Bristol Myers Squibb®

CAMZYOS® Hartkapseln

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CAMZYOS® 2,5 mg Hartkapseln
CAMZYOS® 5 mg Hartkapseln
CAMZYOS® 10 mg Hartkapseln
CAMZYOS® 15 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CAMZYOS 2,5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Mavacamten.

CAMZYOS 5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Mavacamten.

CAMZYOS 10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Mavacamten.

CAMZYOS 15 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 15 mg Mavacamten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

CAMZYOS 2,5 mg Hartkapseln

Hellviolette, opake Kappe mit dem Aufdruck „2.5 mg“ in Schwarz, und weißer, opaker Kapselkörper mit dem Aufdruck „Mava“ in Schwarz, beide in radialer Richtung. Kapsellänge ca. 18,0 mm.

CAMZYOS 5 mg Hartkapseln

Gelbe, opake Kappe mit dem Aufdruck „5 mg“ in Schwarz, und weißer, opaker Kapselkörper mit dem Aufdruck „Mava“ in Schwarz, beide in radialer Richtung. Kapsellänge ca. 18,0 mm.

CAMZYOS 10 mg Hartkapseln

Rosafarbene, opake Kappe mit dem Aufdruck „10 mg“ in Schwarz, und weißer, opaker Kapselkörper mit dem Aufdruck „Mava“ in Schwarz, beide in radialer Richtung. Kapsellänge ca. 18,0 mm.

CAMZYOS 15 mg Hartkapseln

Graue, opake Kappe mit dem Aufdruck „15 mg“ in Schwarz, und weißer, opaker Kapselkörper mit dem Aufdruck „Mava“ in Schwarz, beide in radialer Richtung. Kapsellänge ca. 18,0 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie ist unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit Kardiomyopathie erfahrenen Arztes einzuleiten.

Vor Beginn der Behandlung ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der Patienten mittels Echokardiographie zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die LVEF < 55 % beträgt, darf die Behandlung nicht eingeleitet werden.

Vor Behandlungsbeginn muss bei gebärfähigen Frauen ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Patienten sind für Cytochrom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) zu genotypisieren, um die richtige Mavacamten-Dosis zu bestimmen. Patienten mit dem CYP2C19-Phänotyp „langsame Metabolisierer“ können eine erhöhte Mavacamten-Exposition (bis zu 3-fach) haben, was im Vergleich zu „normalen Metabolisierern“ zu einem erhöhten Risiko einer systolischen Dysfunktion führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wenn die Behandlung vor Bestimmung des CYP2C19-Phänotyps beginnt, sollten die Patienten entsprechend den Dosierungsanweisungen für „langsame Metabolisierer“ (siehe Abbildung 1 und 3 und Tabelle 1) behandelt werden, bis der CYP2C19-Phänotyp bestimmt ist.

Dosierung

Der Dosisbereich beträgt 2,5 mg bis 15 mg (entweder 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg).

Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich 2,5 mg oral. Die Höchstdosis beträgt einmal täglich 5 mg. Der Patient sollte 4 und 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung auf ein frühes klinisches Ansprechen anhand des Gradienten des linksventrikulären Ausflusstrakts (*left ventricular outflow tract*, LVOT) unter Valsalva-Manöver untersucht werden (siehe Abbildung 1).

CYP2C19-Metabolisierer-Phänotypen „intermediär“, „normal“, „schnell“ und „ultraschnell“

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich 5 mg oral. Die Höchstdosis beträgt einmal täglich 15 mg. Der Patient sollte 4 und 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung auf ein frühes klinisches Ansprechen anhand des LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver untersucht werden (siehe Abbildung 2).

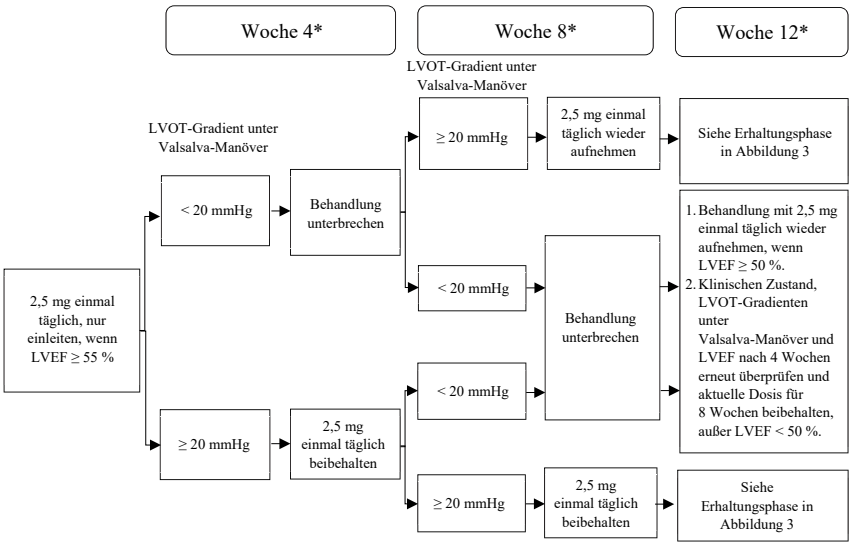
Sobald die individuelle Erhaltungsdosis mit einer LVEF von ≥ 55 % erreicht ist, sollten die Patienten alle 6 Monate untersucht werden. Bei Patienten mit einer LVEF von 50–< 55 %, unabhängig vom LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver, sollten die Patienten alle 3 Monate untersucht werden (siehe Abbildung 3). Wenn die LVEF des Patienten bei einem Termin < 50 % beträgt, ist die Behandlung 4 Wochen lang und so lange zu unterbrechen, bis die LVEF wieder ≥ 50 % beträgt (siehe Abbildung 4).

Bei Patienten, bei denen zwischenzeitlich eine Erkrankung wie eine schwerwiegende Infektion oder Arrhythmie (einschließlich Vorhofflimmern oder einer anderen unkontrollierten Tachyarrhythmie) auftritt, die die systolische Funktion beeinträchtigen kann, wird eine Bestimmung der LVEF empfohlen und werden Dosiserhöhungen nicht empfohlen, bis die zwischenzeitliche Erkrankung überwunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die nach 4–6 Monaten mit der maximal verträglichen Dosis kein Ansprechen zeigen (z. B. keine Verbesserung der Symptome, Lebensqualität, Belastungskapazität, des LVOT-Gradienten), sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

Siehe Abbildung 1 und Abbildungen 2, 3 und 4 auf Seite 2

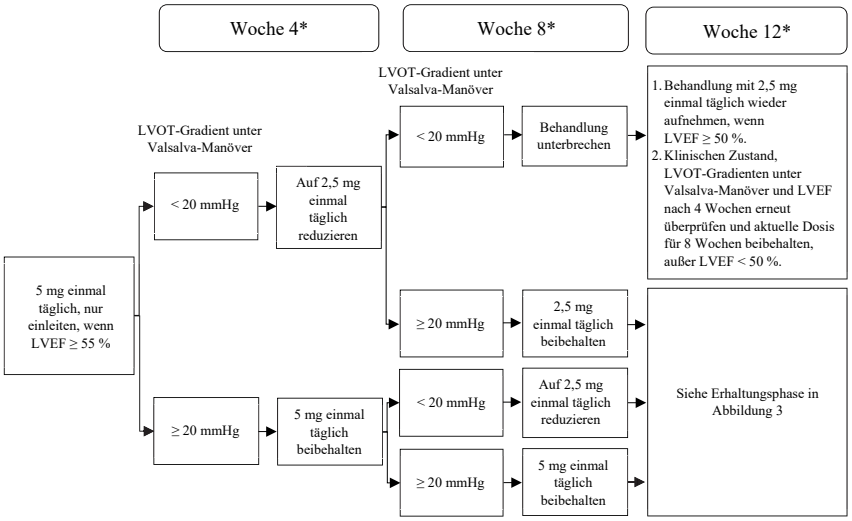
Abbildung 1: Einleitung der Behandlung beim Phänotyp „langsamer CYP2C19-Metabolisierer“



* Behandlung unterbrechen, wenn LVEF bei einem beliebigen klinischen Termin < 50 % ist; Behandlung nach 4 Wochen fortsetzen, wenn LVEF ≥ 50 % (siehe Abbildung 4).

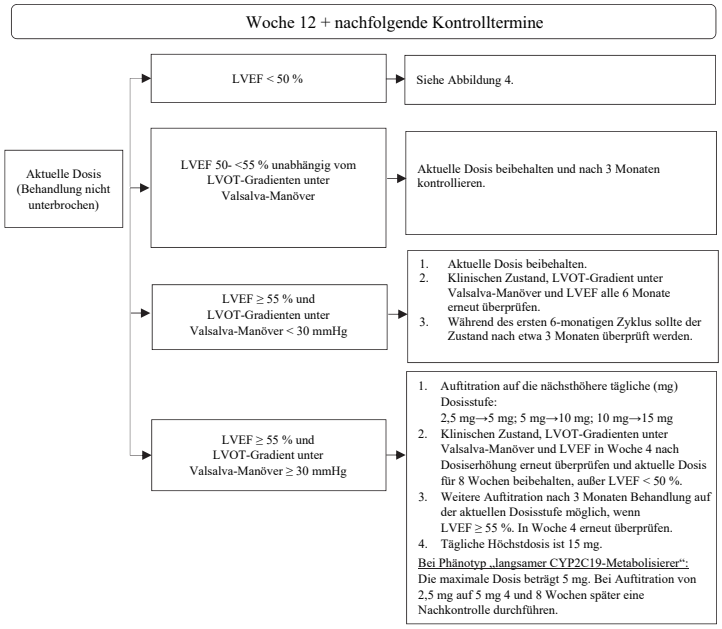
LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt

Abbildung 2: Einleitung der Behandlung beim CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „intermediär", „normal", „schnell" und „ultraschnell"



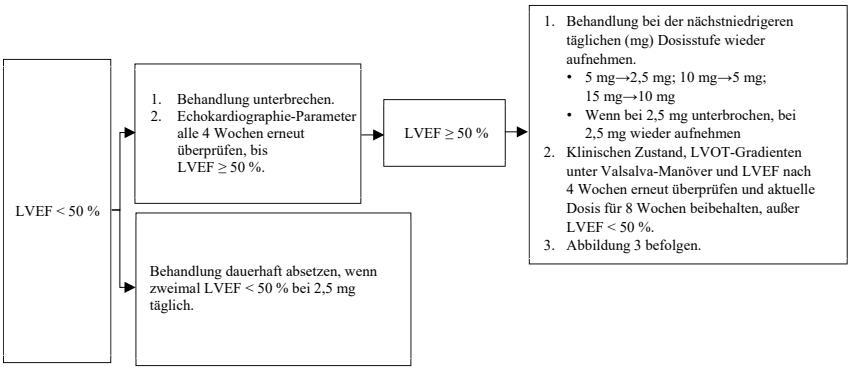
* Behandlung unterbrechen, wenn LVEF bei einem beliebigen klinischen Termin < 50 % ist; Behandlung nach 4 Wochen fortsetzen, wenn LVEF ≥ 50 % (siehe Abbildung 4).
LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt

Abbildung 3: Erhaltungsphase



LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt

Abbildung 4: Unterbrechung der Behandlung bei einem beliebigen klinischen Termin, wenn LVEF < 50 %



LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt

Dosisänderung bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP2C19- oder CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind die in Tabelle 1 aufgeführten Schritte zu befolgen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Versäumte oder verspätete Einnahme

Wenn eine Dosis versäumt wird, ist sie so bald wie möglich einzunehmen und die nächste geplante Dosis zum üblichen Zeitpunkt am Folgetag einzunehmen. Es sollten keine zwei Dosen am selben Tag eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung zusätzlich zu Standarddosis und Titrationsplan erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60 – 89 ml/min/1,73 m^2) bis mäßiger (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m^2) Nierenfunktionsstörung ist keine zusätzliche Dosisanpassung an Standarddosis und Titrationsplan erforderlich. Für Patienten mit schwerer (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisempfehlung möglich, da Mavacamten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Initialdosis von Mavacamten sollte bei allen Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) und mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung 2,5 mg betragen, da die Exposition gegenüber Mavacamten wahrscheinlich erhöht ist (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisempfehlung möglich, da Mavacamten bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mavacamten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Mavacamten darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da potenzielle Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Behandlung sollte einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten jeweils etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Kapsel ist im Ganzen mit Wasser zu schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuver-

Tabelle 1: Änderung der Dosierung von Mavacamten bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam“*	CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „intermediär“, „normal“, „schnell“ und „ultraschnell“
Inhibitoren		
Kombinierte Anwendung eines starken CYP2C19-Inhibitors und eines starken CYP3A4-Inhibitors	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Starker CYP2C19-Inhibitor	Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.5). **Wenn CYP2C19-Phänotyp noch nicht bestimmt wurde:** Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 2,5 mg erforderlich. Die Dosis ist von 5 mg auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5).	Behandlung mit Mavacamten bei einer Dosis von 2,5 mg einleiten. Die Dosis ist von 15 mg auf 5 mg sowie von 10 mg und 5 mg auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5).
Starker CYP3A4-Inhibitor	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.5).
Mittelstarker CYP2C19-Inhibitor	Keine Dosisanpassung. **Wenn CYP2C19-Phänotyp noch nicht bestimmt wurde:** Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 2,5 mg erforderlich. Die Dosis ist von 5 mg auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5).	Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 5 mg erforderlich. Die Dosis ist um eine Dosisstufe zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5).
Mittelstarker oder schwacher CYP3A4-Inhibitor	Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 2,5 mg erforderlich. Wenn Patienten eine 5-mg-Dosis Mavacamten erhalten, ist ihre Dosis auf 2,5 mg zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).	Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.5).
Induktoren		
Absetzen oder Reduktion der Dosis eines starken CYP2C19-Induktors und starken CYP3A4-Induktors	Die Dosis ist von 5 mg auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5).	Wenn während der Behandlung mit Mavacamten starke Induktoren abgesetzt werden oder ihre Dosis reduziert wird, ist die Dosis um eine Dosisstufe zu reduzieren, wenn die aktuelle Dosis mindestens 5 mg beträgt (siehe Abschnitt 4.5). Keine Dosisanpassung bei Behandlung mit 2,5 mg.
Absetzen oder Reduktion der Dosis eines mittelstarken oder schwachen CYP3A4-Induktors	Die Mavacamten-Dosis ist auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.5).	Keine Dosisanpassung (siehe Abschnitt 4.5).

* schließt Patienten ein, deren CYP2C19-Phänotyp noch nicht bestimmt wurde.

lässige Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren bei Patienten mit CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam“ und nicht bestimmtem CYP2C19-Phänotyp (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Behandlung mit der Kombination aus einem starken CYP2C19-Inhibitor und einem starken CYP3A4-Inhibitor (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systolische Dysfunktion, die als symptomatische LVEF < 50 % definiert ist

Mavacamten reduziert die LVEF und kann zu einer Herzinsuffizienz aufgrund einer systolischer Dysfunktion führen, die als symptomatische LVEF < 50 % definiert ist. Bei Patienten mit einer zwischenzeitlich auftretenden schwerwiegenden Erkrankung wie einer Infektion oder Arrhythmie (einschließlich Vorhofflimmern oder einer anderen unkontrollierten Tachyarrhythmie) oder bei Patienten, die sich einer größeren Herzoperation unterziehen, besteht ein höheres Risiko für eine systolische Dysfunktion und das Fortschreiten zu einer Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.8). Eine neue oder sich verschlechternde Dyspnoe, Schmerzen in der Brust, Fatigue, Palpitationen, Beinödeme oder ein Anstieg des N-terminalen pro-B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) können Anzeichen und Symptome einer systolischen Dysfunktion sein und Anlass zu einer Untersuchung der Herzfunktion geben. Die LVEF ist vor Einleitung der Behandlung zu messen und anschließend engmaschig zu überwachen. Eine Behandlungsunterbrechung kann erforderlich sein, um sicherzustellen, dass die LVEF auf einem Wert von ≥ 50 % bleibt (siehe Abschnitt 4.2).

Risiko für Herzinsuffizienz oder Verlust des Ansprechens auf Mavacamten aufgrund von Wechselwirkungen

Mavacamten wird überwiegend durch CYP2C19 und in geringerem Maße durch CYP3A4 und bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert; dies kann zu den folgenden Wechselwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.5):
- Der Beginn der Anwendung oder eine Erhöhung der Dosis eines starken oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitors oder eines CYP2C19-Inhibitors jeder Stärke kann das Risiko für Herzinsuffizienz aufgrund einer systolischen Dysfunktion erhöhen.
- Die Beendigung der Anwendung oder eine Reduktion der Dosis eines CYP3A4 oder CYP2C19-Inhibitors jeder Stärke kann zu einem Verlust des therapeutischen Ansprechens auf Mavacamten führen.
- Der Beginn der Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors oder eines starken CYP2C19-Induktors kann zu einem Verlust des therapeutischen Ansprechens auf Mavacamten führen.
- Die Beendigung der Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors oder eines starken CYP2C19-Induktors kann das Risiko für Herzinsuffizienz aufgrund einer systolischen Dysfunktion erhöhen.

Vor und während der Behandlung mit Mavacamten ist das Potenzial für Wechselwir-

kungen, darunter auch mit rezeptfreien Arzneimitteln (wie Omeprazol oder Esomeprazol), zu berücksichtigen.

- Die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren bei Patienten mit CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam" und nicht bestimmtem CYP2C19-Phänotyp ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Die gleichzeitige Behandlung mit der Kombination aus einem starken CYP2C19-Inhibitor und einem starken CYP3A4-Inhibitor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Eine Dosisanpassung von Mavacamten und/oder eine engmaschige Überwachung können bei Patienten erforderlich sein, die eine Behandlung mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C19 oder CYP3A4 sind, beginnen oder abbrechen oder deren Dosis ändern (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Eine zwischenzeitliche Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung negativ inotroper Arzneimittel

Die Sicherheit einer gleichzeitigen Anwendung von Mavacamten mit Disopyramid oder die Anwendung von Mavacamten bei Patienten, die Betablocker in Kombination mit Verapamil oder Diltiazem einnehmen, ist nicht erwiesen. Daher sollten Patienten engmaschig überwacht werden, wenn sie gleichzeitig diese Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Embryofetale Toxizität

Aufgrund tierexperimenteller Studien besteht der Verdacht, dass Mavacamten bei Verabreichung an Schwangere eine embryofetale Toxizität auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund von Risiken für den Fetus ist CAMZYOS während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert. Vor Behandlungsbeginn müssen gebärfähige Frauen über dieses Risiko für den Fetus informiert werden, es muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und sie müssen während der Behandlung und für 6 Monate nach Abbruch der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Wenn bei einem mit Mavacamten behandelten Patienten eine Behandlung mit einer negativ inotropen Substanz eingeleitet oder die Dosis einer negativ inotropen Substanz erhöht wird, ist eine engmaschige medizinische Beaufsichtigung mit Überwachung der LVEF durchzuführen, bis stabile Dosen und ein stabiles klinisches Ansprechen erreicht wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Mavacamten

Bei intermediären, normalen, schnellen und ultraschnellen CYP2C19-Metabolisierern wird Mavacamten überwiegend durch CYP2C19 und in geringerem Maße durch CYP3A4 metabolisiert. Bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern erfolgt die Metabolisierung überwiegend durch CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). CYP2C19-Inhibitoren/-Induktoren und CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren können daher die Clearance von Mavacamten beeinflussen und die Mavacamten-Plasmakonzentration erhöhen/verringern; dies hängt vom CYP2C19-Phänotyp ab.
An den klinischen Studien zur Wechselwirkung mit Arzneimitteln nahmen hauptsächlich normale CYP2C19-Metabolisierer teil, und in die Beurteilung der Arzneimittelwechselwirkungen wurden keine langsamen CYP2C19-Metabolisierer einbezogen, sodass die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung von CYP2C19- und CYP3A4-Inhibitoren und Mavacamten bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern nicht vollständig geklärt sind.
Empfehlungen zur Dosisänderung und/oder zusätzlichen Überwachung von Patienten, die eine Behandlung mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP2C19 oder CYP3A4 oder Induktoren von CYP2C19 oder CYP3A4 sind, beginnen oder abbrechen oder deren Dosis ändern, sind in Tabelle 2 angegeben.

Starke-CYP2C19- plus starke CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Mavacamten mit der Kombination aus einem starken CYP2C19- und einem starken CYP3A4-Inhibitor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

CYP2C19-Inhibitoren
Die Auswirkung eines mittelstarken und starken CYP2C19-Inhibitors auf die Pharmakokinetik von Mavacamten wurde in keiner klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie untersucht. Die Auswirkung eines starken CYP2C19-Inhibitors (z. B. Ticlopidin) verhält sich ähnlich wie die Auswirkung des Status „langsamer CYP2C19-Metabolisierer" (siehe Tabelle 1).
Die gleichzeitige Anwendung von Mavacamten und einem schwachen CYP2C19-Inhibitor (Omeprazol) führte bei normalen CYP2C19-Metabolisierern zu einem Anstieg von 48 % der AUC_{inf} von Mavacamten ohne Auswirkung auf C_{max}.
Die zwischenzeitliche Anwendung eines CYP2C19-Inhibitors (z. B. Omeprazol oder Esomeprazol) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4-Inhibitoren
Die Auswirkung starker CYP3A4-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Mavacamten wurde in keiner klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass die gleichzeitige Anwendung von Mavacamten und einem starken CYP3A4-Inhibitor (Itraconazol) bei normalen CYP2C19-Metabolisierern zu einem Anstieg der Mavacamten-Plasmakonzentration im Hinblick auf AUC_{0-24} um bis zu 59 % und C_{max} um bis zu 40 % führt.
Die gleichzeitige Anwendung von Mavacamten und einem mittelstarken CYP3A4-Inhibitor (Verapamil) bei normalen CYP2C19-Metabolisierern führte zu einem Anstieg der Mavacamten-Plasmakonzentration im Hinblick auf AUC_{inf} um 16 % und C_{max} um 52 %. Diese Veränderung wurde nicht als klinisch signifikant eingestuft.

CYP2C19- und CYP3A4-Induktoren
Es wurden keine klinischen Studien zur Wechselwirkung durchgeführt, um die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung mit einem starken CYP3A4- und CYP2C19-Induktor zu untersuchen. Die gleichzeitige Anwendung von Mavacamten mit einem starken Induktor von sowohl CYP2C19 als auch CYP3A4 (z. B. Rifampicin) wird die Pharmakokinetik (PK) von Mavacamten voraussichtlich erheblich beeinträchtigen und zu einer verminderten Wirksamkeit führen; daher wird die gleichzeitige Anwendung von Mavacamten und einem starken Induktor von sowohl CYP2C19 als auch CYP3A4 nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit einem starken CYP2C19- oder CYP3A4-Induktor beendet wird, sind häufigere klinische Untersuchungen durchzuführen und die Mavacamten-Dosis ist zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

Wirkung von Mavacamten auf andere Arzneimittel

In-vitro-Daten für Mavacamten deuten auf eine mögliche Induktion von CYP3A4 hin. Die gleichzeitige Anwendung eines 17-tägigen Mavacamten-Behandlungszyklus bei klinisch relevanten Expositionen bei normalen, schnellen und ultraschnellen CYP2C19-Metabolisierern führte nicht zu einer Verringerung der Exposition gegenüber Ethinylestradiol und Norethindron, die typische Bestandteile oraler Verhütungsmittel und Substrate von CYP3A4 sind. Des Weiteren führte die gleichzeitige Anwendung eines 16-tägigen Mavacamten-Behandlungszyklus bei normalen CYP2C19-Metabolisierern bei klinisch relevanten Expositionen zu einer Verringerung der Plasmakonzentration von Midazolam um 13 %. Diese Veränderung wurde als klinisch nicht signifikant eingestuft.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Frauen

CAMZYOS ist kontraindiziert bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.3). Daher muss vor Beginn der Behandlung bei gebärfähigen Frauen ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und es sollte eine Beratung über das erhebliche Risiko für den Fetus erfolgen. Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung und für 6 Monate nach Absetzen von CAMZYOS eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden, da es ca. 5 Halbwertszeiten (ca. 45 Tage für normale CYP2C19-Metabolisierer und 115 Tage für langsame CYP2C19-Metabolisierer) dauert, bis Mavacamten nach Absetzen der Behandlung aus dem Körper ausgeschieden wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Tabelle 2: Änderung der Dosierung/Überwachung der Behandlung mit Mavacamten bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam“*	CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „intermediär“, „normal“, „schnell“ und „ultraschnell“
Inhibitoren		
Kombinierte Anwendung eines starken CYP2C19-Inhibitors und eines starken CYP3A4-Inhibitors	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
Starker CYP2C19-Inhibitor (z. B. Ticlopidin, Fluconazol, Fluvoxamin)	Keine Dosisanpassung. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2). **Wenn CYP2C19-Phänotyp noch nicht bestimmt wurde:** Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 2,5 mg erforderlich. Die Dosis ist von 5 mg auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).	Behandlung mit Mavacamten bei einer Dosis von 2,5 mg einleiten. Die Dosis ist von 15 mg auf 5 mg sowie von 10 mg und 5 mg auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).
Starker CYP3A4-Inhibitor (z. B. Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Ritonavir, Cobicistat, Ceritinib, Idelalisib, Tucatinib)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)	Keine Dosisanpassung. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).
Mittelstarker CYP2C19-Inhibitor (z. B. Fluconazol, Fluoxetin, Omeprazol[a])	Keine Dosisanpassung. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen. Mavacamten-Dosis basierend auf klinischer Bewertung anpassen (siehe Abschnitt 4.2). **Wenn CYP2C19-Phänotyp noch nicht bestimmt wurde:** Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 2,5 mg erforderlich. Die Dosis ist von 5 mg auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen. Mavacamten-Dosis basierend auf klinischer Bewertung anpassen (siehe Abschnitt 4.2).	Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 5 mg erforderlich. *Einleitung bzw. Dosiserhöhung eines mittelstarken Inhibitors während der Behandlung mit Mavacamten:* Die Dosis ist um eine Dosisstufe zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).
Mittelstarker CYP3A4-Inhibitor (z. B. Erythromycin, Grapefruitsaft, Verapamil, Diltiazem)	Wenn bei Beginn mit Mavacamten Medikamente eingenommen werden, ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 2,5 mg erforderlich. *Einleitung bzw. Dosiserhöhung eines mittelstarken Inhibitors während der Behandlung mit Mavacamten:* Wenn Patienten eine 5-mg-Dosis Mavacamten erhalten, ist ihre Dosis auf 2,5 mg zu reduzieren oder, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, ist die Behandlung für 4 Wochen zu unterbrechen. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).	Keine Dosisanpassung. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).
Schwacher CYP2C19-Inhibitor (z. B. Cimetidin, Citalopram, Omeprazol[a], Esomeprazol)	Keine Dosisanpassung. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen. Mavacamten-Dosis basierend auf klinischer Bewertung anpassen (siehe Abschnitt 4.2).	*Einleitung bzw. Dosiserhöhung eines schwachen Inhibitors während der Behandlung mit Mavacamten:* LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen. Mavacamten-Dosis basierend auf klinischer Bewertung anpassen (siehe Abschnitt 4.2).

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „langsam“*	CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyp „intermediär“, „normal“, „schnell“ und „ultraschnell“
Inhibitoren		
Schwacher CYP3A4-Inhibitor (z. B. Cimetidin, Esomeprazol, Omeprazol, Pantoprazol)	Wenn bei Beginn mit Mavacamten Medikamente eingenommen werden, ist keine Anpassung der Anfangsdosis von 2,5 mg erforderlich. *Einleitung bzw. Dosiserhöhung eines schwachen Inhibitors während der Behandlung mit Mavacamten:* Wenn Patienten eine 5-mg-Dosis Mavacamten erhalten, ist ihre Dosis auf 2,5 mg zu reduzieren oder, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, ist die Behandlung für 4 Wochen zu unterbrechen. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).	*Einleitung bzw. Dosiserhöhung eines schwachen Inhibitors während der Behandlung mit Mavacamten:* Keine Dosisanpassung. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen. Mavacamten-Dosis basierend auf klinischer Bewertung anpassen (siehe Abschnitt 4.2).
Induktoren		
Starker CYP2C19-Induktor und starker CYP3A4-Induktor (z. B. Rifampicin, Apalutamid, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin, Carbamazepin, Efavirenz, Johanniskraut)	*Einleitung bzw. Dosiserhöhung eines starken Induktors während der Behandlung mit Mavacamten:* LVOT-Gradient und LVEF 4 Wochen später überprüfen, Mavacamten-Dosis basierend auf klinischer Bewertung anpassen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2). Die Höchstdosis ist 5 mg. *Absetzen oder Reduktion der Dosis eines starken Induktors während der Behandlung mit Mavacamten:* Die Mavacamten-Dosis ist von 5 mg auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).	*Einleitung bzw. Dosiserhöhung eines starken Induktors während der Behandlung mit Mavacamten:* LVOT-Gradient und LVEF 4 Wochen später überprüfen, Mavacamten-Dosis basierend auf klinischer Bewertung anpassen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2). *Absetzen oder Reduktion der Dosis eines starken Induktors während der Behandlung mit Mavacamten:* Mavacamten um eine Dosisstufe reduzieren, wenn die aktuelle Dosis mindestens 5 mg beträgt. Mavacamten-Dosis beibehalten, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).
Mittelstarker oder schwacher CYP2C19-Induktor (Letermovir, Norethindron, Prednison)	Keine Dosisanpassung. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen. Mavacamten-Dosis basierend auf klinischer Bewertung anpassen (siehe Abschnitt 4.2).	*Einleitung eines mittelstarken oder schwachen Induktors während der Behandlung mit Mavacamten:* LVOT-Gradient und LVEF 4 Wochen später überprüfen, Mavacamten-Dosis basierend auf klinischer Bewertung anpassen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2). *Absetzen eines mittelstarken oder schwachen Induktors während der Behandlung mit Mavacamten:* Mavacamten um eine Dosisstufe reduzieren, wenn die aktuelle Dosis mindestens 5 mg beträgt. Mavacamten-Dosis beibehalten, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen. Mavacamten-Dosis basierend auf klinischer Bewertung anpassen (siehe Abschnitt 4.2).
Mittelstarker oder schwacher CYP3A4-Induktor (z. B. Phenobarbital, Primidon)	*Einleitung bzw. Dosiserhöhung eines mittelstarken oder schwachen Induktors während der Behandlung mit Mavacamten:* LVOT-Gradient und LVEF 4 Wochen später überprüfen, Mavacamten-Dosis basierend auf klinischer Bewertung anpassen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2). *Absetzen oder Reduktion der Dosis eines mittelstarken oder schwachen Induktors während der Behandlung mit Mavacamten:* Die Mavacamten-Dosis ist auf 2,5 mg zu reduzieren oder die Behandlung ist, wenn die aktuelle Dosis 2,5 mg beträgt, zu unterbrechen. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4.2).	Keine Dosisanpassung. LVEF 4 Wochen später überprüfen und anschließend den Überwachungs- und Titrationsplan des Patienten wieder aufnehmen. Mavacamten-Dosis basierend auf klinischer Bewertung anpassen (siehe Abschnitt 4.2).

* schließt Patienten ein, deren CYP2C19-Phänotyp noch nicht bestimmt wurde.

[a] Omeprazol wird als schwacher CYP2C19-Inhibitor bei einer Dosis von 20 mg einmal täglich und als mittelstarker CYP2C19-Inhibitor bei einer Tagesgesamtdosis von 40 mg eingestuft.

Falls Mavacamten im Rahmen der Schwangerschaftsplanung abgesetzt wird, muss berücksichtigt werden, dass die LVOT-Obstruktion und -Symptombelastung zurückkehren kann (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Mavacamten bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Mavacamten während der Schwangerschaft eine embryofetale Toxizität auslösen kann. Daher ist CAMZYOS während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). CAMZYOS sollte 6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine Patientin schwanger wird, muss Mavacamten abgesetzt werden. Eine ärztliche Beratung bezüglich des Risikos schädlicher Auswirkungen auf den Fetus im Zusammenhang mit der Behandlung ist erforderlich und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mavacamten oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es gibt keine Informationen darüber, ob Mavacamten oder dessen Metaboliten beim Tier in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der unbekannten Nebenwirkungen von Mavacamten bei gestillten Neugeborenen/Kindern dürfen Frauen während der Behandlung mit Mavacamten nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Mavacamten auf die Fertilität beim Menschen vor. Die tierexperimentellen Studien sind in Bezug auf die männliche oder weibliche Fertilität nicht ausreichend (siehe Abschnitt 5.3).

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

Mavacamten hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Anwendung von Mavacamten kann Schwindel auftreten. Die Patienten sind anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen bzw. keine Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Schwindel auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Mavacamten sind Schwindel (17 %), Dyspnoe (12 %), systolische Dysfunktion (5 %) und Synkope (5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in zwei Phase-III-Studien (EXPLORER-HCM und VALOR-HCM) bei mit Mavacamten behandelten Patienten berichtet wurden, sind nachstehend tabellarisch zusammengefasst. Insgesamt 179 Patienten erhielten eine tägliche Dosis von entweder 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg Mavacamten. Die mediane Behandlungsdauer bei mit Mavacamten behandelten Patienten betrug 30,1 Wochen (Spanne: 1,6 bis 40,3 Wochen).

Die in Tabelle 3 enthaltenen Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA-Terminologie aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit und abnehmendem Schweregrad aufgeführt. Darüber hinaus sind die entsprechenden Häufigkeitskategorien für jede Nebenwirkung wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Systolische Dysfunktion

In klinischen Studien der Phase III kam es bei 5 % (9/179) der Patienten in der Mavacamten-Gruppe während der Behandlung zu einer reversiblen Reduktion der LVEF auf < 50 % (Median 45 %; Spanne 35 % – 49 %). Bei 56 % (5/9) dieser Patienten wurden Reduktionen ohne andere klinische Manifestationen beobachtet. Bei allen mit Mavacamten behandelten Patienten erholte sich die LVEF nach Unterbrechung von Mavacamten, und alle schlossen die Studie unter Behandlung ab (siehe Abschnitt 4.4).

Dyspnoe

In klinischen Studien der Phase III wurde Dyspnoe bei 12,3 % der mit Mavacamten behandelten Patienten berichtet, verglichen mit 8,7 % der Patienten, die Placebo erhielten. In der EXPLORER-HCM-Studie wurden die meisten (67 %) der Dyspnoe-Ereignisse nach Therapieabbruch berichtet, wobei die mediane Zeit bis zum Beginn der Ereignisse 2 Wochen (Spanne: 0,1 bis 4,9 Wochen) nach der letzten Dosis betrug.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zu Mavacamten-Überdosierungen beim Menschen sind begrenzt. Mavacamten wurde Patienten mit HCM als Einzeldosis von bis zu 144 mg verabreicht. Bei dieser Dosis wurde eine schwerwiegende Nebenwirkung in Form einer vasovagalen Reaktion, Hypotonie und Asystolie, die 38 Sekunden lang anhielt, berichtet. Bei gesunden Probanden wurden Dosen von bis zu 25 mg bis zu 25 Tage lang verabreicht. Bei 3 von 8 Teilnehmern, die mit der 25-mg-Dosis behandelt wurden, trat eine Reduktion der LVEF um 20 % oder mehr auf. Systolischen Dysfunktion ist die wahrscheinlichste Folge einer Überdosierung mit Mavacamten. Falls angezeigt, besteht die Behandlung einer Mavacamten-Überdosierung aus dem Abbruch der Mavacamten-Behandlung sowie aus medizinisch unterstützenden Maßnahmen, um den hämodynamischen Status aufrechtzuerhalten (z. B. Einleitung einer inotropen Unterstützung mit adrenergen Substanzen), einschließlich der engmaschigen Überwachung der Vitalzeichen und der LVEF und des Managements des klinischen Zustands des Patienten.

Bei gesunden, über Nacht nüchtern gebliebenen Probanden reduzierte die Gabe von Aktivkohle 2 Stunden (ungefähr t_{max}) nach Einnahme einer 15-mg-Dosis Mavacamten die Resorption, ausgedrückt durch AUC_{0-72}, um 20 %. Die Gabe von Aktivkohle 6 Stunden nach der Mavacamten-Dosis hatte keine Wirkung auf die Resorption. Daher kann die frühzeitige Gabe von Aktivkohle (vor oder so bald wie möglich nach t_{max}) im Rahmen der Behandlung einer Mavacamten-Überdosis oder einer versehentlichen Mavacamten-Aufnahme in Erwägung gezogen werden. Im nicht nüchternen Zustand kann Aktivkohle aufgrund der verzögerten t_{max} auch mehr als 2 Stunden nach der Mavacamten-Dosis noch wirksam sein (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB24

Wirkmechanismus

Mavacamten ist ein selektiver, allosterischer und reversibler kardialer Myosin-Inhibitor. Mavacamten moduliert die Anzahl der Myosinköpfchen, die einen energiebereitstellenden Zustand erreichen können. So wird die Wahrscheinlichkeit für die Bildung von kraftentwickelnden Querbrückenverbindungen während der Systole und der Enddiastole

Tabelle 3: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Sehr häufig
	Synkope	Häufig
Herzerkrankungen	Systolische Dysfunktion[a]	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig

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

reduziert (bzw. bei HCM normalisiert). Mavacamten bewirkt ferner eine Verschiebung des Gesamtmyosins hin zu einem energiesparenden, aber rekrutierbaren, superrelaxierten Zustand. Eine übermäßige Bildung von Querbrückenverbindungen und eine Regulationsstörung des superrelaxierten Zustands von Myosin sind mechanistische Kennzeichen der HCM und können zu Hyperkontraktilität, beeinträchtigter Relaxation, übermäßigem Energieverbrauch und myokardialem Wandstress führen. Bei HCM-Patienten führt eine Inhibition des kardialen Myosins durch Mavacamten zu einer Normalisierung der Kontraktilität, einer Reduktion der dynamischen LVOT-Obstruktion und einer Verbesserung der kardialen Füllungsdrücke.

Pharmakodynamische Wirkungen

LVEF

In der Studie EXPLORER-HCM betrug die mittlere (SD) LVEF im Ruhezustand bei Baseline in beiden Behandlungsarmen 74 % (6); die Reduktion der mittleren absoluten Veränderung der LVEF gegenüber Baseline betrug über den 30-wöchigen Behandlungszeitraum hinweg –4 % (95 % KI: –5,3; –2,5) im Mavacamten-Arm und 0 % (95 % KI: –1,2; 1,0) im Placebo-Arm. In Woche 38 war die mittlere LVEF nach einer 8-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Mavacamten in beiden Behandlungsgruppen mit dem Baseline-Wert vergleichbar.

LVOT-Obstruktion

In der Studie EXPLORER-HCM erreichten die Patienten bereits zu Woche 4 Reduktionen des mittleren LVOT-Gradienten im Ruhezustand und unter Provokation (Valsalva-Manöver), die während der gesamten 30-wöchigen Studiendauer aufrechterhalten wurden. In Woche 30 betrugen die mittleren Veränderungen der LVOT-Gradienten im Ruhezustand und unter Valsalva-Manöver gegenüber Baseline –39 (95 % KI: –44,0; –33,2) mmHg bzw. –49 (95 % KI: –55,4; –43,0) mmHg im Mavacamten-Arm und –6 (95 % KI: –10,5; –0,5) mmHg bzw. –12 (95 % KI: –17,6; –6,6) mmHg im Placebo-Arm. In Woche 38 waren die mittlere LVEF und die mittleren LVOT-Gradienten nach einer 8-wöchigen Mavacamten-Auswaschphase in beiden Behandlungsarmen mit den Baseline-Werten vergleichbar.

Elektrophysiologie des Herzens

Bei HCM kann das QT-Intervall aufgrund der Grunderkrankung, im Zusammenhang mit ventrikulärem Pacing oder im Zusammenhang mit Arzneimitteln mit einem Potenzial für eine Verlängerung des QT-Intervalls, die häufig bei HCM-Patienten angewendet werden, intrinsisch verlängert sein. Eine Expositions-Reaktions-Analyse in allen klinischen Studien an HCM-Patienten hat eine konzentrationsabhängige Verkürzung des QTcF-Intervalls mit Mavacamten ergeben. Die mittlere placebokorrigierte Veränderung gegenüber Baseline bei HOCM-Patienten betrug –8,7 ms (obere und untere Grenze des 90 % KI –6,7 ms bzw. –10,8 ms) bei einem medianen C_{max} im Steady-State von 452 ng/ml. Patienten mit längeren QTcF-Intervallen bei Baseline wiesen tendenziell die größte Verkürzung auf.

In Übereinstimmung mit nicht-klinischen Befunden bei gesunden Herzen war in einer klinischen Studie an gesunden Probanden eine anhaltende Exposition gegenüber Mavacamten bei supratherapeutischen Konzentrationen, die zu einer deutlichen Verminderung der systolischen Funktion führten, mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls (< 20 ms) assoziiert. Bei vergleichbaren (oder höheren) Expositionen nach Gabe von Einzeldosen wurden keine akuten QTc-Veränderungen beobachtet. Die Befunde bei gesunden Herzen sind auf eine adaptive Reaktion auf die mechanischen/funktionellen Veränderungen des Herzens (deutliche mechanische Verminderung der LV-Funktion) zurückzuführen, die bei Herzen mit normaler Physiologie und LV-Kontraktilität als Reaktion auf die Myosin-Inhibition auftreten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

EXPLORER-HCM

Die Wirksamkeit von Mavacamten wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, internationalen Parallelgruppenstudie der Phase III untersucht, in die 251 erwachsene Patienten mit HOCM der NYHA-Klasse II und III, LVEF ≥ 55 % und einem LVOT-Spitzengradienten von ≥ 50 mmHg im Ruhezustand oder unter Provokation zum Zeitpunkt der HOCM-Diagnose und einem LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver von ≥ 30 mmHg bei der Voruntersuchung aufgenommen wurden. Die meisten Patienten, und zwar insgesamt 96 % im Mavacamten-Arm (76 % Betablocker, 20 % Calciumantagonisten) und 87 % im Placebo-Arm (74 % Betablocker, 13 % Calciumantagonisten), erhielten eine HCM-Hintergrundtherapie.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um 30 Wochen lang einmal täglich entweder Mavacamten mit einer Anfangsdosis von 5 mg (123 Patienten) oder ein entsprechendes Placebo (128 Patienten) zu erhalten. Die Dosis wurde regelmäßig angepasst, um das Ansprechen der Patienten (Verringerung des LVOT-Gradienten unter Valsalva-Manöver) zu optimieren und eine LVEF ≥ 50 % aufrechtzuerhalten; die Dosisanpassung wurde durch die Mavacamten-Plasmakonzentrationen bestimmt. Innerhalb des Dosisbereichs von 2,5 mg bis 15 mg erhielten insgesamt 60 Patienten 5 mg und 40 Patienten 10 mg. Während der Studie hatten 3 von 7 mit Mavacamten behandelte Patienten vor dem Termin in Woche 30 eine LVEF < 50 % und unterbrachen Ihre Dosisgabe vorübergehend; 2 Patienten nahmen die Behandlung mit derselben Dosis wieder auf, und bei 1 Patienten wurde die Dosis von 10 mg auf 5 mg reduziert.

Die Behandlungszuweisung war nach NYHA-Klasse (II oder III), aktueller Behandlung mit Betablockern (ja oder nein) und Art des zur Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme (pVO_2) verwendeten Geräts (Laufband oder Trainingsrad) bei Baseline stratifiziert. Patienten, die eine duale Hintergrundtherapie mit Betablockern und Calciumantagonisten oder Disopyramid oder Ranolazin erhielten, wurden ausgeschlossen. Patienten mit einer bekannten infiltrativen Erkrankung oder Speicherkrankheit, die eine kardiale Hypertrophie verursachte, welche eine HOCM vortäuschte, wie z. B. Morbus Fabry, Amyloidose oder Noonan-Syndrom mit LV-Hypertrophie, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Merkmale bei Baseline waren zwischen der Mavacamten- und der Placebo-Gruppe ausgeglichen. Das mittlere Alter betrug 59 Jahre, 54 % (Mavacamten) vs. 65 % (Placebo) waren männlich, der mittlere Body-Mass-Index (BMI) betrug 30 kg/m^2, die mittlere Herzfrequenz 63 Schläge pro Minute (bpm), der mittlere Blutdruck 128/76 mmHg, und 90 % waren kaukasischer Abstammung. Bei Baseline wiesen ca. 73 % der randomisierten Patienten NYHA-Klasse II und 27 % NYHA-Klasse III auf. Die mittlere LVEF betrug 74 %, und der mittlere LVOT unter Valsalva-Manöver betrug 73 mmHg. 8 % hatten zuvor eine Septumreduktionstherapie erhalten, 75 % wurden mit Betablockern behandelt, 17 % wurden mit Calciumantagonisten behandelt, 14 % hatten Vorhofflimmern in der Anamnese und 23 % trugen einen implantierbaren Kardioverter-Defibrillator. In der Studie EXPLORER-HCM waren 85 Patienten 65 Jahre alt oder älter; davon erhielten 45 Patienten Mavacamten.

Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war eine Veränderung der Belastungskapazität in Woche 30, gemessen anhand der pVO_2, und eine Veränderung der Symptome, gemessen anhand der funktionalen NYHA-Klassifikation. Sie waren definiert als eine Verbesserung der pVO_2 um ≥ 1,5 ml/kg/min und eine Verbesserung der NYHA-Klasse um mindestens 1 Stufe ODER eine Verbesserung der pVO_2 um ≥ 3,0 ml/kg/min und ohne Verschlechterung der NYHA-Klasse.

In Woche 30 hatte im Vergleich zu Placebo ein größerer Anteil der mit Mavacamten behandelten Patienten die primären und sekundären Endpunkte erreicht (siehe Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 9

Eine Reihe von demografischen Merkmalen, Krankheitsmerkmalen bei Baseline und gleichzeitig angewendeten Arzneimittel bei Baseline wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Ergebnisse untersucht. Die Ergebnisse der primären Analyse fielen in allen ausgewerteten Untergruppen durchgängig zugunsten von Mavacamten aus.

VALOR-HCM

Die Wirksamkeit von Mavacamten wurde in einer doppelblinden, randomisierten, 16-wöchigen placebokontrollierten Phase-III-Studie an 112 Patienten mit symptomatischer HOCM untersucht, die für eine Septumreduktionstherapie (SRT) in Frage kamen. In die Studie wurden Patienten mit schwerer symptomatischer arzneimittelrefraktärer HOCM und NYHA-Klasse III/IV oder -Klasse II mit Belastungssynkope oder Beinahe-Synkope aufgenommen. Patienten mussten einen LVOT-Spitzengradienten von ≥ 50 mmHg im Ruhezustand oder unter Provokation aufweisen und die LVEF musste ≥ 60 % betragen. Die Patienten müssen innerhalb der vergangenen 12 Monate für eine SRT überwiesen oder aktiv in Betracht gezogen worden sein und aktiv einen Termin für den Eingriff in Erwägung gezogen haben.

Tabelle 4: Analyse der kombinierten primären und sekundären Endpunkte der EXPLORER-HCM-Studie

	Mavacamten N = 123	**Placebo N = 128**
Patienten, die in Woche 30 den primären Endpunkt erreichten, n (%)	45 (37 %)	22 (17 %)
Behandlungsunterschied (95 % KI)	19,4 (8,67; 30,13)	
p-Wert	0,0005	
Veränderung des LVOT-Spitzengradienten nach Belastung von Baseline bis Woche 30, mmHg	N = 123	N = 128
Mittelwert (SD)	–47 (40)	–10 (30)
Behandlungsunterschied* (95 % KI)	–35 (–43; –28)	
p-Wert	< 0,0001	
Veränderung der pVO_2 von Baseline bis Woche 30, ml/kg/min	N = 123	N = 128
Mittelwert (SD)	1,4 (3)	–0,05 (3)
Behandlungsunterschied* (95 % KI)	1,4 (0,6; 2)	
p-Wert	< 0,0006	
Patienten mit Verbesserung der NYHA-Klasse um ≥ 1 in Woche 30	N = 123	N = 128
N (%)	80 (65 %)	40 (31 %)
Behandlungsunterschied (95 % KI)	34 (22; 45)	
p-Wert	< 0,0001	
Veränderung des KCCQ-23 CSS von Baseline bis Woche 30†	N = 92	N = 88
Mittelwert (SD)	14 (14)	4 (14)
Behandlungsunterschied* (95 % KI)	9 (5; 13)	
p-Wert	< 0,0001	
Baseline	N = 99	N = 97
Mittelwert (SD)	71 (16)	71 (19)
Veränderung des HCMSQ-Score, SoB-Domäne, von Baseline bis Woche 30‡	N = 85	N = 86
Mittelwert (SD)	–2,8 (2,7)	–0,9 (2,4)
Behandlungsunterschied* (95 % KI)	–1,8 (–2,4; –1,2)	
p-Wert	< 0,0001	
Baseline	N = 108	N = 109
Mittelwert (SD)	4,9 (2,5)	4,5 (3,2)

* Methode der kleinsten Quadrate für den Unterschied

† KCCQ-23 CSS = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score* (Kansas City-Kardiomyopathie-Fragebogen 23, zusammenfassender klinischer Score). Der KCCQ-23 CSS wird vom Gesamtsymptom-Score (*Total Symptoms Score*, TSS) und dem Score für körperliche Einschränkungen (*Physical Limitations*, PL) des KCCQ-23 abgeleitet. Der CSS liegt in einem Bereich von 0 bis 100, wobei höhere Scores einen besseren Gesundheitszustand anzeigen. Ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Mavacamten wurde im KCCQ-23 CSS erstmals in Woche 6 beobachtet und blieb bis Woche 30 konstant.

‡ HCMSQ SoB = *Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath* (Fragebogen zur hypertrophen Kardiomyopathie, Kurzatmigkeit). Der HCMSQ-Score, Domäne SoB, misst die Häufigkeit und den Schweregrad von Kurzatmigkeit. Der HCMSQ-Score, Domäne SoB, liegt in einem Bereich von 0 bis 18, wobei niedrigere Scores weniger Kurzatmigkeit anzeigen. Ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Mavacamten wurde im HCMSQ SoB erstmals in Woche 4 beobachtet und blieb bis Woche 30 erhalten.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um einmal täglich eine Behandlung mit Mavacamten oder Placebo zu erhalten. Die Dosis wurde in regelmäßigen Abständen innerhalb des Dosisbereichs von 2,5 mg bis 15 mg angepasst, um das Ansprechen der Patienten zu optimieren.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Merkmale bei Baseline waren zwischen der Mavacamten- und der Placebo-Gruppe ausgeglichen. Das mittlere Alter betrug 60,3 Jahre, 51 % waren männlich, der mittlere BMI betrug 31 kg/m^2, die mittlere Herzfrequenz 64 Schläge pro Minute (bpm), der mittlere Blutdruck 131/74 mmHg, und 89 % waren kaukasischer Abstammung. Bei Baseline wiesen ca. 7 % der randomisierten Patienten NYHA-Klasse II und 92 % NYHA-Klasse III auf. 46 % erhielten eine Monotherapie mit Betablockern, 15 % eine Monotherapie mit Calciumantagonisten, 33 % eine Kombination aus Betablockern und Calciumantagonisten und 20 % Disopyramid allein oder in Kombination mit einer anderen Behandlung. In der Studie VALOR-HCM waren 45 Patienten 65 Jahre alt oder älter; davon erhielten 24 Patienten Mavacamten.

Mavacamten erwies sich gegenüber Placebo als überlegen in Bezug auf das Erreichen des primären kombinierten Endpunkts in Woche 16 (siehe Tabelle 5). Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus der

- Entscheidung der Patienten, mit der SRT vor oder in Woche 16 fortzufahren, oder
- Patienten, die weiterhin für eine SRT geeignet waren (LVOT-Gradient von ≥ 50 mmHg und NYHA-Klasse III/IV oder -Klasse II mit Belastungssynkope oder Beinahe-Synkope) in Woche 16.

Die Behandlungseffekte von Mavacamten auf die LVOT-Obstruktion, die funktionelle Kapazität, den Gesundheitszustand und die kardialen Biomarker wurden anhand der Veränderung des LVOT-Gradienten nach Belastung ab Baseline bis Woche 16 und des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung bei NYHA-Klasse, KCCQ-23 CSS, NT-proBNP und kardialem Troponin I bewertet. In der VALOR-HCM-Studie zeigten hierarchische Tests der sekundären Wirksamkeitsendpunkte signifikante Verbesserungen in der Mavacamten-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 10

In der Valor HCM Studie zeigte der sekundäre Endpunkt NT-pro BNP unter Mavacamten im Vergleich zu Placebo nach 16 Wochen eine nachhaltige Reduktion gegenüber Baseline, die mit der in der EXPLORER-HCM-Studie in Woche 30 beobachteten Reduktion vergleichbar war (siehe Tabelle 5).
Die explorative Analyse des linksventrikulären Massenindex (LVMI) und des linksatrialen Volumenindex (LAVI) zeigte in den Studien EXPLORER-HCM und VALOR-HCM bei den mit Mavacamten behandelten Patienten eine Reduktion im Vergleich zu Placebo.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Mavacamten wird leicht resorbiert, mit einer medianen t_{max} von 1 Stunde (Spanne: 0,5 bis 3 Stunden) nach der oralen Verabreichung und einer geschätzten oralen Bioverfügbarkeit von ca. 85 % innerhalb des klinischen Dosisbereichs. Der Anstieg der Mavacamten-Exposition ist nach Verabreichung einmal täglicher Dosen von Mavacamten (2 mg bis 48 mg) im Allgemeinen dosisproportional.

Nach einer Einzeldosis von 15 mg Mavacamten liegen C_{max} und AUC_{inf} bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern im Vergleich zu normalen Metabolisierern 47 % bzw. 241 % höher. Die mittlere Halbwertszeit ist bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern im Vergleich zu normalen Metabolisierern verlängert (23 Tage *versus* 6 bis 9 Tage).

Tabelle 5: Analyse der kombinierten primären und sekundären Endpunkte der VALOR-Studie

	Mavacamten N = 56	**Placebo N = 56**
Patienten, die in Woche 16 den primären kombinierten Endpunkt erreichten, n (%)	10 (17,9)	43 (76,8)
Behandlungsunterschied (95 % KI)	58,9 (44,0; 73,9)	
p-Wert	< 0,0001	
Entscheidung des Patienten, mit der SRT fortzufahren	2 (3,6)	2 (3,6)
Für eine SRT gemäß Leitlinien-Kriterien geeignet	8 (14,3)	39 (69,6)
SRT-Status nicht auswertbar (wird als Erreichen des primären Endpunkts gewertet)	0 (0,0)	2 (3,6)
Veränderung des LVOT-Spitzengradienten nach Belastung von Baseline bis Woche 16, mmHg	N = 55	N = 53
Mittelwert (SD)	–39,1 (36,5)	–1,8 (28,8)
Behandlungsunterschied* (95 % KI)	–37,2 (–48,1; –26,2)	
p-Wert	< 0,0001	
Patienten mit Verbesserung der NYHA-Klasse um ≥ 1 in Woche 16	N = 55	N = 53
N (%)	35 (62,5 %)	12 (21,4 %)
Behandlungsunterschied (95 % KI)	41,1 (24,5 %, 57,7 %)	
p-Wert	< 0,0001	
Veränderung des KCCQ-23 CSS von Baseline bis Woche 16†	N = 55	N = 53
Mittelwert (SD)	10,4 (16,1)	1,8 (12,0)
Behandlungsunterschied* (95 % KI)	9,5 (4,9; 14,0)	
p-Wert	< 0,0001	
Baseline	N = 56	N = 56
Mittelwert (SD)	69,5 (16,3)	65,6 (19,9)
Veränderung des NT-proBNP von Baseline bis Woche 16	N = 55	N = 53
ng/l geometrisches Mittelwertverhältnis	0,35	1,13
Geometrisches Mittelwertverhältnis Mavacamten/ Placebo (95 % KI)	0,33 (0,27; 0,42)	
p-Wert	< 0,0001	
Veränderung des kardialen Troponin I von Baseline bis Woche 16	N = 55	N = 53
ng/l geometrisches Mittelwertverhältnis	0,50	1,03
Geometrisches Mittelwertverhältnis Mavacamten/ Placebo (95 % KI)	0,53 (0,41; 0,70)	
p-Wert	< 0,0001	

* Methode der kleinsten Quadrate für den Unterschied.

† KCCQ-23 CSS = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score* (Kansas City-Kardiomyopathie-Fragebogen 23, zusammenfassender klinischer Score). Der KCCQ-23 CSS wird vom Gesamtsymptom-Score (Total Symptoms Score, TSS) und dem Score für körperliche Einschränkungen (Physical Limitations, PL) des KCCQ-23 abgeleitet. Der CSS liegt in einem Bereich von 0 bis 100, wobei höhere Scores einen besseren Gesundheitszustand anzeigen.

Es gibt eine mäßige PK-Variabilität zwischen den Patienten mit einem Variationskoeffizienten für die Exposition von ca. 30–50 % für C_{max} und AUC.

Eine fett- und kalorienreiche Mahlzeit verzögerte die Resorption, was zu einem medianen t_{max} von 4 Stunden (Spanne: 0,5 bis 8 Stunden) im nicht nüchternen Zustand im Vergleich zu 1 Stunde im nüchternen Zustand führte. Die Gabe zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einer Verringerung der AUC_{0-inf} um 12 %; diese Verringerung wird jedoch nicht als klinisch signifikant eingestuft. Mavacamten kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Da die Titration von Mavacamten auf Grundlage des klinischen Ansprechens erfolgt (siehe Abschnitt 4.2), sind die simulierten Steady-State-Expositionen anhand der individualisierten Dosierung nach Phänotyp zusammengefasst (siehe Tabelle 6).

Siehe Tabelle 6

Verteilung

In klinischen Studien war Mavacamten zu 97–98 % an Plasmaproteine gebunden. Das Blut-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis beträgt 0,79. Das apparente Verteilungsvolumen (Vd/F) lag im Bereich von 114 l bis 206 l. Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der Verteilung von Mavacamten am Menschen durchgeführt; die Daten deuten jedoch auf ein hohes Verteilungsvolumen hin.

Aufgrund der Beobachtungen an 10 männlichen Patienten, die bis zu 28 Tage lang behandelt wurden, wurde die Menge von Mavacamten, die in die Samenflüssigkeit verteilt wurde, als gering angesehen.

Biotransformation

Mavacamten wird, basierend auf einer Phänotypisierung nach *In-vitro*-Reaktion, weitgehend metabolisiert, und zwar hauptsächlich über CYP2C19 (74 %), CYP3A4 (18 %) und CYP2C9 (7,6 %). Es wird davon ausgegangen, dass der Metabolismus über alle drei Stoffwechselwege erfolgt. und zwar primär über CYP2C19 bei intermediären, normalen, schnellen und ultraschnellen CYP2C19-Metabolisierern. Im menschlichen Plasma wurden drei Metaboliten nachgewiesen. Die Exposition gegenüber dem am häufigsten vorkommenden Metaboliten MYK-1078 im menschlichen Plasma betrug weniger als 4 % der Exposition gegenüber Mavacamten, und die anderen beiden Metaboliten wiesen Expositionen von weniger als 3 % der Exposition gegenüber Mavacamten auf; dies deutet darauf hin, dass diese Metaboliten minimalen bis keinen Einfluss auf die Gesamtaktivität von Mavacamten haben. Mavacamten wird bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern überwiegend

Tabelle 6: Simulierte durchschnittliche Steady-State-Konzentration nach Dosis und CYP2C19-Phänotyp bei Patienten, bei denen eine Titration auf Wirkung basierend auf Valsalva LVOT und LVEF erfolgte

Dosis	**Mediane Konzentration (ng/ml)**				
	Langsame Metabolisierer	**Intermediäre Metabolisierer**	**Normale Metabolisierer**	**Schnelle Metabolisierer**	**Ultraschnelle Metabolisierer**
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

durch CYP3A4 metabolisiert. Es liegen keine Daten zum Metabolitenprofil bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern vor.

Wirkung von Mavacamten auf andere CYP-Enzyme

Basierend auf präklinischen Daten ist Mavacamten bei einer Dosis von bis zu 5 mg bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern und bei einer Dosis von bis zu 15 mg bei intermediären bis ultraschnellen CYP2C19-Metabolisierern in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19 oder 3A4.

Wirkung von Mavacamten auf Transporter

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Mavacamten bei einer Dosis von bis zu 5 mg bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern und bei einer Dosis von bis zu 15 mg bei intermediären bis ultraschnellen CYP2C19-Metabolisierern bei therapeutischen Konzentrationen kein Inhibitor wichtiger Effluxtransporter (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 oder MATE2-K) oder wichtiger Aufnahmetransporter (organische Anionen-transportierende Polypeptide [OATP], organische Kationentransporter [OCT] oder organische Anionentransporter [OATs]) ist.

Elimination

Mavacamten wird hauptsächlich über den Metabolismus durch Cytochrom-P450-Enzyme aus dem Plasma entfernt. Die terminale Halbwertszeit beträgt bei normalen CYP2C19-Metabolisierern 6 bis 9 Tage und bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern 23 Tage.
Die Halbwertszeit wird für ultraschnelle CYP2C19-Metabolisierer auf 6 Tage, für schnelle CYP2C19-Metabolisierer auf 8 Tage und für intermediäre CYP2C19-Metabolisierer auf 10 Tage geschätzt.

Bei normalen CYP2C19-Metabolisierern findet eine Arzneimittelakkumulation mit einem etwa 2-fachen Akkumulationsverhältnis für C_{max} und einem etwa 7-fachen Akkumulationsverhältnis für AUC statt. Die Akkumulation hängt vom Metabolisierer-Status für CYP2C19 ab, wobei die größte Akkumulation bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern beobachtet wird. Im Steady-State beträgt das Verhältnis von der Spitzen- zur Talplasmakonzentration bei einmal täglicher Dosisgabe ca. 1,5.

Nach einer 25-mg-Einzeldosis von ^{14}C-markiertem Mavacamten wurden bei normalen CYP2C19-Metabolisierern 7 % bzw. 85 % der Gesamtradioaktivität im Stuhl bzw. Urin der normalen CYP2C19-Metabolisierer wiedergefunden. Der unveränderte Wirkstoff machte etwa 1 % bzw. 3 % der verabreichten Dosis im Stuhl bzw. Urin aus.

CYP2C19-Phänotyp

Polymorphes CYP2C19 ist das hauptsächlich am Metabolismus von Mavacamten beteiligte Enzym. Ein Träger von zwei Allelen mit normaler Funktion ist ein normaler CYP2C19-Metabolisierer (z. B. *1/*1). Ein Träger von zwei nicht funktionalen Allelen ist ein langsamer CYP2C19-Metabolisierer (z. B. *2/*2, *2/*3, *3/*3).
Die Inzidenz des CYP2C19-Metabolisierer-Phänotyps „langsam“ liegt in einem Bereich von ca. 2 % bei kaukasischen bis 18 % bei asiatischen Populationen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition gegenüber Mavacamten stieg zwischen 2 mg und 48 mg etwa dosisproportional an, und es wird davon ausgegangen, dass über den therapeutischen Bereich von 2,5 mg bis 5 mg bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern und 2,5 mg bis 15 mg bei intermediären bis ultraschnellen CYP2C19-Metabolisierern ein dosisproportionaler Expositionsanstieg stattfindet.

Besondere Patientengruppen

Unter Anwendung einer populations-pharmakokinetischen Modellierung basierend auf Alter, Geschlecht, Abstammung oder ethnischer Herkunft wurden hinsichtlich der PK von Mavacamten keine klinisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Leberfunktionsstörung

Eine Einzeldosis-PK-Studie wurde bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung sowie bei einer Kontrollgruppe mit normaler Leberfunktion durchgeführt. Die Expositionen gegenüber Mavacamten (AUC) stiegen bei Patienten mit leichter bzw. mittelschwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um das 3,2- bzw. 1,8-Fache an. Die Leberfunktion hatte keine Auswirkungen auf C_{max}, was im Einklang damit steht, dass keine Veränderung der Resorptionsrate und/oder des Verteilungsvolumens zu beobachten war. Die mit dem Urin ausgeschiedene Menge an Mavacamten lag bei allen 3 Studiengruppen bei 3 %. Es wurde keine spezielle PK-Studie bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung

Ca. 3 % der Mavacamten-Dosis werden als Ausgangsstoff im Urin ausgeschieden. Eine populations-pharmakokinetische Analyse, die eGFR-Werte von mindestens 29,5 ml/min/1,73 m^2 umfasste, zeigte keine Korrelation zwischen Nierenfunktion und Exposition. Es wurde keine spezielle PK-Studie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die toxikologischen Befunde standen im Allgemeinen im Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung der Herzfunktion, die mit überhöhten primären pharmakologischen Effekten bei gesunden Tieren im Einklang standen. Diese Wirkungen traten bei klinisch relevanten Expositionen auf.

Reproduktionstoxizität und Fertilität

In Studien zur Reproduktionstoxizität gab es bei keiner der getesteten Dosen Hinweise auf Auswirkungen von Mavacamten auf das Paarungsverhalten und die Fertilität bei männlichen oder weiblichen Ratten oder auf die Lebensfähigkeit und die Fertilität von Nachkommen von Muttertieren. Die Plasmaexpositionen (AUC) von Mavacamten waren jedoch bei den höchsten getesteten Dosen geringer als beim Menschen bei der für den Menschen empfohlenen maximalen Dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD).

Embryofetale und postnatale Entwicklung

Mavacamten hatte bei Ratten und Kaninchen schädliche Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung. Als Mavacamten während des Zeitraums der Organogenese trächtigen Ratten oral verabreicht wurde, wurden bei klinisch relevanten Expositionen ein vermindertes Körpergewicht der Feten, eine erhöhte Anzahl von Postimplantationsverlusten und fetale Missbildungen (viszeral und skelettal) beobachtet. Viszerale Missbildungen betrafen Missbildungen des Herzens bei Feten, einschließlich eines totalen *Situs inversus*, während sich skelettale Missbildungen hauptsächlich als erhöhte Inzidenzen von Fusionen der Sternebrae manifestierten.

Als Mavacamten während des Zeitraums der Organogenese trächtigen Kaninchen oral verabreicht wurde, wurden viszerale und skelettale Missbildungen festgestellt; diese umfassten Missbildungen der großen Gefäße (Dilatation des Lungenstamms und/oder Aortenbogens), Gaumenspalte und höhere Inzidenzen von Fusionen der Sternebrae. Die Plasmaexpositionen (AUC) der Muttertiere bei der No-Effect-Dosis für die embryofetale Entwicklung waren bei beiden Tierarten geringer als beim Menschen bei der MRHD.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung führte die Verabreichung von Mavacamten an trächtige Ratten vom 6. Trächtigkeitstag bis zum 20. Tag der Laktation bzw. nach der Geburt bei Muttertieren oder Nachkommen, die von vor der Geburt (*in utero*) bis zur Laktation täglich exponiert waren, nicht zu Nebenwirkungen. Die Exposition der Muttertiere war geringer als die MRHD. Es stehen keine Informationen zur Verfügung, ob Mavacamten beim Tier in die Milch übergeht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Siliciumdioxid-Hydrat
Mannitol (Ph. Eur.)(E 421)
Hypromellose (E 464)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle

Alle Stärken

Gelatine
Titandioxid (E 171)

CAMZYOS 2,5 mg Hartkapseln

Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

CAMZYOS 5 mg Hartkapseln

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

CAMZYOS 10 mg Hartkapseln

Eisen(III)-oxid (E 172)

CAMZYOS® Hartkapseln

Bristol Myers Squibb®

CAMZYOS 15 mg Hartkapseln

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Drucktinte

Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Schellack (E 904)
Propylenglycol (E 1520)
Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E 527)
Kaliumhydroxid (E 525)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Polyvinylchlorid (PVC)/Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/Aluminiumfolie mit 14 Hartkapseln.

Packungsgröße: 14, 28 oder 98 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/23/1716/001–012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an:
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München

Medizinische Information:
Telefon: 0800 0752002
e-Mail: medwiss.info@bms.com
www.bmsmedinfo.de

13. SCHULUNGSMATERIAL

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Scannen des QR-Codes mit einem Smartphone verfügbar:

Die gleichen Informationen finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse: www.bms.com/de/our-medicines.html#camzyos

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt