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 (8).

K akumulaci léčiva u normálních metabolizátorů CYP2C19 dochází s akumulačním 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 (8).

Linearita/nelinearita

Expozice mavakamtenu se u dávky 2 mg až 48 mg zvyšovala přibližně úměrně a očekává se, že povede ke zvyšování expozice úměrné 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 (8).

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 Pugha) nebo středně těžkou (třída B podle Childa a Pugha) 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 Pugha) nebyla provedena specializovaná FK studie (8).

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 m^2, neprokázala žádnou korelaci mezi funkcí ledvin a expozicí. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) nebyla provedena specializovaná FK studie (8).

Klinické zkušenosti

Tato sekce prezentuje pouze klíčové klinické studie hodnotící bezpečnost a účinnost mavakamtenu u pacientů se zmíněnou indikací.

PIONEER-HCM

Prvotní data o bezpečnosti a účinnosti mavakamtenu byly získány ze studie PIONEER-HCM, nezaslepené, nerandomizované studie fáze II u 21 pacientů (z celkových 25) se symptomatickou HCM a obstrukcí LVOT. Primárním cílem bylo snížení gradientu LVOT po námaze a pacienti byli sledováni po dobu 12 týdnů. V rameni A vysadili účastníci ostatní terapii alespoň 14 dní před nasazením mavakamtenu, v rameni B nadále užívali svou obvyklou léčbu (stabilní dávka betablokátory).

Počáteční denní dávka mavakamtenu byla v rameni A 10 či 15 mg (podle hmotnosti). V rameni B byla léčba zahájena 2 mg denně, s možnou titrací ve 4. týdnu. Po 12 týdnech léčby se v rameni A gradient LVOT snížil po maximální zátěži o 90 mmHg (p = 0,008 oproti výchozí hodnotě), zatímco v rameni B došlo ke snížení o 25 mmHg (p = 0,02 oproti výchozí hodnotě). Bylo také dosaženo zvýšení parciálního tlaku kyslíku v žilní venózní krvi (pVO_2), snížení klidového LVOT i hodnoty po Valsalvově manévru a zlepšení skóre NYHA. 20 pacientů setrvalo na léčbě po dobu 12 týdnů, 1 účastník z ramene A vysadil léčbu z důvodu recidivy fibrilace síní vyžadující hospitalizaci. Fibrilace síní se projevila celkem u 5 nemocných a přechodné snížení EF LK bylo zaznamenáno u 3.

Užívání mavakamtenu bylo spojeno se zlepšením funkčního stavu pacientů, jak bylo prokázáno průměrným snížením o 0,9 (kohorta A) a 1,0 (kohorta B) skóre NYHA. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) také prokázal zlepšení, z průměrného skóre 65,0 na 14,4 v kohortě A a z 61,0 na 16,0 v kohortě B. Studie PIONEER-HCM prokázala slibné zlepšení gradientu LVOT a klinických příznaků u pacientů s HCM a položila základy pro následné klinické studie fáze III (14).

PIONEER-OLE

Studie PIONEER-OLE (rozšířená studie u dospělých se symptomatickou obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií dříve zařazenou do *PIONEER-HCM*) byla navržena tak, aby zhodnotila dlouhodobou bezpečnost a klinické příznaky u pacientů, kteří dokončili předchozí studii. Po *wash-outu* medikace byl pacientům nasazen mavakamten v dávce 5 mg/den a po 6 týdnech mohly být dávky zvýšeny na 10 nebo 15 mg. Hodnoceny byly LVEF, gradient LVOT, třída NYHA, N-terminální prohormon natriuretického peptidu B (NT-pro BNP), koncentrace aktivního léčiva a nežádoucí účinky.

Ve 48. týdnu bylo užívání mavakamtenu spojeno se zlepšením gradientu LVOT o 14,0 mmHg a 22,4 mmHg. Zlepšení diastolické funkce bylo objektivně zachyceno snížením indexu objemu levé síně o 9,8 ml/m^2 a snížením laterálního E/e' o 3,4 bodu. Došlo také ke statisticky významnému snížení tloušťky mezikomorového septa o 1,5 mm, což představilo první důkaz regrese hypertrofie u lidí u pacientů s HCM léčených mavakamtenu. Ejekční frakce zůstala normální, s průměrnými hodnotami 67,6 % a bez snížení na < 50 % v průběhu studie. Bylo také pozorováno průměrné snížení hladin NT-pro BNP o 472 pg/ml. Bylo také publikováno zlepšení KCCQ.

Pokud jde o toxicitu, mavakamten byl obecně dobře tolerován, přičemž všechny nežádoucí účinky byly popsány jako mírné až středně závažné a samy odezněly. U pacientů užívajících mavakamten nebyly zaznamenány žádné závažné nebo srdeční příhody. Přestože výsledky této rozšířené studie byly