

opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Toxikologické nálezy souvisely s nepříznivým snížením srdeční funkce, které odpovídá nadměrné primární farmakologii u zdravých zvířat. Tyto účinky se projevíly při klinicky relevantních expozičních (8).

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 expozice (AUC) mavakamtenu při nejvyšších testovaných dávkách však byly nižší než u lidí při maximální doporučené dávce u člověka (MRHD – *maximum recommended human dose*) (8).

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 expozičních 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 projevily 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 AUC při dávce bez účinku na vývoj embrya a plodu byly u obou druhů nižší než u lidí při MRHD. Ve studii prenatalního 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 (8).

Farmakokinetika (FK)

Mavakamten vykazuje rychlou absorpci následovanou adekvátní distribucí s dosažením maximální plazmatické koncentrace v průměru za 1 hodinu a dlouhou eliminační fází. Průměrný poločas eliminace se odhaduje na osm dní. Mavakamten má perorální biologickou dostupnost kolem 85 % a nebyl zjištěn žádný efekt současného podávání s jídlem. Vazba mavakamtenu na plazmatické bílkoviny je přibližně 97 %. Mavakamten je primárně metabolizován CYP2C19 a v menší míře CYP3A4. Více než 80 % léčiva se vylučuje ledvinami a zbytek gastrointestinálním traktem (14).

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. Po podávání mavakamtenu 1x 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 (8).

Vliv jídla

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. Mavakamten je titrován na základě klinické odpovědi (8).

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 114–206 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 (8).

Biotransformace/metabolismus

Mavakamten je rozsáhle metabolizován, především skrze CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) a CYP2C9 (7,6 %), což bylo zjištěno na základě *in vitro* fenotypizace. Očekává se, že metabolismus bude probíhat všemi 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 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 (8).

Vliv mavakamtenu na jiné enzymy CYP

Na základě preklinických 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 inhibítorem CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 nebo 3A4 v klinicky relevantních koncentracích (8).

Vliv mavakamtenu na transportéry

Údaje *in vitro* naznačují, že mavakamten není v terapeutických koncentracích inhibítorem 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 (8).