zayıf bir indükleyicinin kesilmesi veya dozunun azaltılması:* Mavakamten dozu 2,5 mg'a düşürülür veya 2,5 mg doz alınıyorsa tedaviye ara verilmelidir. 4 hafta sonra	Doz ayarlaması yapılmaz. 4 hafta sonra LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir. Mavakamten dozu klinik değerlendirmeye göre ayarlanır (bkz. Bölüm 4.2).

	LVEF izlenir ve ardından hastanın izleme ve titrasyon programına devam edilir. (bkz. Bölüm 4.2).	

* CYP2C19 fenotipi henüz belirlenmemiş hastaları içerir.
[a] Flukonazol, günde bir kez 100 mg ve üzeri dozlarda güçlü bir CYP2C19 inhibitörü ve günlük toplam 50 mg veya daha düşük dozlarda orta derecede bir CYP2C19 inhibitörü olarak kabul edilir.
[b]Omeprazol günde bir kez 20 mg dozda zayıf bir CYP2C19 inhibitörü ve günlük toplam 40 mg dozda orta derecede bir CYP2C19 inhibitörü olarak kabul edilir.

Mavakamtenin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi
Mavakamtene ilişkin *in vitro* veriler CYP3A4 enzimininpotansiyel indüksiyonuna işaret etmektedir. CYP2C19 normal, hızlı ve ultra hızlı metabolize edicilerde klinik olarak anlamlı maruziyetlerde 17 günlük bir mavakamten kürünün birlikte uygulanması, tipik oral kontraseptiflerin bileşenleri ve CYP3A4 için substratlar olan etinil östradiol ve noretindrona maruziyeti azaltmamıştır. Ayrıca, CYP2C19 normal metabolize edicilerde 16 günlük bir mavakamten kürünün birlikte uygulanması, klinik olarak anlamlı maruziyetlerde, midazolam plazma konsantrasyonunda %13'lük bir azalmaya yol açmıştır. Bu değişiklik klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
CAMZYOS™, çocuk doğurma potansiyeli olup etkili doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tedaviye başlamadan önce, negatif bir gebelik testi sonucu mevcut olmalı ve fetüs için ciddi risk konusunda danışmanlık sağlanmalıdır. Tedavinin kesilmesinden sonra mavakamtenin vücuttan atılması yaklaşık 5 yarı ömür (CYP2C19 normal metabolize ediciler için yaklaşık 45 gün ve CYP2C19 zayıf metabolize ediciler için 115 gün) sürdüğünden, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar CAMZYOS™ ile tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 6 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Gebelik planlaması için mavakamten tedavisi kesilirken LVOT obstrüksiyonunun olası geri dönüşü ve semptom yükü göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda mavakamten kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik döneminde uygulandığında mavakamtenin embriyo-fetal toksisiteye neden olduğundan şüphelenilmektedir. Bu nedenle, CAMZYOS™ gebelik sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). CAMZYOS™ gebelik planlanmadan 6 ay önce kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Eğer bir

hasta hamile kalırsa, mavakamten kesilmelidir. Tedavi ile ilişkili fetüse zararlı etki riski konusunda tıbbi tavsiye verilmeli ve ultrasonografi incelemeleri yapılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Mavakamten veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Mavakamten veya metabolitlerinin hayvan sütüyle atılımı hakkında bilgi yoktur (bkz. Bölüm 5.3). Mavakamtenin emzirilen yenidoğanlarda/bebeklerde bilinmeyen advers etkileri nedeniyle, kadınlar mavakamten ile tedavi sırasında emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Mavakamten için insan fertilite verileri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar erkek veya kadın fertilitesi açısından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Mavakamtenin araç ve makine kullanımı üzerinde çok az etkisi vardır. Mavakamten ile tedavi boyunca baş dönmesi meydana gelebilir. Baş dönmesi yaşayan hastalara araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Mavakamten ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar baş dönmesi (%17), dispne (%12), sistolik disfonksiyon (%5) ve senkoptur (%5).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi
İki faz 3 çalışmada (EXPLORER-HCM ve VALOR-HCM) mavakamten ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda tablo olarak sunulmuştur. Toplam 179 hasta günlük 2,5 mg, 5 mg, 10 mg veya 15 mg mavakamten dozu almıştır. Mavakamten alan hastalar için medyan tedavi süresi 30,1 hafta (aralık: 1,6 ila 40,3 hafta) olmuştur.

Tablo 3'te sunulan advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına göre düzenlenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers reaksiyonlar azalan sıklık ve ciddiyet sırasına göre sunulmuştur. Ayrıca her bir advers reaksiyon için karşılık gelen sıklık kategorisi çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1 000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10 000 ila < 1/1 000); çok seyrek (< 1/10 000) şeklinde tanımlanmıştır.

Tablo 3: Advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	**Advers reaksiyon**	**Sıklık**
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Çok yaygın
	Senkop	Yaygın
Kardiyak hastalıklar	Sistolik fonksiyon bozukluğu[a]	Yaygın
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Dispne	Çok yaygın

[a] Semptomlu veya semptomsuz LVEF <%50 olarak tanımlanmıştır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Sistolik fonksiyon bozukluğu
Faz 3 klinik çalışmalarda, mavakamten grubundaki hastaların %5'inde (9/179) tedavi sırasında LVEF <%50 değerinde geri çevrilebilir azalmalar (medyan %45: aralık: %35-49) görülmüştür. Bu hastaların %56'sında (5/9) başka klinik bulgular olmaksızın azalma gözlenmiştir. Mavakamten ile tedavi edilen tüm hastalarda, mavakamtenin kesilmesinin ardından LVEF düzelmiş ve bu hastalar çalışmayı tedavi alırken tamamlamışlardır (bkz. Bölüm 4.4).

Dispne
Faz 3 klinik çalışmalarda, plasebo kullanan hastaların %8,7'sine kıyasla mavakamten ile tedavi edilen hastaların %12,3'ünde dispne bildirilmiştir. EXPLORER-HCM çalışmasında, dispne olaylarının çoğu (%67) mavakamten kesildikten sonra bildirilmiş ve son dozdan sonra medyan başlangıç süresi 2 hafta (aralık: 0,1-4,9) olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda mavakamten ile doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Mavakamten hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda 144 mg'a kadar tek doz olarak verilmiştir. Bu dozda 38 saniye süren vazovagal reaksiyon, hipotansiyon ve asistoliden oluşan bir ciddi advers reaksiyon bildirilmiştir. Sağlıklı deneklerde 25 güne kadar 25 mg'a kadar olan dozlar uygulanmıştır. 25 mg doz seviyesinde tedavi edilen 8 katılımcıdan 3'ünde LVEF'de %20 veya daha fazla azalma görülmüştür. Sistolik fonksiyon bozukluğu, mavakamten doz aşımının en olası sonucudur. Gerekirse, mavakamten ile doz aşımı tedavisi, mavakamten tedavisinin kesilmesinin yanı sıra hemodinamik durumu korumak için tıbbi olarak destekleyici önlemler (örn. adrenerjik ajanlarla inotropik desteğin başlatılması), hayati bulguların ve LVEF'nin yakından izlenmesi ve hastanın klinik durumunun yönetilmesini içerir. Sağlıklı deneklerde, gece boyunca aç kalındıktan sonra 15 mg Camzyos™ (mavakamten) dozunun alınmasından yaklaşık 2 saat sonra (t_{maks}) yapılan aktif karbon uygulanması, AUC_{0-72} ile ifade edilen emilimi %20 oranında azaltmıştır. Camzyos™ (mavakamten) dozundan 6 saat sonra aktif karbon uygulanması emilim üzerinde hiçbir etki göstermemiştir. Bu nedenle, Camzyos™ (mavakamten) ile ilgili doz aşımı veya kazara yutulması durumunda, aktif karbonun tmaks'tan önce veya hemen sonra uygulanması düşünülebilir. Beslenme koşullarında, gecikmiş t_{maks} nedeniyle aktif karbonun Camzyos™ (mavakamten) dozundan 2 saat sonrasında bile etkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyak ilaçlar, diğer kardiyak ilaçlar.
ATC kodu: C01EB24

Etki mekanizması

Mavakamten seçici, allosterik ve geri dönüşlü bir kardiyak miyozin inhibitörüdür. Mavakamten, enerji sağlayabilen miyozin başlarının sayısını modüle eder, böylece güç üreten sistolik ve rezidüel diyastolik çapraz köprü oluşumu olasılığını azaltır (veya HCM'de normalleştirmesinde). Mavakamten ayrıca genel miyozin popülasyonunu enerji tasarrufu sağlayan, kullanılabilir, süper gevşemiş bir duruma doğru kaydırır. Aşırı çapraz köprü oluşumu ve miyozinin süper gevşemiş durumunun düzensizliği, HCM'nin mekanik tanımlayıcı özellikleridir ve hiper-kontraktilite, bozulmuş relaksasyon, aşırı enerji tüketimi ve miyokardiyal duvar stresine neden olabilir. HCM hastalarında, mavakamten ile kardiyak miyozin inhibisyonu kontraktiliteyi normalleştirir, dinamik LVOT obstrüksiyonunu azaltır ve kardiyak dolum basınçlarını iyileştirir.

Farmakodinamik etkiler

LVEF

EXPLORER-HCM çalışmasında, ortalama (SD) istirahat LVEF'i her iki tedavi kolunda da başlangıçta %74 (6) olmuş, 30 haftalık tedavi süresi boyunca LVEF'de başlangıca göre ortalama mutlak değişimdeki azalmalar mavakamten kolunda-%4 (%95 GA: -5,3, -2,5) ve plasebo kolunda %0 (%95 GA: -1,2, 1) olmuştur. Mavakamten tedavisine 8 hafta ara verilmesini takiben 38. haftada ortalama LVEF her iki tedavi kolunda da başlangıç seviyesine benzer olmuştur.

LVOT obstrüksiyonu

EXPLORER-HCM çalışmasında, hastalar 4. haftaya kadar ortalama istirahat ve provoke (Valsalva) LVOT gradientinde azalma sağlamış ve bu azalma 30 haftalık çalışma süresi boyunca devam etmiştir. 30. haftada, istirahat ve provoke edilmiş (Valsalva) LVOT gradienlerinde başlangıca göre ortalama değişim mavakamten kolu için sırasıyla -39 (%95 GA: -44, -33,2) mmHg ve -49 (%95 GA: -55,4, -43) mmHg ve plasebo kolu için sırasıyla -6 (%95 GA: -10,5, -0,5) mmHg ve -12 (%95 GA: -17,6, -6,6) mmHg olmuştur. 8 haftalık mavakamten arınma periyodunu takiben 38. haftada, ortalama LVEF ve LVOT gradientleri her iki tedavi kolu için de başlangıç seviyesine benzer olmuştur.

Kardiyak elektrofizyoloji

HCM'de QT aralığı, ventriküler kalp pili ile ilişkili olarak veya HCM popülasyonunda yaygın olarak kullanılan QT uzamasına yol açma potansiyeli olan tıbbi ürünlerle ilişkili olarak altta yatan hastalık nedeniyle intrinsik olarak uzayabilir. HCM hastalarında yapılan tüm klinik çalışmalarda yapılan bir maruziyet-yanıt analizi, mavakamten ile QTcF aralığında konsantrasyona bağlı bir kısalma olduğunu göstermiştir. oHCM hastalarında başlangıca göre plaseboya göre düzeltilmiş ortalama değişim 452 ng/mL'lik medyan kararlı durum C_{maks} değerinde -8,7 ms (sırasıyla -6,7 ms ve -10,8 ms %90 GA'nın üst ve alt sınırı) olmuştur. Daha uzun başlangıç QTcF aralıklarına sahip hastalar en büyük kısalmayı gösterme eğiliminde olmuştur.

Normal kalplerdeki klinik dışı bulgularla tutarlı olarak, sağlıklı deneklerde yapılan bir klinik çalışmada, sistolik fonksiyonda belirgin depresyona yol açan supraterapötik seviyelerde mavakamtene sürekli maruziyet QTc uzaması (<20 ms) ile ilişkilendirilmiştir. Tek dozdan sonra karşılaştırılabilir (veya daha yüksek) maruziyetlerde akut QTc değişiklikleri gözlenmemiştir. Sağlıklı kalplerdeki bulgular, normal fizyolojiye ve LV kontraktilitesine sahip kalplerde miyozin inhibisyonuna yanıt olarak ortaya çıkan kardiyak mekanik/fonksiyonel değişikliklere (belirgin mekanik LV depresyonu) karşı adaptif bir yanıta bağlanmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

EXPLORER-HCM
Mavakamtenin etkililiği, NYHA sınıf II ve III oHCM, LVEF ≥ %55 ve oHCM tanısı sırasında istirahatte veya provoke edilmiş LVOT pik gradienti ≥ 50 mmHg ve tarama sırasında Valsalva LVOT gradienti ≥ 30 mmHg olan 251 yetişkin hastanın kaydedildiği bir çift kör, randomize, plasebo kontrollü, paralel kollu, çok merkezli, uluslararası, Faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Mavakamten kolunda toplam %96 (beta blokerler %76, kalsiyum kanal blokerleri %20) ve plasebo kolunda %87 (beta blokerler %74, kalsiyum kanal blokerleri %13) olmak üzere hastaların çoğu önceden HCM tedavisi almıştır.

Hastalar 30 hafta boyunca günde bir kez 5 mg mavakamten (123 hasta) veya eşleşen plasebo (128 hasta) başlangıç dozunu almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastaların yanıtını optimize etmek (Valsalva manevrası ile LVOT gradientinde azalma), LVEF ≥ %50'yi korumak için periyodik olarak ayarlanmış ve ayrıca mavakamtenin plazma konsantrasyonlarına göre düzenlenmiştir. 2,5 mg ila 15 mg doz aralığında toplam 60 hasta 5 mg ve 40 hasta 10 mg almıştır. Çalışma boyunca, mavakamten kullanan 7 hastanın 3'ünde 30. hafta vizitinden önce LVEF <%50 olmuş ve dozlarına geçici olarak ara verilmiştir; 2 hasta tedaviye aynı dozda devam etmiş ve 1 hastanın dozu 10 mg'dan 5 mg'a düşürülmüştür.

Tedavi ataması başlangıç NYHA sınıfına (II veya III), beta blokerlerle mevcut tedaviye (evet veya hayır) ve pik oksijen tüketiminin (pVO2) değerlendirilmesi için kullanılan ergometre tipine (koşu bandı veya egzersiz bisikleti) göre katmanlara ayrılmıştır. Arka planda beta bloker ve kalsiyum kanal bloker tedavisi veya disopiramid veya ranolazin ile ikili tedavi gören hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Fabry hastalığı, amiloidoz veya LV hipertrofili Noonan sendromu gibi oHCM'yi taklit eden kardiyak hipertrofiye neden olan bilinen infiltratif veya depolama bozukluğu olan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

Temel demografik özellikler ve hastalık özellikleri mavakamten ve plasebo grupları arasında dengelenmiştir. Katılımcıların ortalama yaşı 59, %54'ü (mavakamten) ve %65'i (plasebo) erkek, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m^2, ortalama kalp hızı 63 bpm, ortalama kan basıncı 128/76 mmHg ve %90'ı beyaz olmuştur. Başlangıçta, randomize edilen deneklerin yaklaşık %73'ü NYHA sınıf II ve %27'si NYHA sınıf III olmuştur. Ortalama LVEF %74 ve ortalama Valsalva LVOT 73 mmHg olmuştur. Katılımcıların %8'i önceden septal redüksiyon tedavisi, %75'i beta-blokerler, %17'si kalsiyum kanal blokerler ile tedavi görmüş, %14'ünde atriyal fibrilasyon öyküsü ve %23'ünde implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (%23) olmuştur. EXPLORER-HCM çalışmasında 65 yaş ve üzeri 85 hasta olmuş, 45'ine mavakamten uygulanmıştır.

Birincil sonuç ölçümü, 30. haftada pVO_2 ile ölçülen egzersiz kapasitesinde ve NYHA fonksiyonel sınıflandırması ile ölçülen semptomlarda meydana gelen ve pVO_2'de ≥ 1,5 mL/kg/dk iyileşme ve NYHA sınıfında en az 1 iyileşme VEYA pVO_2'de ≥ 3,0 mL/kg/dk iyileşme ve NYHA sınıfında kötüleşme olmaması olarak tanımlanan değişimi içermektedir.

Plaseboya kıyasla mavakamten ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir kısmı 30. haftada birincil ve ikincil sonlanım noktalarını karşılamıştır (bkz. Tablo 4).

Tablo 4: EXPLORER-HCM çalışmasındaki birincil kompozit ve ikincil sonlanım noktalarının analizi

	Mavakamten N = 123	**Plasebo N = 128**
30. haftada birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalar n (%)	45 (%37)	22 (%17)
Tedavi farkı (%95 GA)	19,4 (8,67, 30,13)	
p-değeri	0,0005	
30. haftada egzersiz sonrası LVOT pik gradientinde başlangıca göre değişim, mmHg	N = 123	N = 128
Ortalama (SD)	-47 (40)	-10 (30)
Tedavi farkı* (%95 GA)	-35 (-43, -28)	
p-değeri	< 0,0001	
30. haftada pVO_2'de başlangıca göre değişim, mL/kg/dakika	N = 123	N = 128
Ortalama (SD)	1,4 (3)	-0,05 (3)
Tedavi farkı* (%95 GA)	1,4 (0,6, 2)	
p-değeri	< 0,0006	
30. haftada NYHA sınıf ≥ 1 iyileşme gösteren hastalar	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (%65)	40 (%31)
Tedavi farkı* (%95 GA)	34 (22, 45)	
p-değeri	< 0,0001	
30. haftada KCCQ-23 CSS'te başlangıca göre değişim†	N = 92	N = 88
Ortalama (SD)	14 (14)	4 (14)
Tedavi farkı* (%95 GA)	9 (5, 13)	
p-değeri	< 0,0001	
Başlangıç	N = 99	N = 97
Ortalama (SD)	71 (16)	71 (19)
30. haftada HCMSQ SoB etki alanında başlangıca göre değişim‡	N = 85	N = 86
Ortalama (SD)	-2,8 (2,7)	-0,9 (2,4)
Tedavi farkı* (%95 GA)	-1,8 (-2,4, -1,2)	
p-değeri	< 0,0001	
Başlangıç	N = 108	N = 109
Ortalama (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

***** En küçük kareler ortalaması farkı

† KCCQ-23 CSS: Kansas Şehri Kardiyomiyopati Anketi-23 Klinik Özet Skoru. KCCQ-23 CSS, KCCQ-23'ün Toplam Semptom Skoru (TSS) ve Fiziksel Kısıtlamalar (PL) skorundan türetilmiştir. CSS 0 ile 100 arasında değişmekte olup yüksek skorlar daha iyi sağlık durumunu temsil etmektedir. KCCQ-23 CSS'de mavakamten lehine anlamlı bir tedavi etkisi ilk olarak 6. haftada gözlenmiş ve 30. haftaya kadar tutarlı kalmıştır.

‡ HCMSQ SoB: Hipertrofik Kardiyomiyopati Semptom Anketi-Nefes Darlığı. HCMSQ SoB alan skoru nefes darlığının sıklığını ve şiddetini ölçer. HCMSQ SoB alan skoru 0 ila 18 arasında değişmekte olup düşük skorlar daha az nefes darlığını temsil etmektedir. HCMSQ SoB'da mavakamten lehine anlamlı bir tedavi etkisi ilk olarak 4. haftada gözlenmiş ve 30. haftaya kadar tutarlı kalmıştır.

Bir dizi demografik özellik, başlangıç hastalık özellikleri ve başlangıçtaki eşlik eden tıbbi ürünler, sonuçlar üzerindeki etkileri açısından incelenmiştir. Birincil analiz sonuçları, analiz edilen tüm alt gruplarda tutarlı şekilde olarak mavakamten lehine olmuştur.

VALOR-HCM

Mavakamtenin etkililiği, 16 haftalık bir Faz 3, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada septal redüksiyon tedavisine (SRT) uygun olan semptomatik oHCM'li 112 hastada değerlendirilmiştir. Şiddetli semptomatik ilaca dirençli oHCM ve NYHA sınıf III/IV veya efor senkopu veya senkopa yakın durumu olan sınıf II hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların istirahatte veya provokasyonla LVOT pik gradientinin ≥ 50 mmHg olması ve LVEF'sinin ≥ %60 olması gerekmiştir. Hastaların son 12 ay içinde septal redüksiyon tedavisi (SRT) için sevk edilmiş veya aktif değerlendirme altında olması ve prosedürü planlamasının aktif olarak değerlendirilmiş olması gerekmiştir.

Hastalar günde bir kez mavakamten veya plasebo ile tedavi edilmek üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastanın yanıtını optimize etmek için doz periyodik olarak 2,5 mg ila 15 mg doz aralığında ayarlanmıştır.

Temel demografik özellikler ve hastalık özellikleri mavakamten ve plasebo arasında dengelenmiştir. Katılımcıların ortalama yaşı 60,3, %51'i erkek, ortalama BKİ 31 kg/m^2, ortalama kalp hızı 64 bpm, ortalama kan basıncı 131/74 mmHg ve %89'u beyaz olmuştur. Başlangıçta, randomize edilen deneklerin yaklaşık %7'si NYHA sınıf II ve %92'si NYHA sınıf III olmuştur. Katılımcıların %46'sı beta-bloker monoterapisi, %15'i kalsiyum kanal blokeri monoterapisi, %33'ü beta-bloker ve kalsiyum kanal blokeri kombinasyonu ve %20'si tek başına veya diğer tedavilerle birlikte disopiramid kullanana kişiler olmuştur. VALOR HCM çalışmasında 65 yaş ve üzeri 45 hasta olmuş, 24'ü mavakamten almıştır.

16. haftada birincil bileşik sonlanım noktasını karşılamada mavakamtenin plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (bkz. Tablo 5). Birincil sonlanım noktası aşağıdakilerin bir bileşimi olmuştur;

- Hastanın 16. haftadan önce veya 16. haftada SRT'ye devam etme kararı veya
- 16. haftada SRT'ye uygun kalan hastalar (LVOT gradienti ≥ 50 mmHg ve NYHA sınıf III-IV veya efor senkopu veya senkopa yakın durumu olan sınıf II).

Mavakamtenin LVOT obstrüksiyonu, fonksiyonel kapasite, sağlık durumu ve kardiyak biyobelirteçler üzerindeki tedavi etkileri, 16. haftada başlangıca göre egzersiz sonrası LVOT gradientindeki değişime, NYHA sınıfında iyileşme olan hastaların oranına, KCCQ-23 CSS, NT-proBNP ve kardiyak troponin I'deki değişime göre değerlendirilmiştir. VALOR-HCM çalışmasında, ikincil etkililik son noktalarının hiyerarşik testi, plasebo grubuna kıyasla mavakamten grubunda anlamlı iyileşme göstermiştir (Tablo 5).

Tablo 5: VALOR-HCM çalışmasındaki birincil kompozit ve ikincil sonlanım noktalarının analizi

	Mavakamten N = 56	**Plasebo N = 56**
16. haftada kompozit birincil sonlanım noktasına ulaşan hastalar n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Tedavi farkı (%95 GA)	58,9 (44, 73,9)	
p-değeri	< 0,0001	
SRT ile devam etme kararı veren hastalar	2 (3,6)	2 (3,6)
Kılavuzdaki kriterlere dayalı olarak SRT'ye uygun hastalar	8 (14,3)	39 (69,6)

SRT durumu değerlendirilebilir olmayan hastalar (birincil sonlanım noktasını karşıladığı varsayılmıştır)	0 (0)	2 (3,6)
16. haftada efor sonrası LVOT pik gradientinde başlangıca göre değişim, (mmHg)	N = 55	N = 53
Ortalama (SD)	-39,1 (36,5)	-1,8 (28,8)
Tedavi farkı* (%95 GA)	-37,2 (-48.1,-26,2)	
p-değeri	< 0,0001	
16. haftada NYHA sınıf ≥ 1'de iyileşme yaşayan hastalar	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (%62,5)	12 (%21,4)
Tedavi farkı* (%95 GA)	41,1 (%24,5, %57,7)	
p-değeri	< 0,0001	
16. haftada KCCQ-23 CSS'de başlangıca göre değişim†	N = 55	N = 53
Ortalama (SD)	10,4 (16,1)	1,8 (12)
Tedavi farkı* (%95 GA)	9,5 (4,9, 14)	
p-değeri	< 0,0001	
Başlangıç	N = 56	N = 56
Ortalama (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
16. haftada NT-proBNP'de başlangıca göre değişim	N = 55	N = 53
ng/L geometrik ortalama oranı	0,35	1,13
Geometrik ortalama oran, mavakamten/plasebo (%95 GA)	0,33 (0,27, 0,42)	
p-değeri	< 0,0001	
16. haftada Kardiyak Troponin I'de başlangıca göre değişim	N = 55	N = 53
ng/L geometrik ortalama oranı	0,50	1,03
Geometrik ortalama oran, mavakamten/plasebo (%95 GA)	0,53 (0,41, 0,70)	
p-değeri	< 0,0001	

* En küçük kareler ortalaması farkı

† KCCQ-23 CSS: Kansas Şehri Kardiyomiyopati Anketi-23 Klinik Özet Skoru. KCCQ-23 CSS, KCCQ-23'ün Toplam Semptom Skoru (TSS) ve Fiziksel Kısıtlamalar (PL) skorundan türetilmiştir. CSS 0 ile 100 arasında değişmekte olup yüksek skorlar daha iyi sağlık durumunu temsil etmektedir. KCCQ-23 CSS'de mavakamten lehine anlamlı bir tedavi etkisi ilk olarak 6. haftada gözlenmiş ve 30. haftaya kadar tutarlı kalmıştır.

VALOR-HCM çalışmasında, 16. haftada NT-proBNP ikincil sonlanım noktası (bkz. Tablo 5), mavakamten tedavisinden sonra plaseboya kıyasla EXPLORER-HCM çalışmasında 30. haftada görülene benzer şekilde başlangıca göre sürekli bir azalma göstermiştir. Sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) ve sol atriyal hacim indeksinin (LAVI) keşfedici analizi, EXPLORER-HCM ve VALOR-HCM çalışmasında mavakamten ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla azalma göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, HCM tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda CAMZYOS™ ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim
Mavakamten, oral uygulamadan sonra 1 saatlik (aralık: 0,5 ila 3 saat) medyan t_{maks} değeri ile kolayca emilir ve klinik doz aralığında tahmini oral biyoyararlanımı yaklaşık %85'tir. Günde bir kez mavakamten dozlarından (2 mg ila 48 mg) sonra mavakamten maruziyetindeki artış genellikle dozla orantılıdır.

15 mg'lık tek bir mavakamten dozundan sonra, CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde C_{maks} ve UCA_{inf} normal metabolize edicilere kıyasla sırasıyla %47 ve %241 daha yüksek olmuştur. Ortalama yarılanma ömrü normal metabolize edicilerle karşılaştırıldığında CYP2C19 metabolize edicilerde uzamıştır (6 ila 9 güne karşı 23 gün).

Denekler arası PK değişkenliği orta düzeyde olmuş ve maruziyet için değişkenlik katsayısı C_{maks} ve AUC için yaklaşık %30-50 olmuştur.

Yüksek yağlı, yüksek kalorili bir öğün emilimi geciktirmiş ve açlık durumunda 1 saate kıyasla tok durumda 4 saatlik (aralık: 0,5 ila 8 saat) bir medyan t_{maks} değerine yol açmıştır. Yemeklerle birlikte uygulama AUC_{0-inf} değerinde %12'lik bir azalmaya neden olmuştur, ancak bu azalma klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Mavakamten yemekle birlikte ya da yemek olmaksızın uygulanabilir.

Mavakamten klinik yanıta göre titre edildiğinden (bkz. Bölüm 4.2), simüle edilmiş kararlı durum maruziyetleri fenotipe göre kişiselleştirilmiş dozaj kullanılarak özetlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Valsalva LVOT ve LVEF'e dayalı olarak etkiye kadar titre edilen hastalarda doza ve CYP2C19 fenotipine göre simüle edilmiş ortalama kararlı durum konsantrasyonu

Doz	Medyan konsantrasyonu (ng/ml)				
	Zayıf metabolize ediciler	Orta düzey metabolize ediciler	Normal metabolize ediciler	Hızlı metabolize ediciler	Ultra-hızlı metabolize ediciler
2,5 mg	451,9	274	204,9	211,3	188,3
5 mg	664,9	397,8	295,4	311,5	300,5

Dağılım
Klinik çalışmalarda mavakamtenin plazma proteinlerine bağlanma oranı %97-98 olmuştur. Kan/plazma konsantrasyon oranı 0,79 olmuştur. Görünür dağılım hacmi (Vd/F) 114 L ile 206 L arasında değişmiştir. İnsanlarda mavakamtenin dağılımını değerlendirmek için özel çalışmalar yapılmamıştır, ancak veriler yüksek bir dağılım hacmi ile tutarlıdır.

28 güne kadar doz uygulanan 10 erkek deneğe dayalı olarak, semene dağılan mavakamten miktarının düşük olduğu kabul edilmiştir.

Biyotransformasyon
İn vitro reaksiyon fenotiplemesine dayalı olarak mavakamten ağırlıklı olarak CYP2C19 (%74), CYP3A4 (%18) ve CYP2C9 (%7,6) yoluyla kapsamlı bir şekilde metabolize edilir. CYP2C19 orta düzey, normal, hızlı ve ultra hızlı metabolize edicilerde metabolizmanın ağırlıklı olarak CYP2C19 olmak üzere her üç yol ile de gerçekleşmesi beklenmektedir. İnsan plazmasında üç

metabolit tespit edilmiştir. İnsan plazmasındaki en baskın metabolit MYK-1078'in maruziyeti mavakamten maruziyetinin %4'ünden düşük olmuş ve diğer iki metabolitin maruziyeti mavakamten maruziyetinin %3'ünden düşük olmuştur; bu da bu metabolitlerin mavakamtenin genel aktivitesi üzerinde minimum etkisi olacağını veya hiç etkisi olmayacağını göstermektedir. CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde mavakamten ağırlıklı olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde metabolit profili hakkında veri mevcut değildir.

Mavakamtenin diğer CYP enzimleri üzerindeki etkisi
Klinik öncesi verilere dayalı olarak, CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde 5 mg'a kadar bir doz için ve CYP2C19 orta düzey ila ultra hızlı metabolize edicilerde 15 mg'a kadar bir doz için klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda mavakamten CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 veya 3A4 inhibitörü değildir.

Mavakamtenin taşıyıcılar üzerindeki etkisi
İn vitro veriler, mavakamtenin CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde 5 mg'a kadar ve CYP2C19 orta düzey ila ultra hızlı metabolize edicilerde 15 mg'a kadar olan terapötik konsantrasyonlarda ana atım taşıyıcılarının (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 veya MATE2-K) veya ana alım taşıyıcılarının (organik anyon taşıyıcı polipeptitler [OATP'ler], organik katyon taşıyıcıları [OCT] veya organik anyon taşıyıcıları [OAT]) bir inhibitörü olmadığını göstermektedir.

Eliminasyon
Mavakamten plazmadan esas olarak sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla metabolize edilerek temizlenir. Terminal yarılanma ömrü CYP2C19 normal metabolize edicilerde 6 ila 9 gün ve CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde 23 gündür.

Yarılanma ömrünün CYP2C19 ultra hızlı metabolize ediciler için 6 gün, CYP2C19 hızlı metabolize ediciler için 8 gün ve CYP2C19 orta metabolize ediciler için 10 gün olduğu tahmin edilmektedir.

CYP2C19 normal metabolize edicilerde C_{maks} için yaklaşık 2 kat ve AUC için yaklaşık 7 kat birikim oranı ile ilaç birikimi olmaktadır. Birikim, CYP2C19 için metabolizma durumuna bağlıdır ve en büyük birikim CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde gözlenmiştir. Kararlı durumda, günde bir kez doz uygulaması ile tepe-çukur plazma konsantrasyon oranı yaklaşık 1,5'tir.

CYP2C19 normal metabolize edicilerde 25 mg'lık tek bir ^{14}C işaretli mavakamten dozunu takiben, CYP2C19 normal metabolize edicilerin feçes ve idrarında toplam radyoaktivitenin sırasıyla %7 ve %85'i geri kazanılmıştır. Değişmemiş etkin madde feçes ve idrarda sırasıyla uygulanan dozun yaklaşık %1'ini ve %3'ünü oluşturmuştur.

CYP2C19 fenotipi
Polimorfik CYP2C19, mavakamten metabolizmasında rol oynayan ana enzimdir. İki normal fonksiyonel alel taşıyan bir kişi CYP2C19 normal metabolize edicidir (örn. *1/*1). Fonksiyonel olmayan iki alel taşıyan bir kişi CYP2C19 zayıf metabolize edicidir (örn. *2/*2, *2/*3, *3/*3). CYP2C19 zayıf metabolize edici fenotipinin insidansı sıklığı beyaz ırktaki yaklaşık %2 ile Asya popülasyonlarındaki %18 arasında değişmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum
Mavakamten maruziyeti 2 mg ile 48 mg arasında yaklaşık olarak doz orantılı olarak artmıştır ve CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde 2,5 mg ila 5 mg ve CYP2C19 orta ila ultra hızlı metabolize edicilerde 2,5 mg ila 15 mg terapötik aralıkta doz orantılı maruziyet artışı ile sonuçlanması beklenmektedir.

Özel popülasyonlar
Yaş, cinsiyet, ırk veya etnik kökene dayalı popülasyon PK modellemesi kullanıldığında mavakamtenin PK'sında klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği
Hafif (Child-Pugh sınıf A) veya orta derece (Child-Pugh sınıf B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve normal karaciğer fonksiyonuna sahip bir kontrol grubunda tek dozluk bir PK çalışması gerçekleştirilmiştir. Mavakamten maruziyetleri (AUC), normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 3,2 kat ve 1,8 kat artmıştır. Emilim hızında ve/veya dağılım hacminde herhangi bir değişiklik olmamasıyla tutarlı olarak, karaciğer fonksiyonunun C_{maks} üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Çalışılan üç grupta da idrarla atılan mavakamten miktarı %3 olmuştur. Şiddetli (Child-Pugh sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir PK çalışması yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği
Bir mavakamten dozunun yaklaşık %3'ü idrarla ana ilaç olarak atılır. 29,5 mL/dak/1,73m^2'ye kadar eGFR içeren bir popülasyon PK analizi, böbrek fonksiyonu ile maruziyet arasında bir korelasyon olmadığını göstermiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR < 30 mL/dak/1,73m^2) özel bir PK çalışması yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayalı olarak klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymuştur. Toksikoloji bulguları sağlıklı hayvanlarda genellikle abartılı primer farmakoloji ile tutarlı olarak kalp fonksiyonu üzerindeki olumsuz azalmalarla ilişkili olmuştur. Bu etkiler klinik olarak anlamlı maruziyetlerde meydana gelmiştir.

Üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite
Üreme toksisitesi çalışmalarında, mavakamtenin test edilen herhangi bir dozda erkek veya dişi sıçanlarda çiftleşme ve fertilite üzerinde veya yavrularının sağkalımı ve doğurganlığı üzerinde etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır. Ancak test edilen en yüksek dozlarda mavakamtenin plazma maruziyetleri (AUC), önerilen maksimum insan dozunda (MRHD) insanlarda olduğundan daha düşük olmuştur.

Embriyo-fetal ve doğum sonrası gelişim
Mavakamten sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo-fetal gelişimi olumsuz etkilemiştir. Mavakamten organogenez döneminde gebe sıçanlara oral olarak uygulandığında, klinik olarak anlamlı maruziyetlerde ortalama fetal vücut ağırlığında azalma, implantasyon sonrası kayıpta artış ve fetal malformasyonlar (visseral ve iskeletsel) gözlenmiştir. Visseral malformasyonlar, bir total situs inversus dahil olmak üzere fetüslerde kalp malformasyonunu içerirken, iskeletsel malformasyonları çoğunlukla kaynaşmış sternebra insidansında artış olarak ortaya çıkmıştır.

Mavakamten gebe tavşanlara organogenez döneminde oral yoldan uygulandığında, büyük damarlarda malformasyonlar (pulmoner arter ve/veya aort yayında dilatasyon), yarık damak ve daha yüksek oranda kaynaşmış sternebra insidansından oluşan visseral ve iskeletsel malformasyonlar kaydedilmiştir. Her iki türde de embriyo-fetal gelişim için etkisiz doz seviyesinde maternal plazma maruziyet seviyeleri (AUC), MRHD'de insanlardakinden daha düşük olmuştur.

Doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında, gebe sıçanlara gebeliğin 6. gününden laktasyon/doğum sonrası 20. güne kadar mavakamten uygulanması, doğum öncesinden (*in utero*) laktasyona kadar her gün ilaca maruz kalan annelerde veya yavrularda advers etkilere yol açmamıştır. Maternal maruziyet MRHD'den daha düşük olmuştur. Mavakamtenin hayvan sütüyle atılımı hakkında bilgi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği
Silika, kolloidal hidrat
Mannitol (E421)
Hipromelloz (E464)
Kroskarmelloz sodyum (E468)
Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu
Jelatin (sığır ve/veya domuz kaynaklı)
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)

Baskı mürekkebi
Siyah demir oksit (E172)
Şellak (böcek kaynaklı) (E904)
Propilen glikol (E1520)
Konsantre amonyum çözeltisi (E527)
Potasyum hidroksit (E525)

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur

6.3 Raf ömrü

3 yıl.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25^{o}C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

14 sert kapsül içeren Polivinilklorür (PVC) / Poliklorotrifloroetilen (PCTFE) / alüminyum folyo blister.

Ambalaj boyutu 14, 28 veya 98 sert kapsül.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün veya atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Maslak Mah. Dereboyu Cad. Bilim Sok. Sun Plaza No:5 Kat: 17
Sarıyer-İstanbul

8. RUHSAT NUMARALARI

2025/299

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.07.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
