

Léčba mavakamtenem - praktické aspekty

Jan Krejčí



CAMZYOS: co musíme vědět, než léčbu zahájíme?

- **Přípravek CAMZYOS** je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (**LVOTG nad 50mmHg, NYHA třída II-III**) u dospělých pacientů.
- Před zahájením léčby musí být provedena echokardiografie, **léčbu nelze zahájit, pokud je LVEF < 55 %**.
- Aby mohla být stanovena přiměřená dávka mavakamtenu, má se u pacienta provést genotypizace na **určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19)**.
- Pokud **k zahájení léčby dojde před určením fenotypu CYP2C19**, mají pacienti dodržovat pokyny pro dávkování **pro pomalé metabolizátory**, dokud nebude určen fenotyp CYP2C19.

CAMZYOS: co musíme vědět, než léčbu zahájíme?

Rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg (2,5 mg, 5 mg, 10 mg nebo 15 mg).

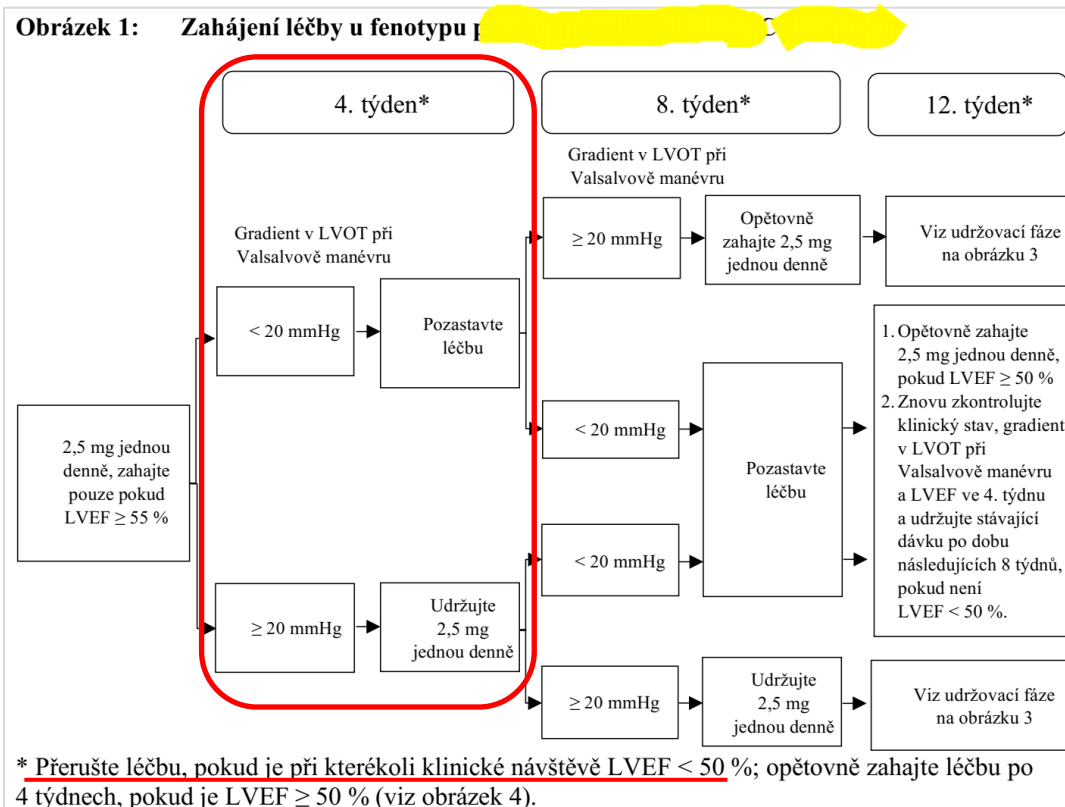
Fenotyp pomalého metabolizátora CYP2C19

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

Fenotyp středně rychlého, normálního, rychlého a ultrarychlého metabolizátora CYP2C19

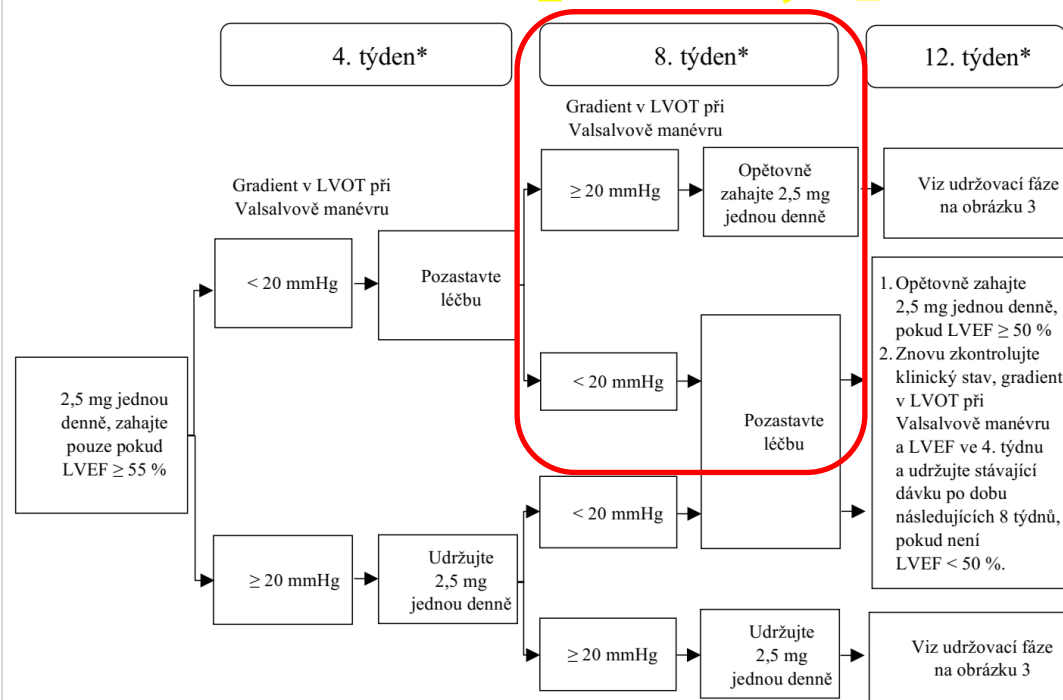
Doporučená **počáteční dávka je 5 mg perorálně jednou denně, maximální dávka je 15 mg jednou denně**. Pacient má být hodnocen z hlediska časné klinické odpovědi podle gradientu v LVOT při Valsalvově manévru za 4 a 8 týdnů po zahájení léčby.

CAMZYOS: co musíme sledovat, když léčbu zahájíme?



CAMZYOS: co musíme sledovat, když léčbu zahájíme?

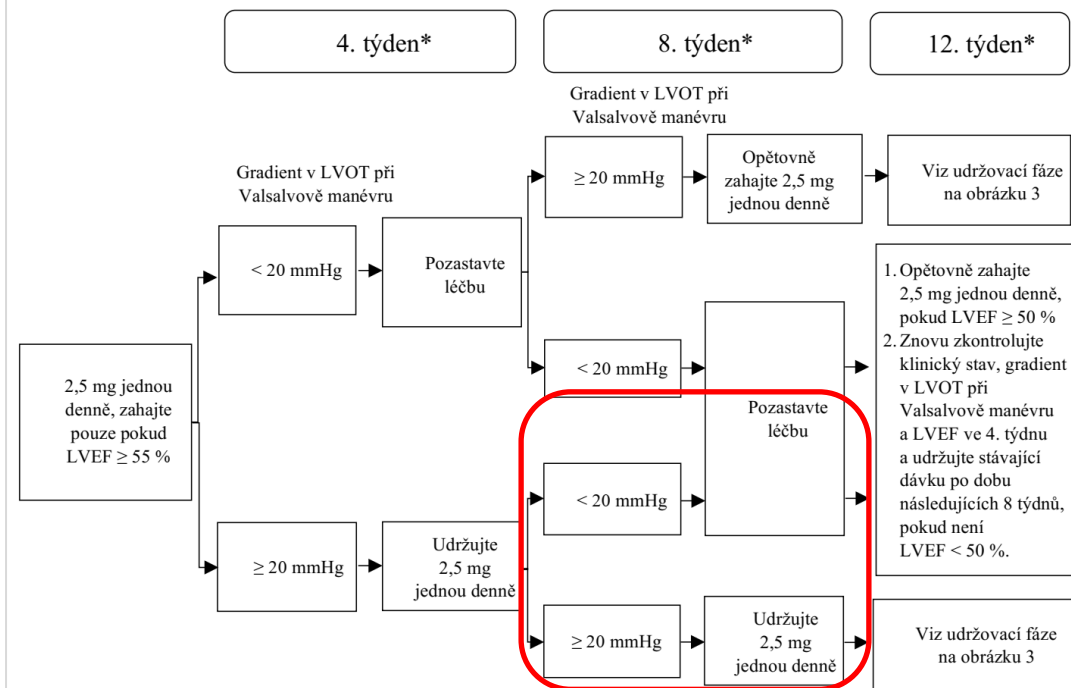
Obrázek 1: Zahájení léčby u fenotypu [redacted]



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

CAMZYOS: co musíme sledovat, když léčbu zahájíme?

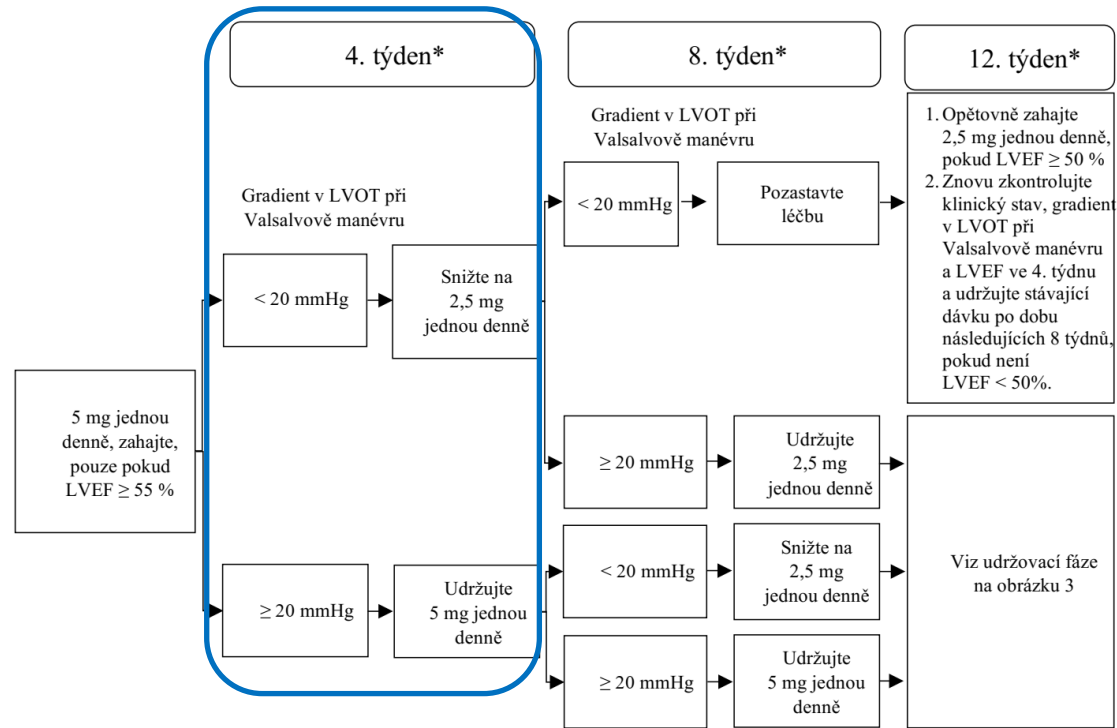
Obrázek 1: Zahájení léčby u fenotypu [redacted]



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

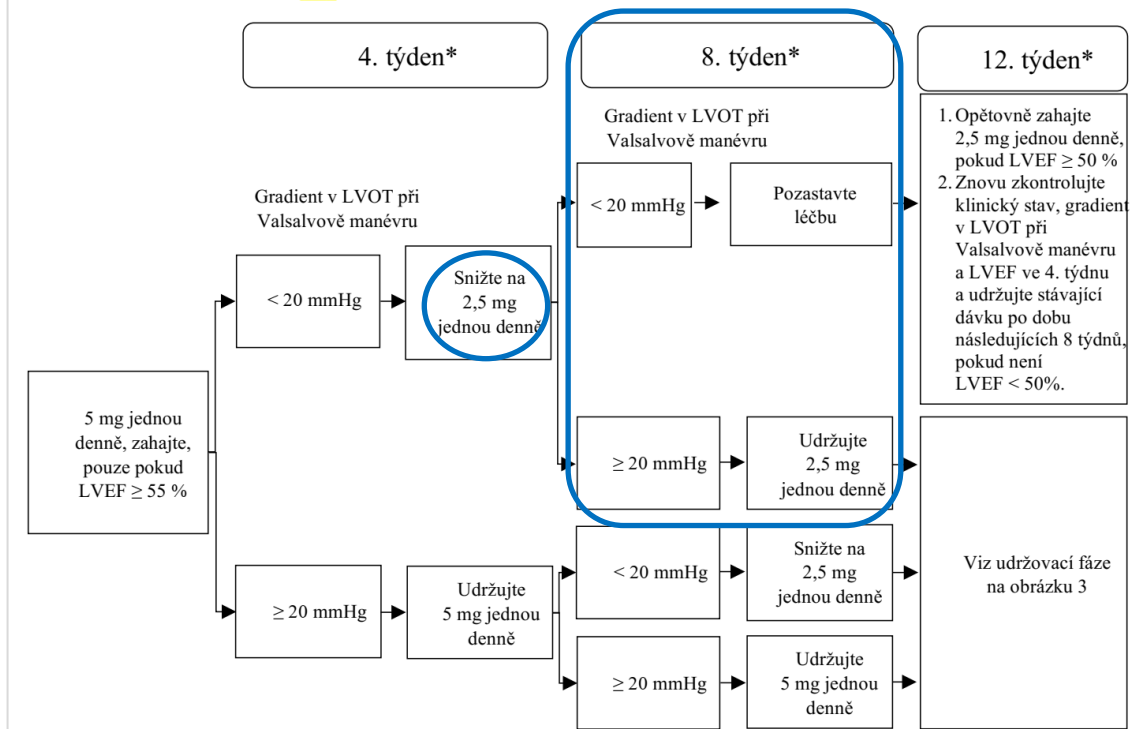
CAMZYOS: co musíme sledovat, když léčbu zahájíme?

Obrázek 2: Zahájení léčby u fenotypu



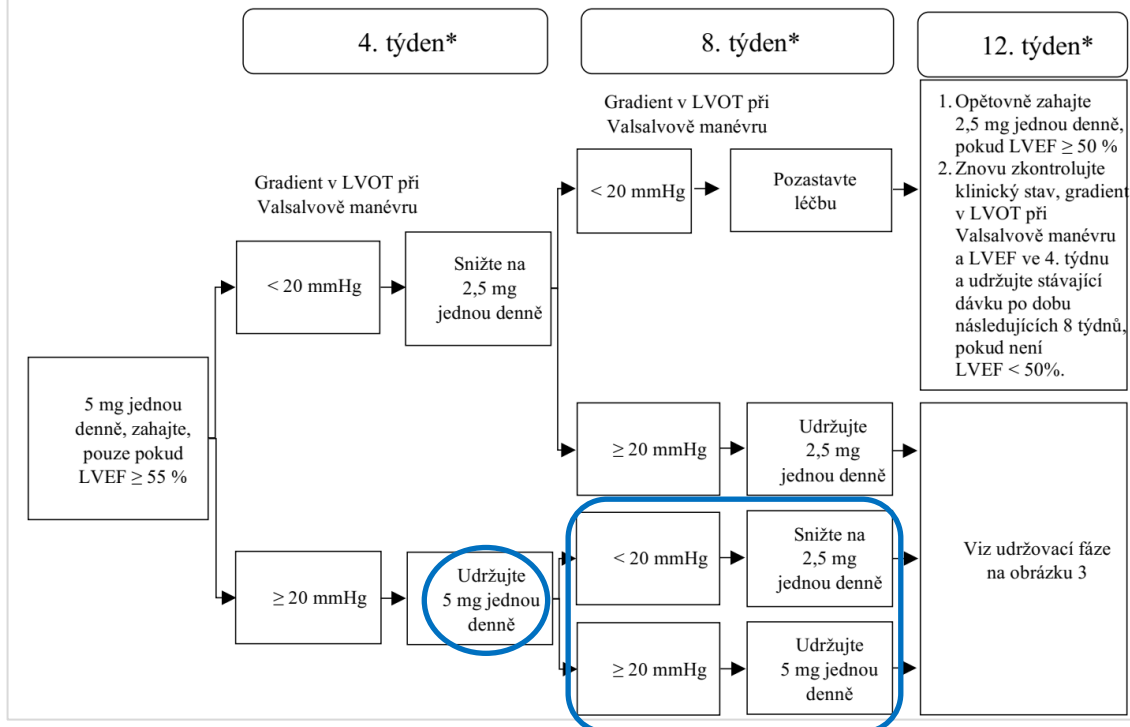
CAMZYOS: co musíme sledovat, když léčbu zahájíme?

Obrázek 2: Zahájení léčby u fenotypu



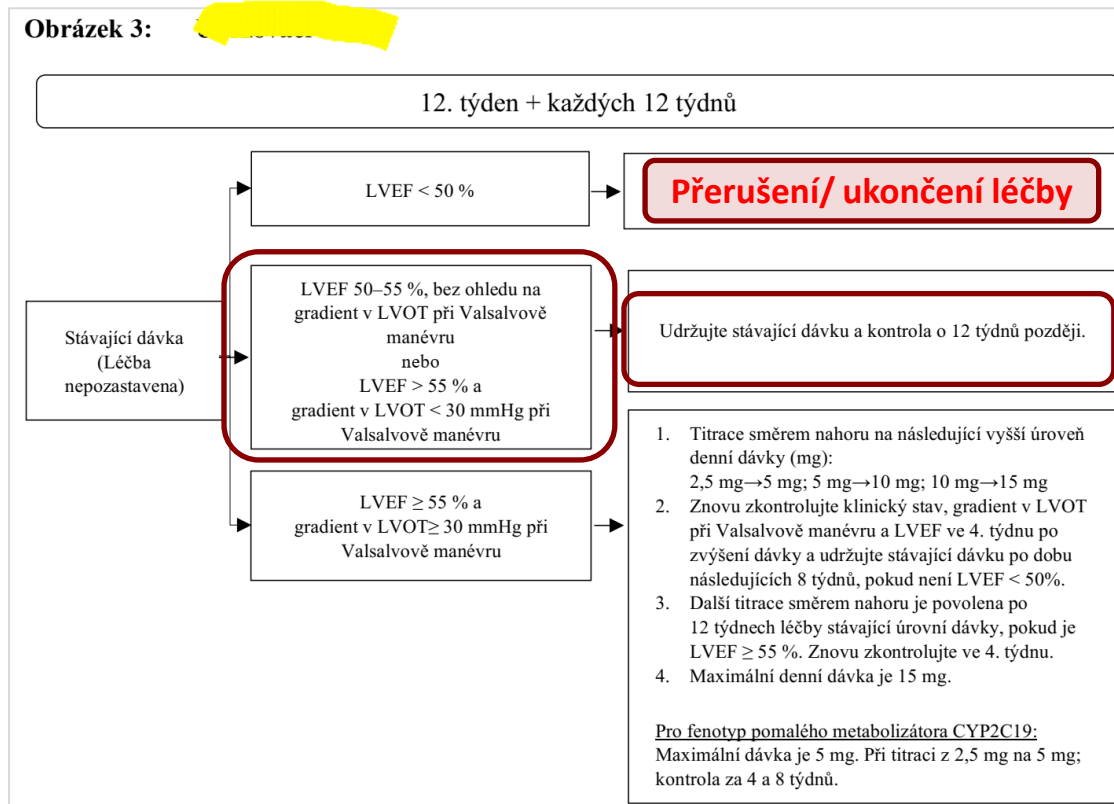
CAMZYOS: co musíme sledovat, když léčbu zahájíme?

Obrázek 2: Zahájení léčby u fenotypu



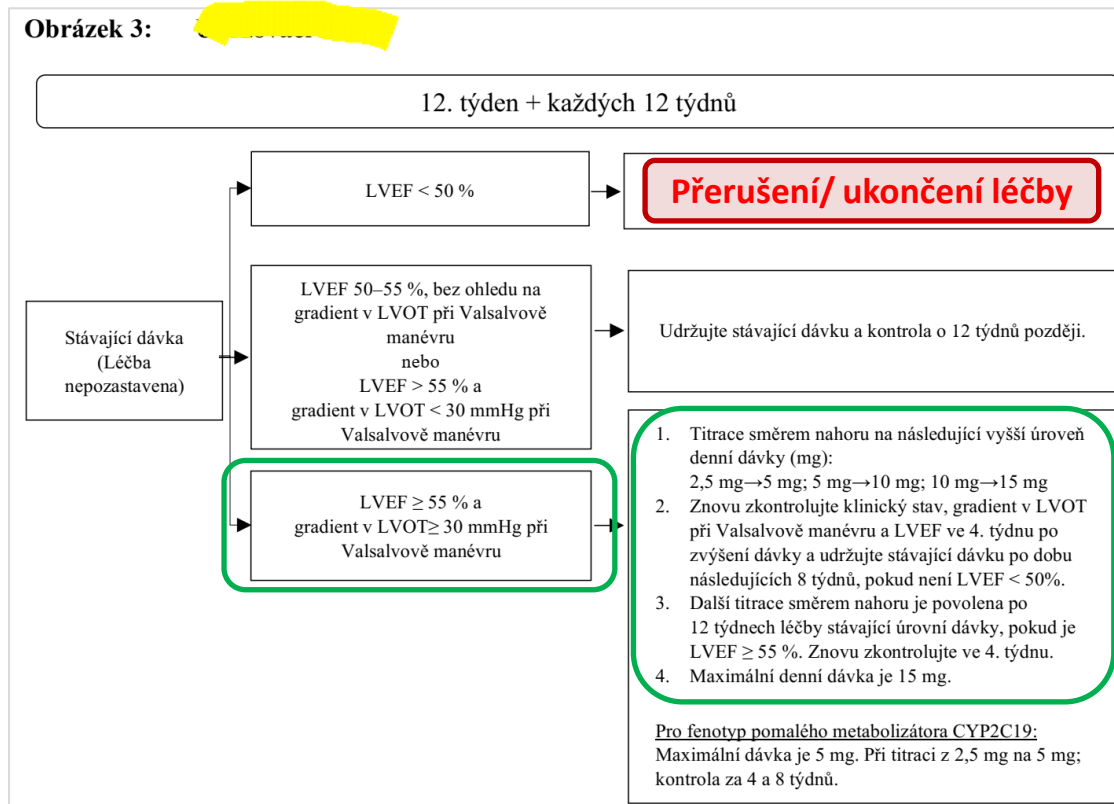
CAMZYOS: co musíme sledovat, když léčbu zahájíme?

Obrázek 3:



CAMZYOS: co musíme sledovat, když léčbu zahájíme?

Obrázek 3:



Na co ještě musíme dávat pozor, když máme nemocného na léčbě?

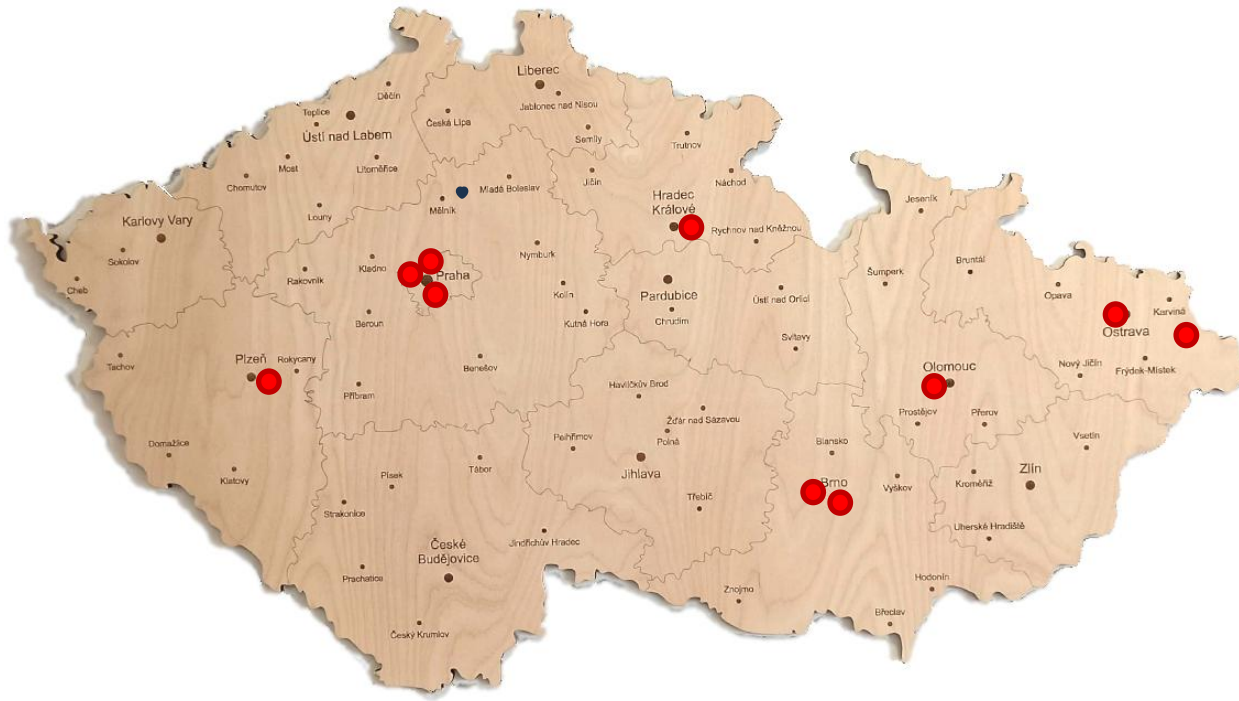
U pacientů s interkurentním onemocněním, jako je závažná infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), které může zhoršit systolickou funkci, se doporučuje provést vyšetření LVEF a zvýšení dávky se nedoporučuje až do vyléčení interkurentního onemocnění (viz

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

4.3 Kontraindikace

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

Mapa plánovaných center pro léčbu HoCM



Stručný souhrn sledování nemocných po nasazení mavacamtenu

DÁVKOVACÍ SCHÉMA

CAMZYOS™
(mavacamten) capsules

	Kritéria	Akce	Dávkování
0. týden	LVEF \geq 55%	Zahájení léčby	2,5 nebo 5 (dle fenotypu)
4. týden	Gradient v LVOT < 20 mmHg	Úprava dávky	Přerušení nebo snížení dávky (dle fenotypu)
	Gradient v LVOT \geq 20 mmHg	Pokračování na stejné dávce	Zahajovací dávka
8. týden	Gradient v LVOT < 20 mmHg	Prerušení léčby	0
	Gradient v LVOT \geq 20 mmHg	Úprava dávky	Znovuzahájení, pokračování (na základě rozhodnutí ve 4.týdnu)
12. týden (a každý 12. týden)	LVEF < 50 %	Přerušení léčby	-
	LVEF \geq 55 % a gradient v LVOT \geq 30 mmHg	Titrace	Zvýšení dávky o jednu úroveň: 2,5+5, 5+10, 10+15 (max. 5 mg pro pomalého metabolizátora)
	LVEF 50–55 % nebo LVEF > 55 % a gradient v LVOT < 30 mmHg	Pokračování na stejné dávce	aktuální dávka
Každá návštěva	LVEF < 50 %	Přerušení léčby	0
Vždy po přerušení	LVEF \geq 50 %	Znovuzahájení léčby	Nižší dávka o jednu úroveň než byla léčba přerušena, (dávka 2,5 mg pokud byla tato dávka i před přerušením).

- Po znovuzahájení léčby, snížení nebo zvýšení dávky, zkontrolujte klinický stav pacienta ve 4. týdnu (gradient v LVOT při Valsalvové manévru a LVEF ve 4. týdnu) udržujte stávající dávku po dobu následujících 8 týdnů, pokud není LVEF pod 50 %.
- Maximální denní dávka je 15 mg (5 mg pro pomalé metabolizátory fenotypu CYP2C19).
- U pacientů, u nichž se po 4–6 měsících užívání maximální tolerované dávky neprojeví žádná odpověď (např. žádná zlepšení symptomů, kvality života, tělesné výkonnosti, gradientu v LVOT), je třeba zvážit ukončení léčby.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU: Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Název léčivého přípravku: Camzyos 2,5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 10 mg tvrdé tobolky, Camzyos 15 mg tvrdé tobolky. Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje mavakamten 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg nebo 15 mg. Indikace: Camzyos je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (NYHA, třída II-III) u dospělých pacientů. Dávkování a způsob podání: Před zahájením léčby je třeba pomocí echokardiografie vyšetřit ejekční frakci levé komory (LVEF). Léčbu nelze zahájit, pokud je LVEF < 55 %. Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test. Přiměřená dávka se stanovuje na základě genotypizace na určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19). Pacienti s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 mají zvýšené expozice mavakamtenem (až 3násobně), což může vést ke zvýšenému riziku systolické dysfunkce v porovnání s normálními metabolizátory. Pokud k zahájení léčby dojde před určením fenotypu CYP2C19, mají pacienti dodržovat pokyny pro dávkování pro pomalé metabolizátory, dokud nebude určen fenotyp CYP2C19. Rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg. Bioekvivalence mezi jednotlivými silami nebyla potvrzena v bioekvivalenční studii u lidí; proto je zakázáno použít víc tobolek pro dosažení předepsané dávky a má se použít jedna tobolka s náležitou silou dávky. Podrobné informace o dávkování viz SPC. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 a s neurčeným fenotypem CYP2C19. Souběžná léčba kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Mavakamten snižuje LVEF a může způsobit srdeční selhání v důsledku systolické dysfunkce definované jako symptomatická LVEF < 50 %. U pacientů se závažným interkurentním onemocněním, jako je infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), nebo těch, kteří podstupují velkou operaci srdce, může být vyšší riziko systolické dysfunkce a progresu do srdečního selhání. Před zahájením léčby je třeba změřit LVEF a poté ji pečlivě sledovat. Přerušeni léčby může být nezbytné k zajištění, že LVEF zůstane $\geq 50\%$. Zahájení léčby nebo zvýšení dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce. Podrobné informace viz SPC. Interakce s jinými léčivými přípravky: Jeli u pacienta užívajícího mavakamten zahájena léčba novým negativně inotropním léčivem, nebo je zvýšena dávka negativně inotropního léčiva, je třeba zajistit pečlivý lékařský dohled s monitorováním LVEF, dokud není dosaženo stabilního dávkování a klinické odpovědi. U středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 je mavakamten primárně metabolizován cytochromem CYP2C19 a v menší míře cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je metabolizován především cytochromem CYP3A4. Inhibitory/induktory CYP2C19 a inhibitory/induktory CYP3A4 tak mohou ovlivnit clearance mavakamtenem a zvýšit/snížit jeho plazmatickou koncentraci v závislosti na fenotypu CYP2C19. Podrobné informace viz SPC. Fertilita, těhotenství a kojení: Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test a musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukočení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Nežádoucí účinky: Nejčastější nežádoucí účinky jsou závratě, dušnost, systolická dysfunkce a synkopa. Pro další informace viz SPC. Velikost balení: 14, 28 nebo 98 tvrdých tobolek. Držitel rozhodnutí o registraci: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. Registrační čísla: EU/1/23/1716/001-008. Poslední revize textu: 08/2023 Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz