



Guidelines ESC 2023 – kam jsme se posunuli?

Tomáš Honek

3500-CZ-2400079

Sponzorováno společností Bristol-Myers Squibb



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) **44**, 3503–3626

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>

ESC GUIDELINES

2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies

Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC)

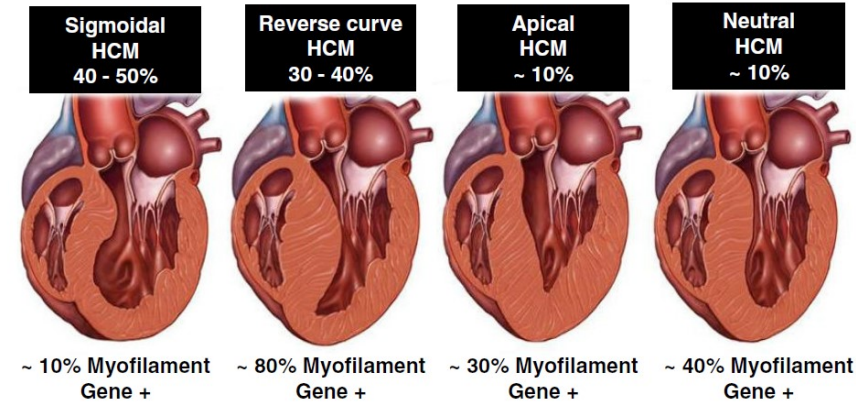
Authors/Task Force Members: Elena Arbelo *[†], (Chairperson) (Spain), Alexandros Protonotarios [‡], (Task Force Co-ordinator) (United Kingdom), Juan R. Gimeno [‡], (Task Force Co-ordinator) (Spain), Eloisa Arbustini  (Italy), Roberto Barriales-Villa  (Spain), Cristina Basso  (Italy), Connie R. Bezzina  (Netherlands), Elena Biagini  (Italy), Nico A. Blom¹ (Netherlands), Rudolf A. de Boer  (Netherlands), Tim De Winter (Belgium), Perry M. Elliott  (United Kingdom), Marcus Flather  (United Kingdom), Pablo Garcia-Pavia  (Spain), Kristina H. Haugaa  (Sweden), Jodie Ingles  (Australia), Ruxandra Oana Jurcut  (Romania), Sabine Klaassen  (Germany), Giuseppe Limongelli  (Italy), Bart Loeys ² (Belgium), Jens Mogensen  (Denmark), Iacopo Olivetto  (Italy), Antonis Pantazis  (United Kingdom), Sanjay Sharma  (United Kingdom), J. Peter Van Tintelen  (Netherlands), James S. Ware  (United Kingdom), Juan Pablo Kaski *[†], (Chairperson) (United Kingdom), and ESC Scientific Document Group

Diagnostická kritéria

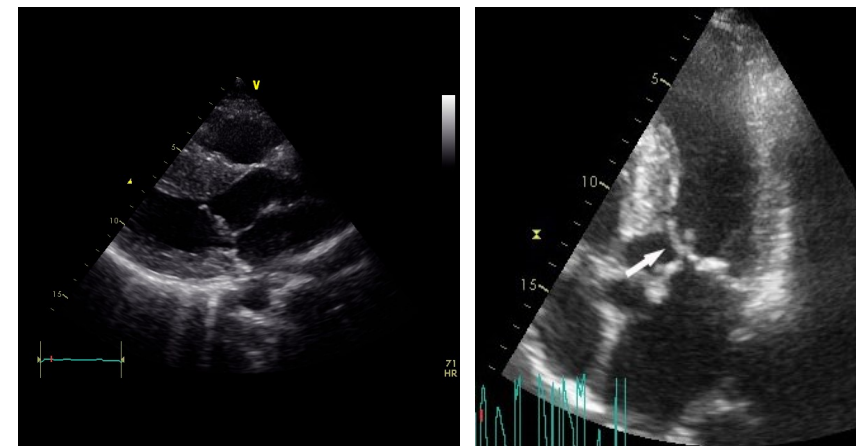
Adults: in an adult, HCM is defined by an LV wall thickness ≥ 15 mm in any myocardial segment that is not explained solely by loading conditions. Lesser degrees of wall thickening (13–14 mm) require evaluation for other features including family history, genetic findings, and ECG abnormalities.

Children: the diagnosis of HCM requires an LV wall thickness more than 2 standard deviations greater than the predicted mean (z-score >2).⁵⁷⁸

Relatives: the clinical diagnosis of HCM in adult first-degree relatives of patients with unequivocal disease is based on the presence of LV wall thickness ≥ 13 mm. In child first-degree relatives with LV wall thickness scores of <2 , the presence of associated morphological or ECG abnormalities should raise the suspicion but are not on their own diagnostic for HCM.



J Am Coll Cardiol 2009;54:201-211

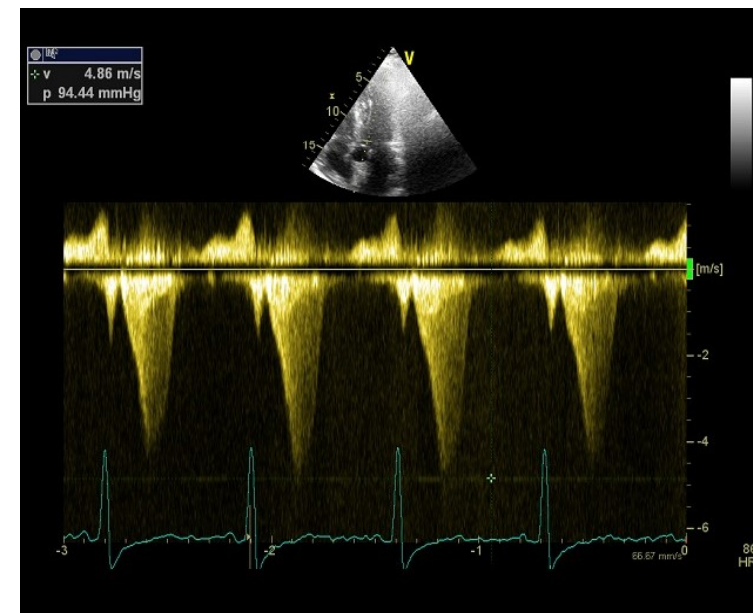


Archiv I. IKAK, FN USA

Rozdělení HKMP

Dle přítomnosti a závažnosti LVOTG

- neobstrukční typ – LVOTG < 30mmHg v klidu či po zátěži (30 % pacientů)
- obstrukční typ – LVOTG \geq 30mmHg
 - klidová obstrukce
 - latentní (zátěží indukovaná) obstrukce



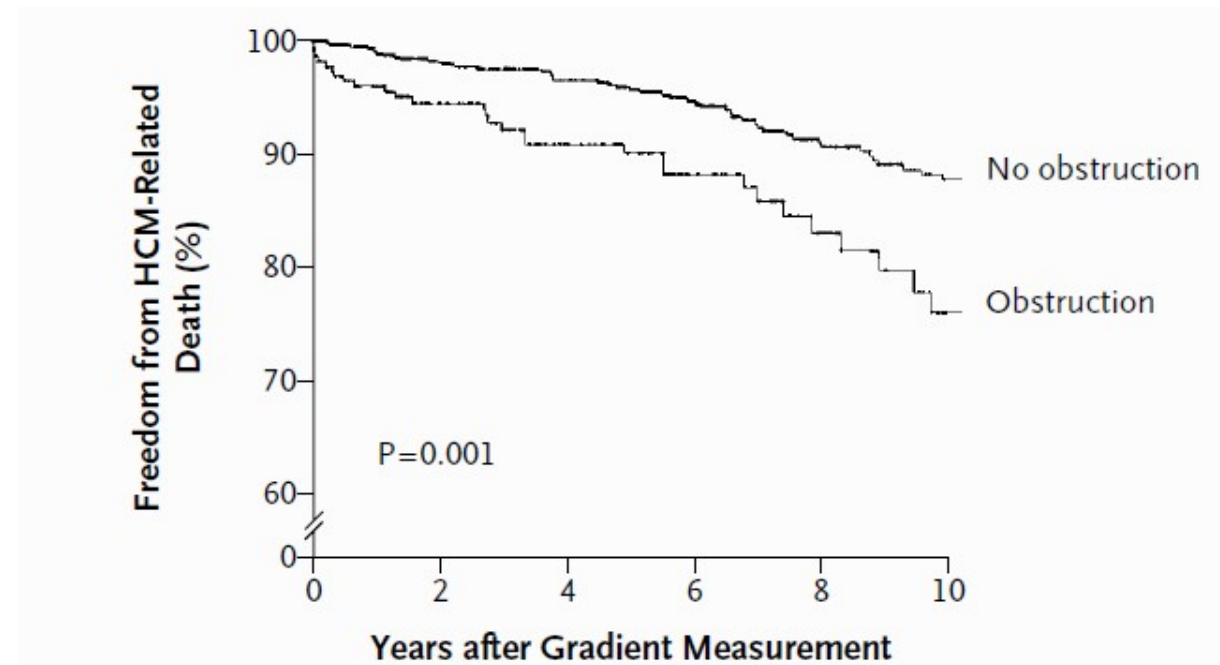
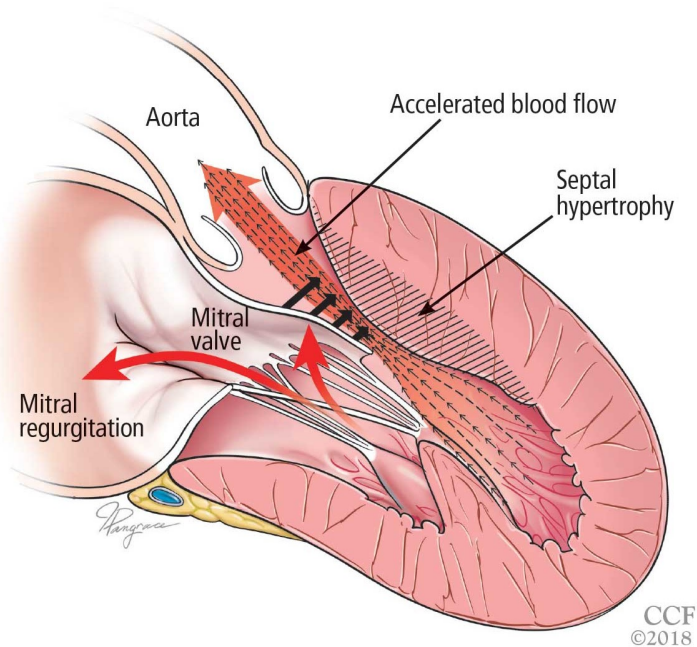
Archiv I. IKAK, FNUSA

Nitrokomorová obstrukce

Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy

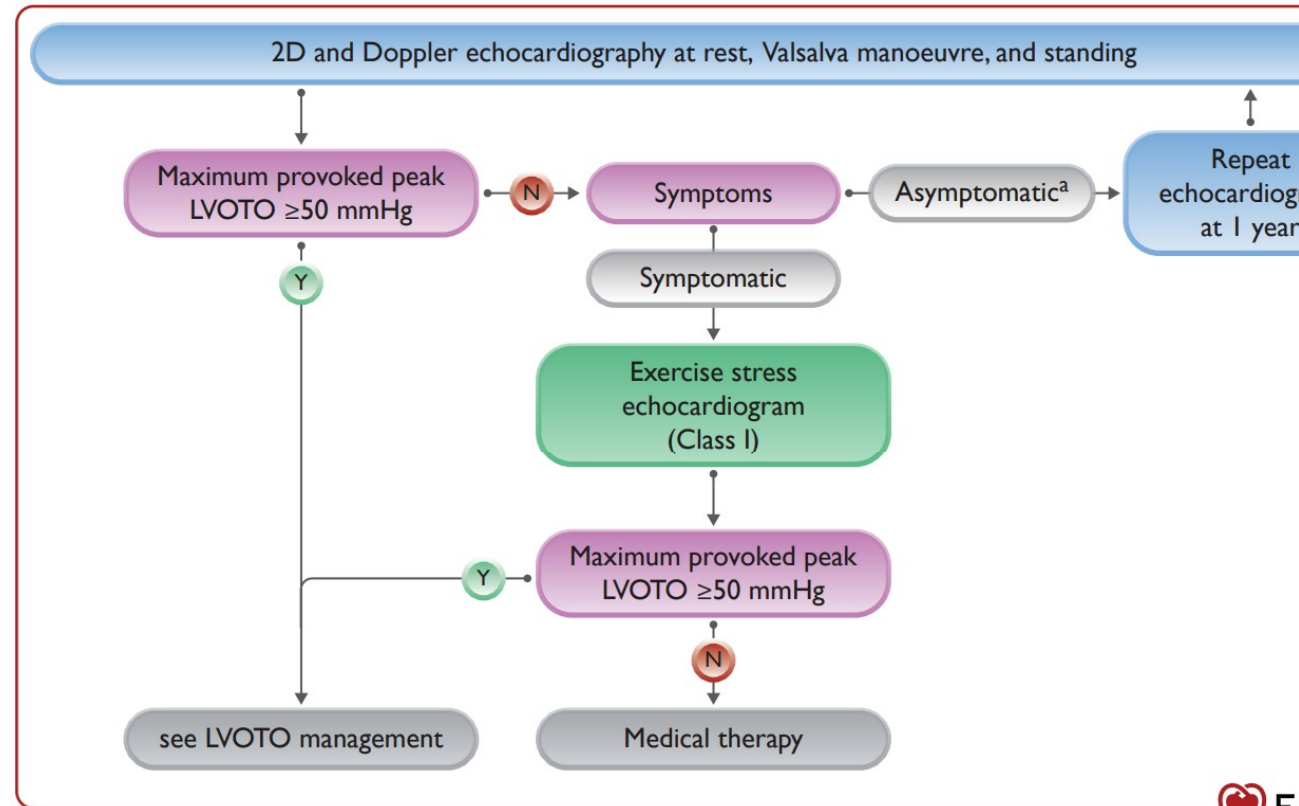
Martin S. Maron, M.D., Iacopo Olivetto, M.D., Sandro Betocchi, M.D., Susan A. Casey, R.N., John R. Lesser, M.D., Maria A. Losi, M.D., Franco Cecchi, M.D., and Barry J. Maron, M.D.

| Variable | Death from Any Cause | | HCM-Related Death | | HCM-Related Progression to NYHA Class III or IV or Death from Heart Failure or Stroke† | | Sudden Death from HCM‡ | |
|--|------------------------|---------|------------------------|---------|--|---------|------------------------|---------|
| | Relative Risk (95% CI) | P Value | Relative Risk (95% CI) | P Value | Relative Risk (95% CI) | P Value | Relative Risk (95% CI) | P Value |
| Left ventricular outflow obstruction (≥30 mm Hg) | 1.6 (1.1–2.2) | 0.02 | 1.6 (1.1–2.4) | 0.02 | 2.7 (2.0–3.5) | <0.001 | 1.9 (1.1–3.5) | 0.014 |



Algoritmus zhodnocení LVOTG

| | | |
|---|------------|----------|
| <p>Patients with HCM, at initial evaluation, thoracic 2D and Doppler echocardiography are recommended, at rest and during Valsalva manoeuvre in the sitting and semi-supine positions—when on standing if no gradient is provoked—to LVOTO.^{84,86,365,525,584,587,589–594}</p> | I | B |
| <p>Asymptomatic patients with HCM and a resting or provoked^c peak instantaneous LV outflow tract gradient <50 mmHg, 2D and Doppler echocardiography during exercise in the standing, sitting (when possible), or semi-supine position are recommended to detect provokable LVOTO and exercise-induced mitral regurgitation.^{588,595–598}</p> | I | B |
| <p>Transoesophageal echocardiography should be considered in patients with HCM and LVOTO if the mechanism of obstruction is unclear or when evaluating the mitral valve apparatus before a septal resection procedure, or when severe mitral regurgitation caused by intrinsic valve abnormalities is suspected.^{599–602}</p> | IIa | C |



provocation with Valsalva, standing, or oral nitrate.

Zobrazovací metody u HCM

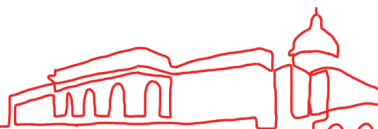
| Item to assess | Primary imaging modality | Comments |
|---|--------------------------|--|
| LV wall thickness | ECHO/CMR | <ul style="list-style-type: none"> All LV segments from base to apex examined in end-diastole, preferably in the 2D short-axis view, ensuring that the wall thickness is recorded at mitral, mid-LV, and apical levels. CMR is superior in the detection of LV apical and anterolateral hypertrophy, aneurysms,⁵⁸⁰ and thrombi,⁵⁸¹ and is more sensitive in the detection of subtle markers of disease in patients with sarcomeric protein gene variants (e.g. myocardial crypts, papillary muscle abnormalities).^{159,582,583} |
| Systolic function (global and regional) | ECHO/CMR | <ul style="list-style-type: none"> Ejection fraction is a suboptimal measure of LV systolic performance when hypertrophy is present. Doppler myocardial velocities and deformation parameters (strain and strain rate) are typically reduced at the site of hypertrophy despite a normal EF and may be abnormal before the development of increased wall thickness in genetically affected patients. |
| Diastolic function | ECHO | <ul style="list-style-type: none"> Routine examination should include mitral inflow assessment, tissue Doppler imaging, pulmonary vein flow velocities, pulmonary artery systolic pressure, and LA size/volume. |
| Mitral valve | ECHO | <ul style="list-style-type: none"> Assess presence and degree of SAM and mitral regurgitation. The presence of a central- or anteriorly directed jet of mitral regurgitation should raise suspicion of an intrinsic/primary mitral valve abnormality and prompt further assessment. |
| LVOT | ECHO | <ul style="list-style-type: none"> See Figure 12. |
| LA dimensions | ECHO/CMR | <ul style="list-style-type: none"> Provides important prognostic information.^{365,525,584} Most common mechanisms of LA enlargement are SAM-related mitral regurgitation and elevated LV filling pressures. |
| Myocardial fibrosis/LGE | CMR | <ul style="list-style-type: none"> The distribution and severity of interstitial expansion can suggest specific diagnoses. Anderson–Fabry disease is characterized by a reduction in non-contrast T1 signal and the presence of posterolateral LGE.^{134,155} In cardiac amyloidosis, there is often global, subendocardial or segmental LGE and a highly specific pattern of myocardial and blood-pool gadolinium kinetics caused by similar myocardial and blood T1 signals.^{585,586} |

Echokardiografie – specifická etiologie

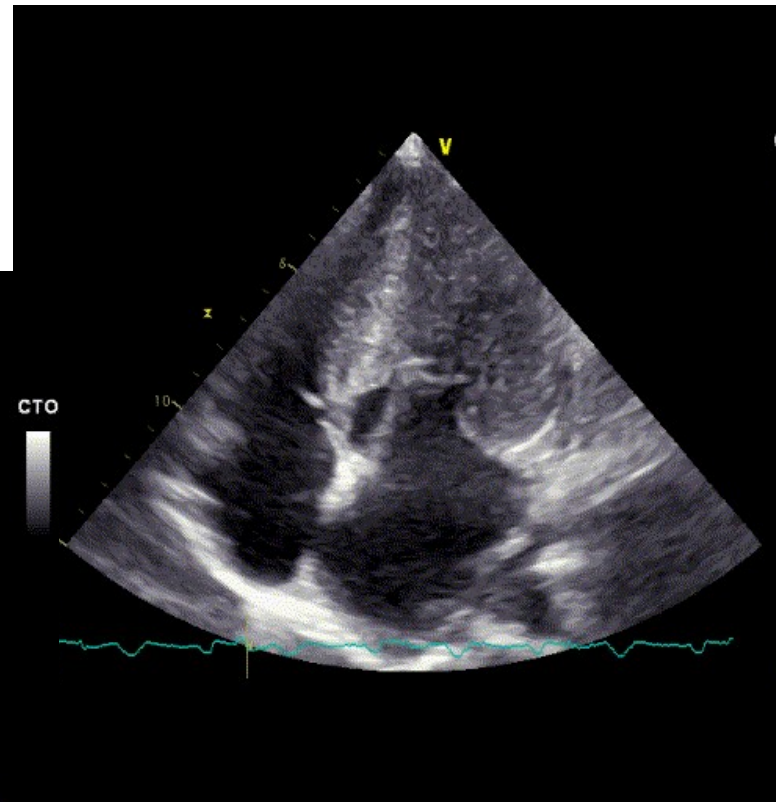
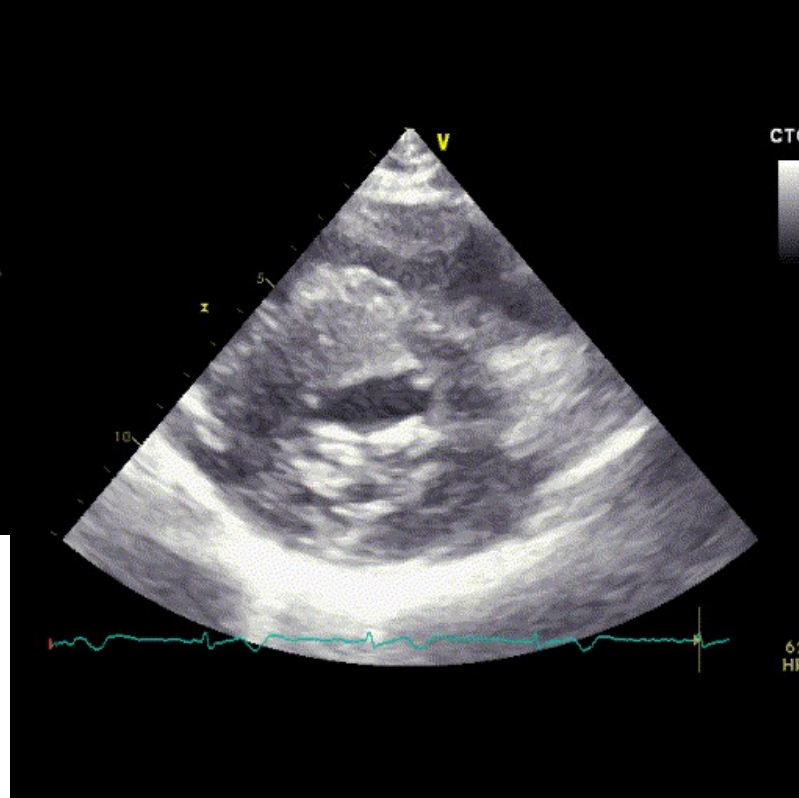
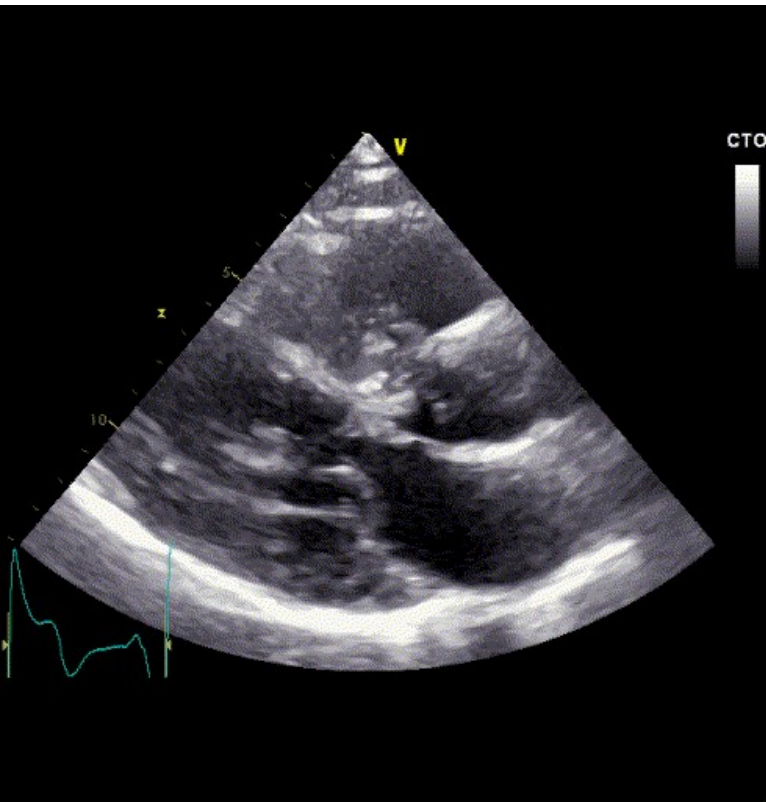


I. interní
kardioang
klinika

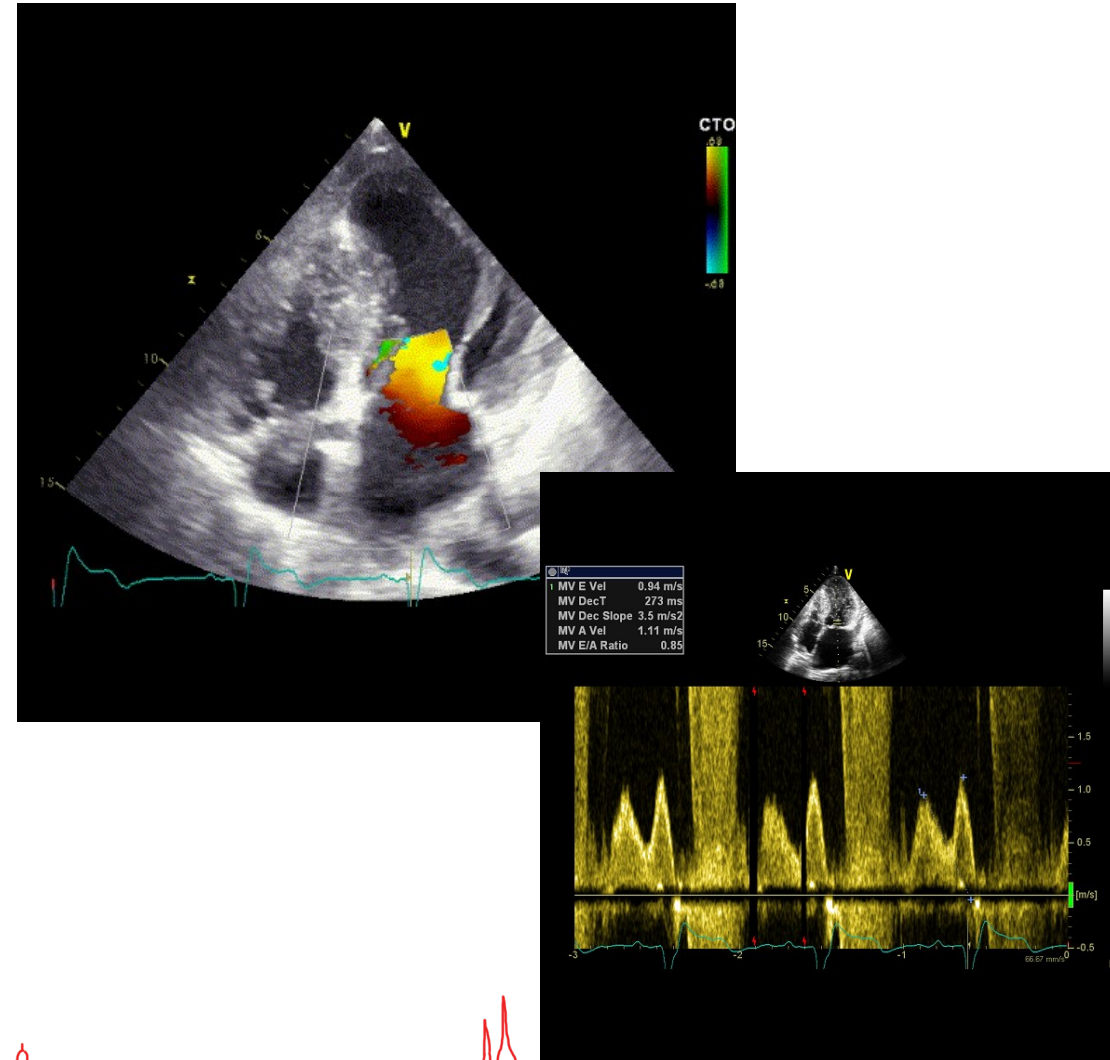
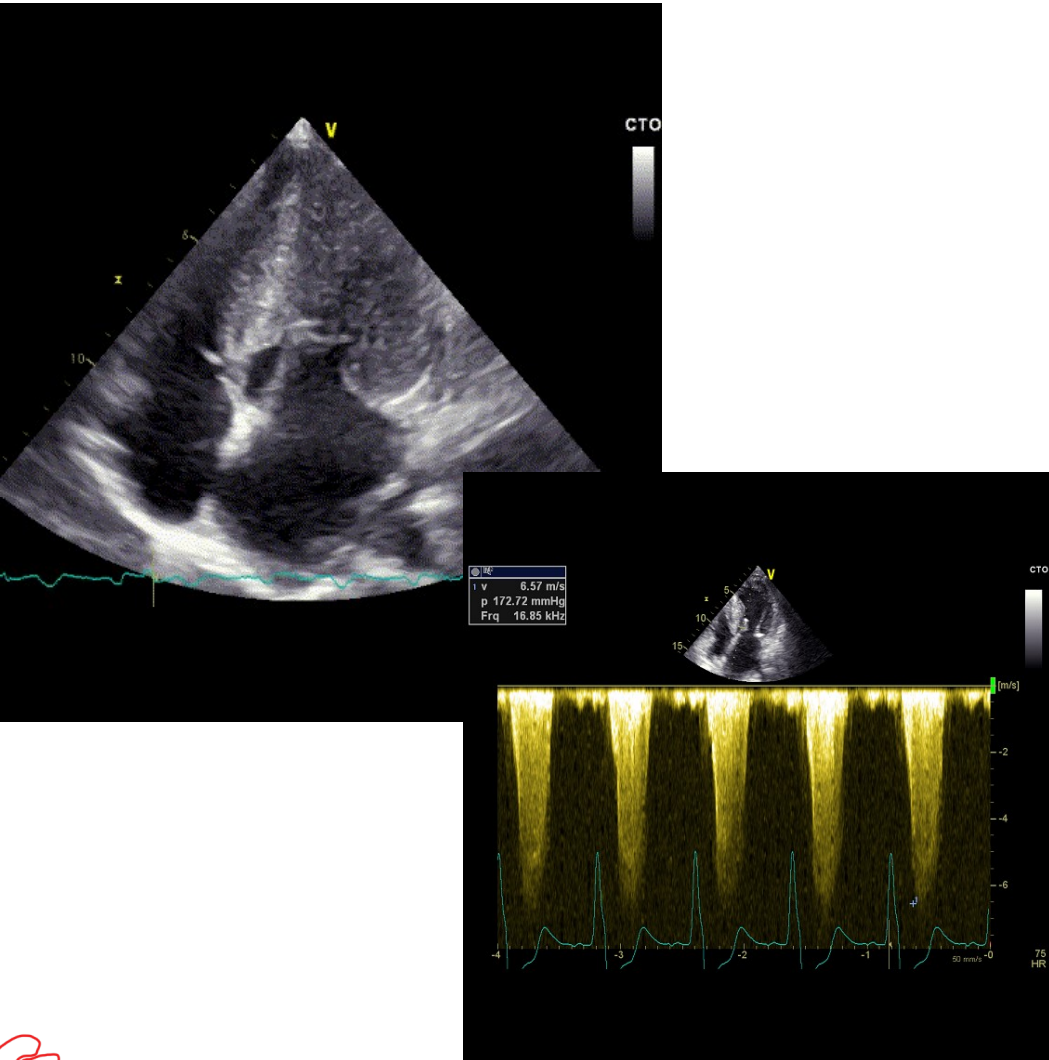
| Finding | Specific diseases to be considered |
|--|---|
| Increased interatrial septum thickness | Amyloidosis |
| Increased AV valve thickness | Amyloidosis; Anderson–Fabry disease |
| Increased RV free wall thickness | Amyloidosis, myocarditis, Anderson–Fabry disease, Noonan syndrome, and related disorders |
| Mild-to-moderate pericardial effusion | Amyloidosis, myocarditis/myopericarditis |
| Ground-glass appearance of ventricular myocardium on 2D echocardiography | Amyloidosis |
| Concentric LVH | Glycogen storage disease, Anderson–Fabry disease, PRKAG2 variants, Friedreich ataxia |
| Extreme concentric LVH (wall thickness ≥ 30 mm) | Danon disease, Pompe disease |
| Global LV hypokinesia (with or without LV dilatation) | Mitochondrial disease, TTR-related amyloidosis, PRKAG2 variants, Danon disease, myocarditis, advanced sarcomeric HCM, Anderson–Fabry disease, Friedreich ataxia |
| RVOTO | Noonan syndrome and associated disorders |
| Apical sparing pattern on longitudinal strain imaging | Amyloidosis |



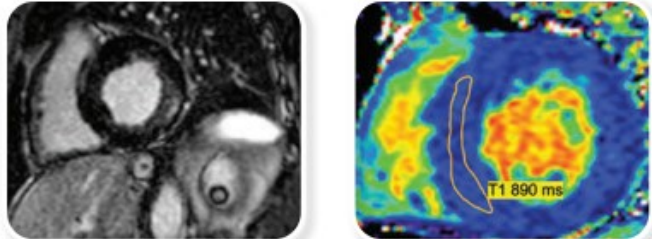
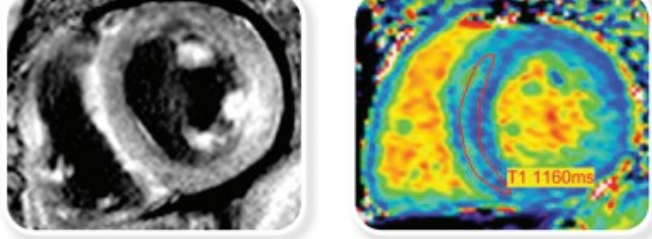
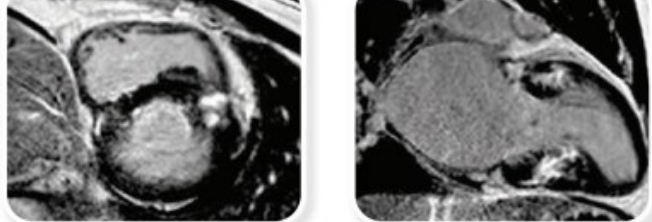
Echokardiografie I



Echokardiografie II

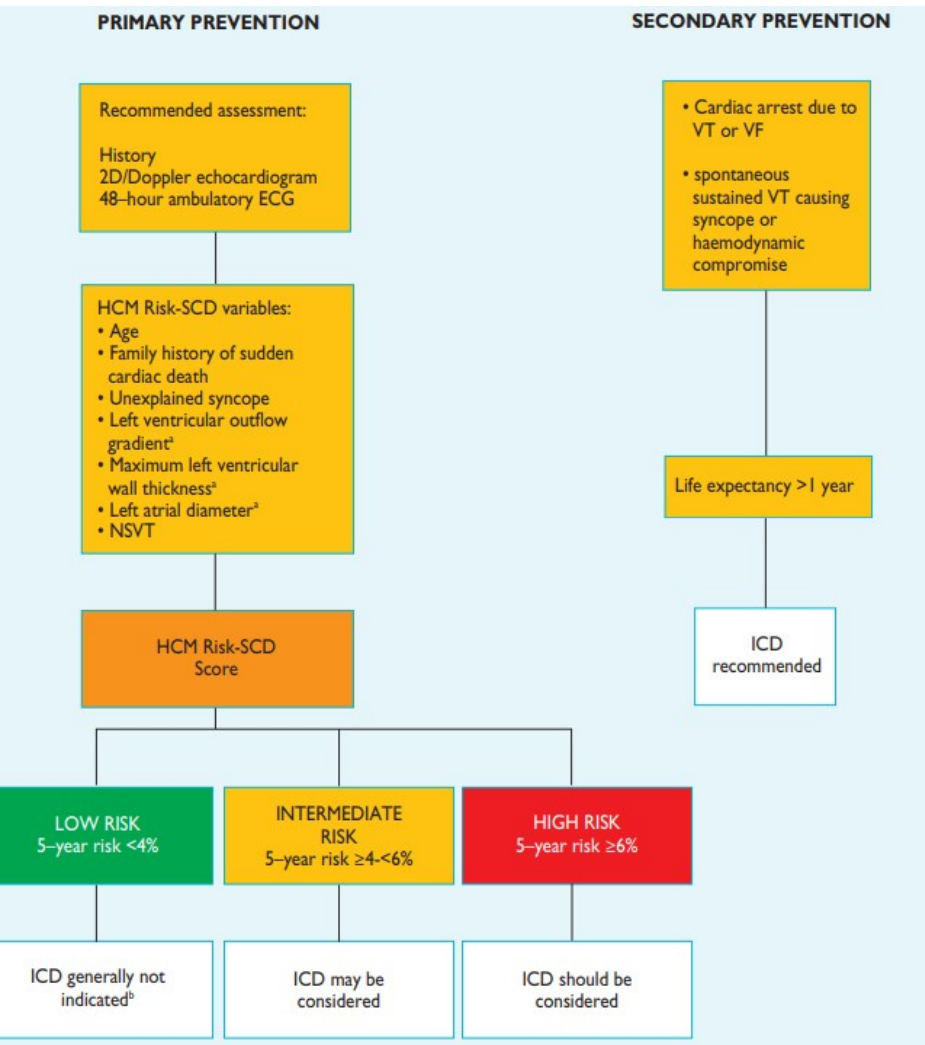


Specifické fenotypy HCM dle CMR

| Myopathy phenotype | Finding | Cardiac CMR examples | Specific diseases to be considered |
|--------------------|--|--|------------------------------------|
| HCM | Posterolateral LGE and concentric LVH Low native T1 |  | Anderson–Fabry disease |
| | Diffuse subendocardial LGE, high native T1 |  | Amyloidosis |
| | Patchy mid-wall in hypertrophied areas |  | Sarcomeric HCM |

LGE v jakémkoliv rozsahu je přítomno až u 65% (33 – 84%) pacientů s HKMP

SCD - ESC guidelines 2014



EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

HCM Risk-SCD Calculator

Age Years *Age at evaluation*

Maximum LV wall thickness mm *Transthoracic Echocardiographic measurement*

Left atrial size mm *Left atrial diameter determined by M-Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation*

Max LVOT gradient mmHg *The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: Gradient= 4V², where V is the peak aortic outflow velocity*

Family History of SCD No Yes *History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis).*

Non-sustained VT No Yes *3 consecutive ventricular beats at a rate of 120 beats per minute and <30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation.*

Unexplained syncope No Yes *History of unexplained syncope at or prior to evaluation.*

Risk of SCD at 5 years (%):

ESC recommendation:

Reset

SCD - AHA/ACC guidelines 2020

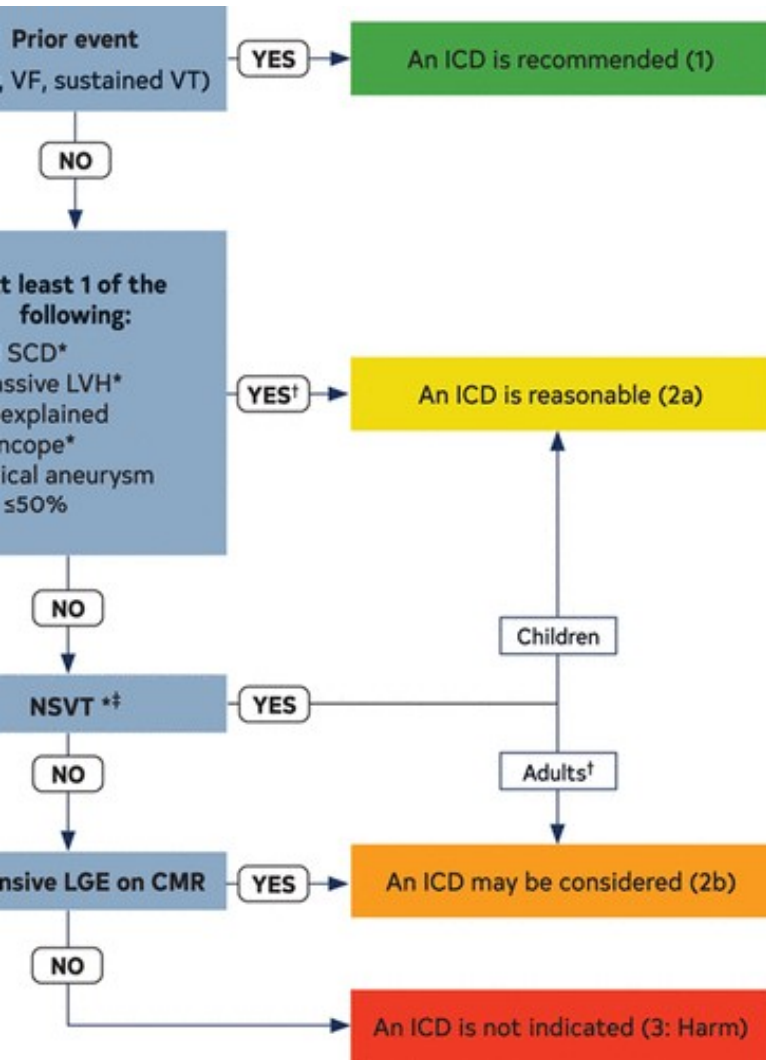
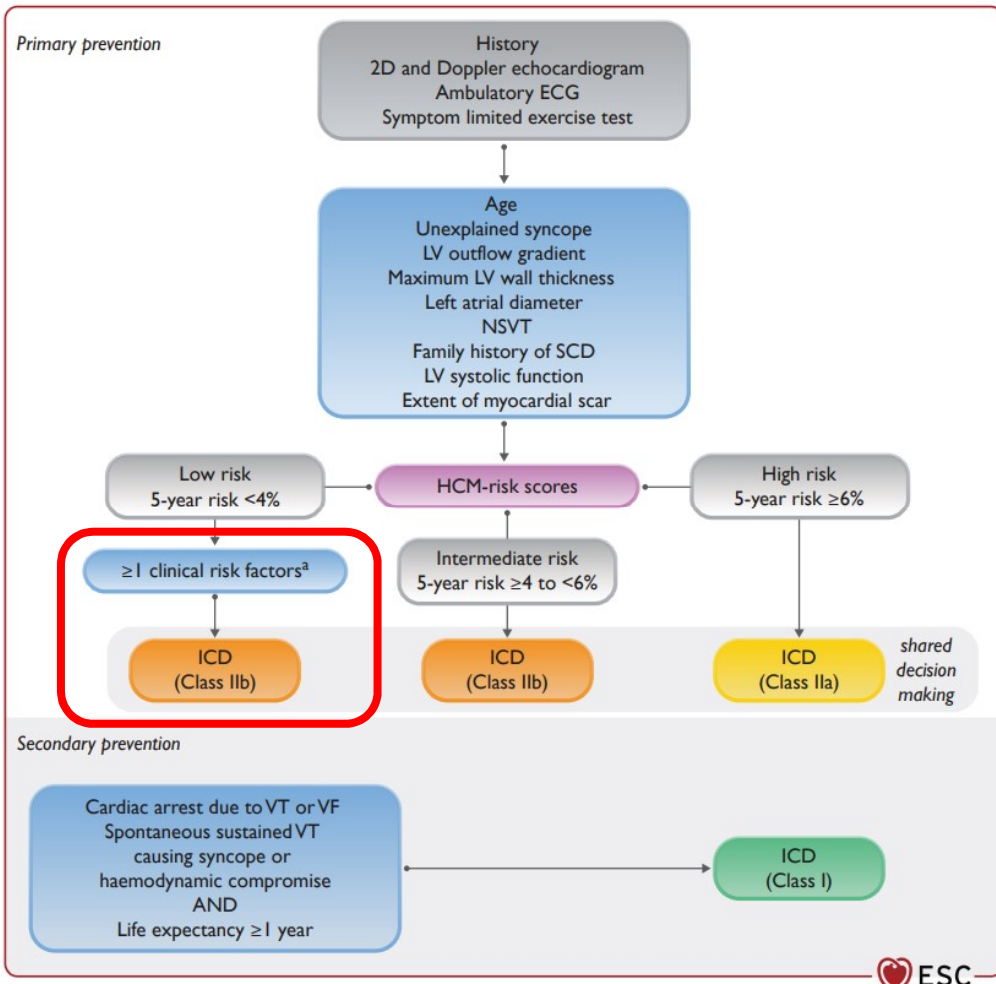


Table 7. Established Clinical Risk Factors for HCM Sudden Death Risk Stratification

| | |
|---|--|
| Family history of sudden death from HCM | Sudden death judged definitively or likely attributable to HCM in ≥ 1 first-degree or close relatives who are ≤ 50 y of age. Close relatives would generally be second-degree relatives; however, multiple second- or tertiary relatives should also be considered relevant. |
| Massive LVH | Wall thickness ≥ 30 mm in any segment within the chamber by echocardiography or CMR imaging; consideration for this morphologic marker is also given to borderline values of ≥ 28 mm in individual patients at the discretion of the treating cardiologist. For pediatric patients with HCM, an absolute z-score threshold for wall thickness has not been established; however, a maximal wall that corresponds to a z-score ≥ 20 (and >10 in conjunction with other risk factors) appears reasonable. |
| Unexplained syncope | ≥ 1 Unexplained episodes involving acute transient loss of consciousness, judged by history unlikely to be of neurocardiogenic (vasovagal) etiology, nor attributable to LVOTO, and especially when occurring within 6 mo of evaluation (events beyond 5 y in the past do not appear to have relevance). |
| HCM with LV systolic dysfunction | Systolic dysfunction with EF $<50\%$ by echocardiography or CMR imaging. |
| LV apical aneurysm | Apical aneurysm defined as a discrete thin-walled dyskinetic or akinetic segment of the most distal portion of the LV chamber; independent of size. |
| Extensive LGE on CMR imaging | Diffuse and extensive LGE, representing fibrosis, either quantified or estimated by visual inspection, comprising $\geq 15\%$ of LV mass (extent of LGE conferring risk has not been established in children). |
| NSVT on ambulatory monitor | It would seem most appropriate to place greater weight on NSVT as a risk marker when runs are frequent (≥ 3), longer (≥ 10 beats), and faster (≥ 200 bpm) occurring usually over 24 to 48 h of monitoring. For pediatric patients, a VT rate that exceeds the baseline sinus rate by $>20\%$ is considered significant. |

CMR indicates cardiovascular magnetic resonance; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LGE, late gadolinium enhancement; LV, left ventricular; LVH, left ventricular hypertrophy; LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction; NSVT, nonsustained ventricular tachycardia; and SCD, sudden cardiac death.

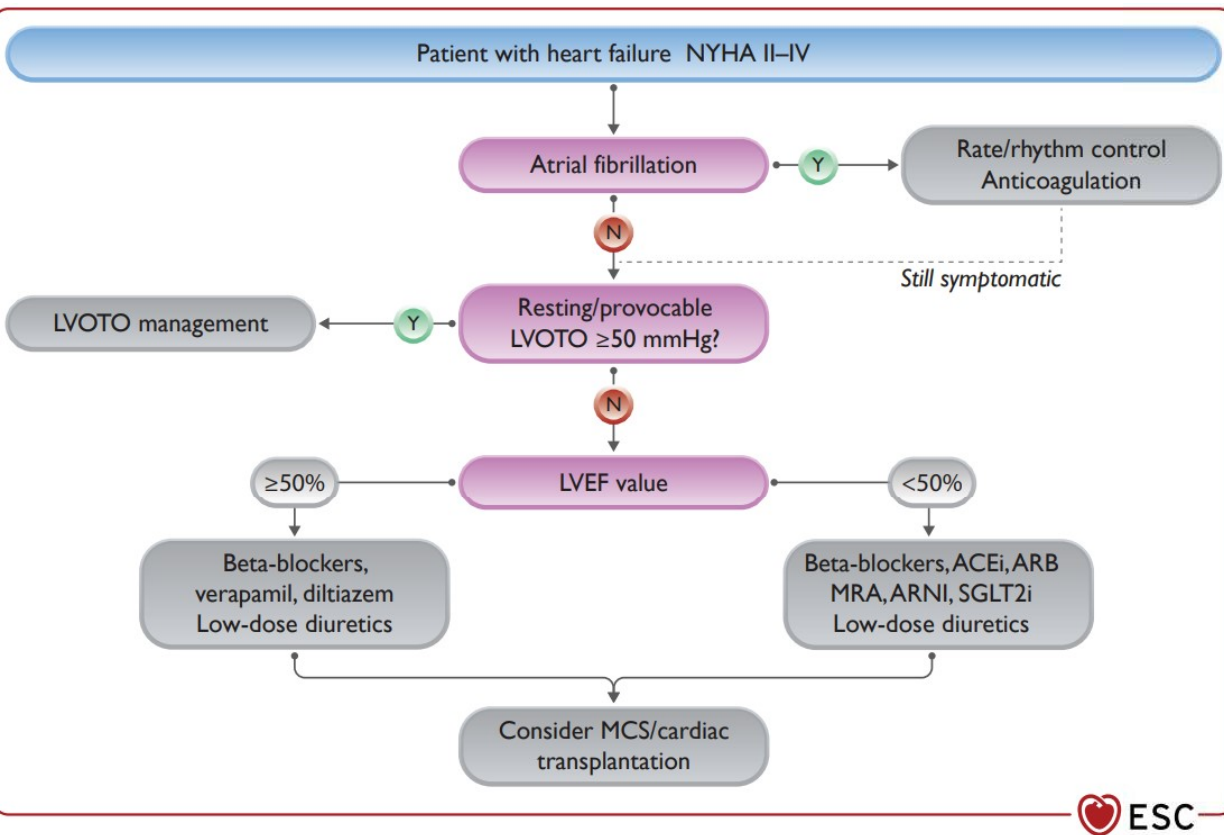
SCD - ESC Guidelines 2023



^aClinical risk factors: extensive LGE (>15%) on CMR; LVEF <50%.

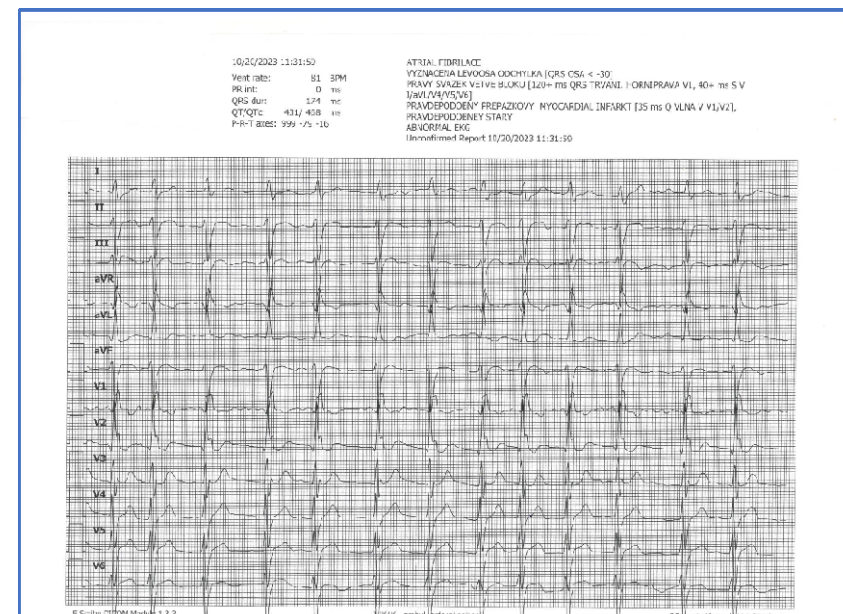
| | | |
|--|------------|----------|
| It is recommended that the 5-year risk of SCD be assessed at first evaluation and re-evaluated at 1–2 year intervals or whenever there is a change in clinical status. ⁵²⁵ | I | B |
| Implantation of an ICD should be considered in patients with an estimated 5-year risk of sudden death of ≥6%, following detailed clinical assessment that considers: (i) the lifelong risk of complications; (ii) competing mortality risk from the disease and comorbidities; AND (iii) the impact of an ICD on lifestyle, socio-economic status, and psychological health. ^{81,521,525,726,832,833} | IIa | B |
| In patients with LV apical aneurysms, decisions about primary prevention ICD based on an assessment of risk using the HCM Risk-SCD or a validated paediatric risk-prediction (e.g. HCM Risk-Kids) tool and not solely on the presence of the aneurysm should be considered. ^{580,728,737,791,792} | IIa | B |
| Implantation of an ICD may be considered in individual patients with an estimated 5-year risk of SCD of between ≥4% and <6%, following detailed clinical assessment that takes into account the lifelong risk of complications and the impact of an ICD on lifestyle, socio-economic status, and psychological health. ^{81,521,525,726,832,833} | IIb | B |

Management léčby symptomatických pacientů



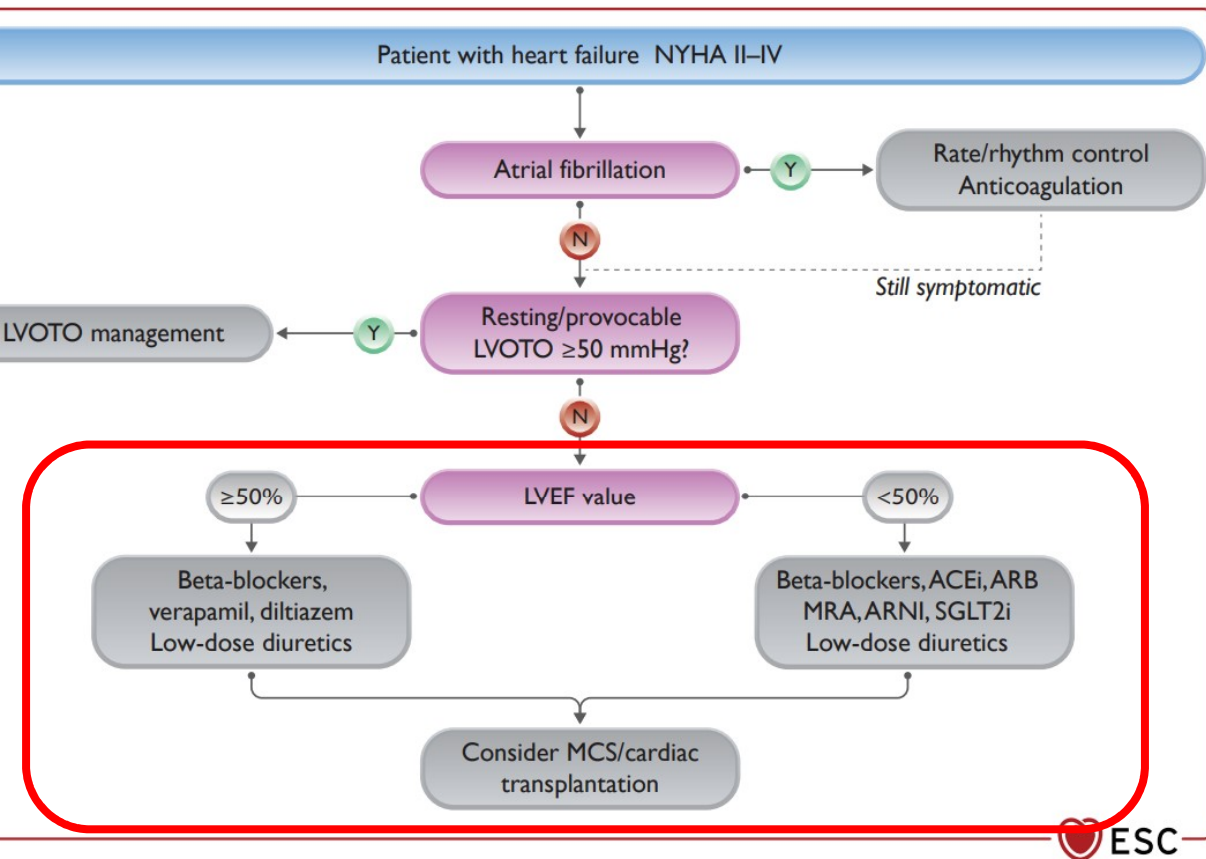
Restoration of sinus rhythm or appropriate rate control should be considered before invasive management of LVOTO in patients with new-onset or poorly controlled AF. ^{629,630}

Ila



Pacient s HCM a fibrilací síní by měl být antikoagulován bez ohledu na CHA2DS2-VASc score

Management pacientů bez obstrukce



Beta-blockers and calcium antagonists (verapamil or diltiazem) should be considered to improve symptoms in patients with angina-like chest pain even in the absence of LVOTO or obstructive CAD. ⁷⁴⁰⁻⁷⁴⁴

IIa

Oral nitrates may be considered to improve symptoms in patients with angina-like chest pain, even in the absence of obstructive CAD, if there is no LVOTO.

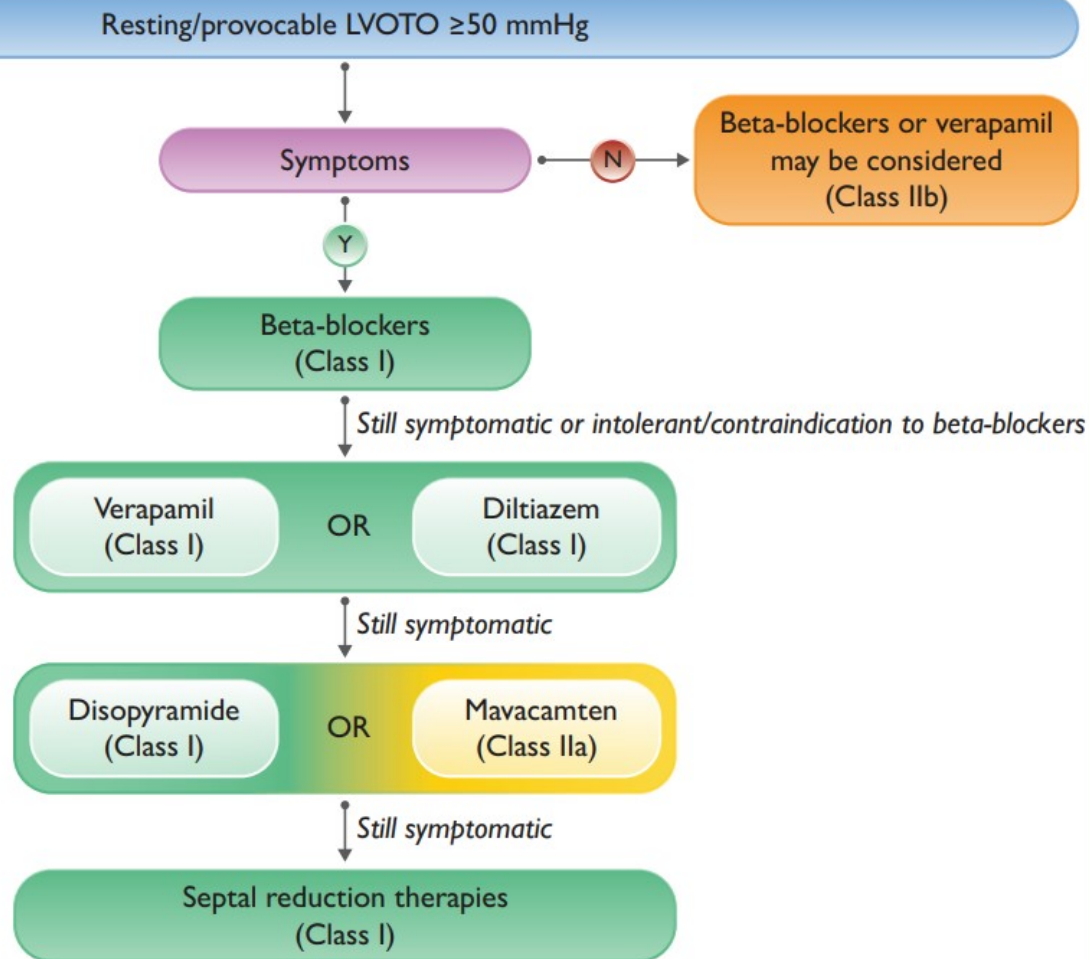
IIb

Ranolazine may be considered to improve symptoms in patients with angina-like chest pain even in the absence of LVOTO or obstructive CAD. ^{738,739}

IIb

- Terapeutické možnosti jsou omezené
- Zaměřuje se na ovlivnění arytmii, snížení plicních tlaků LK a léčbu anginózních potíží

Management pacientů s obstrukcí



Non-vasodilating beta-blockers, titrated to maximum tolerated dose, are recommended as first-line therapy to improve symptoms in patients with resting or provoked^c LVOTO.^{631–633,648–650}

I

B

Verapamil or diltiazem, titrated to maximum tolerated dose, are recommended to improve symptoms in symptomatic patients with resting or provoked^c LVOTO who are intolerant or have contraindications to beta-blockers.^{633,637–641}

I

B

Disopyramide,^d titrated to maximum tolerated dose, is recommended in addition to a beta-blocker (or, if this is not possible, with verapamil or diltiazem) to improve symptoms in patients with resting or provoked^c LVOTO.^{632–634}

I

B

Cardiac myosin ATPase inhibitor (mavacamten), titrated to maximum tolerated dose with echocardiographic surveillance of LVEF, should be considered in addition to a beta-blocker (or, if this is not possible, with verapamil or diltiazem) to improve symptoms in adult patients with resting or provoked^c LVOTO.^{622,642–646}

IIa

A

Cardiac myosin ATPase inhibitor (mavacamten), titrated to maximum tolerated dose with echocardiographic surveillance of LVEF, should be considered as monotherapy in symptomatic adult patients with resting or provoked^c LVOTO (exercise or Valsalva manoeuvre) who are intolerant or have contraindications to beta-blockers, verapamil/diltiazem, or disopyramide.^{622,644–646}

IIa

B



Septální redukční terapie

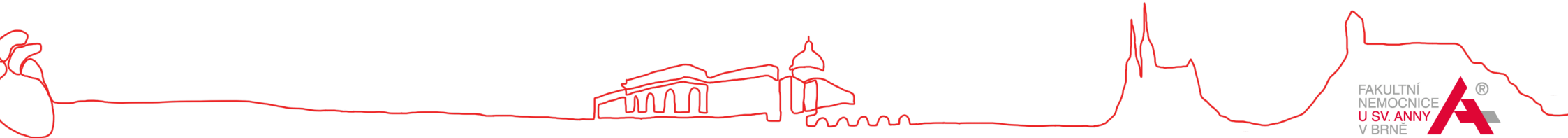
- **Chirurgická myektomie**
- **Alkoholová septální ablace**
- **(Dvoudutinová kardiostimulace)**
- **pacienti po úspěšné septální ablacii s vyšším přežitím s běžnou populací**

Sequential AV pacing, with optimal AV interval to reduce the LV outflow tract gradient or to facilitate medical treatment with beta-blockers and/or verapamil, may be considered in selected patients with resting or provokable LVOTO ≥ 50 mmHg, sinus rhythm, and drug-refractory symptoms, who have contraindications for ASA or septal myectomy or are at high risk of developing heart block following ASA or septal myectomy.^{633,719-724}

In patients with resting or provokable LVOTO ≥ 50 mmHg, sinus rhythm, and drug-refractory symptoms, in whom there is an indication for an ICD, a dual-chamber ICD (instead of a single-lead device) may be considered, to reduce the LV outflow tract gradient or to facilitate medical treatment with beta-blockers and/or verapamil.^{633,719-724,726}

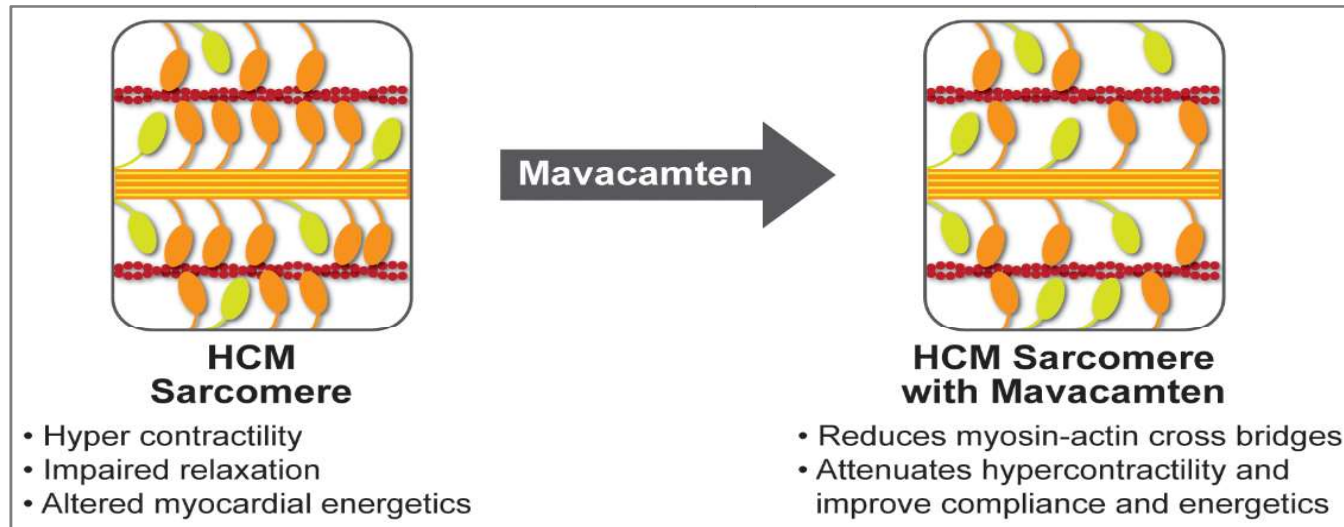
| | | | | |
|-----|---|--|-----|---|
| IIb | C | It is recommended that SRT be performed by operators working as part of a team expert in the management of aortic stenosis. ^{695,696,708-710} | I | C |
| | | Septal ablation for symptomatic aortic stenosis is recommended in patients with a resting or maximum provoked LVOT gradient ≥ 50 mmHg who are in NYHA/Ross class III-IV, despite maximum tolerated medical therapy. ⁶⁹⁷⁻⁷⁰² | I | B |
| | | Septal ablation, rather than ASA, is recommended in patients with an indication for SRT, as well as in patients with an indication for SRT and other aortic stenosis surgical intervention (e.g. mitral regurgitation). ⁶⁷³ | I | C |
| | | Septal ablation should be considered in patients with recurrent aortic stenosis caused by a resting or maximum provoked LVOT gradient ≥ 50 mmHg despite medical therapy. ^{686,711-713} | IIa | C |
| IIb | C | Septal ablation should be considered in expert centres with low procedural complication rates in patients with mild symptoms (NYHA class II) who have a resting or provoked (exercise or Valsalva) gradient ≥ 50 mmHg and: <ul style="list-style-type: none"> • moderate-to-severe SAM-related mitral regurgitation; or • AF; or • moderate-to-severe left atrial dilatation.^{653,715} | IIb | C |

Mavacamten na IKAK FNUSA



Mavacamten

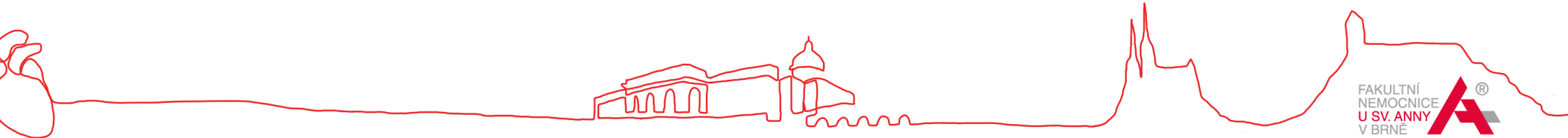
Selektivní, reverzibilní inhibitor srdeční myosinové ATPázy



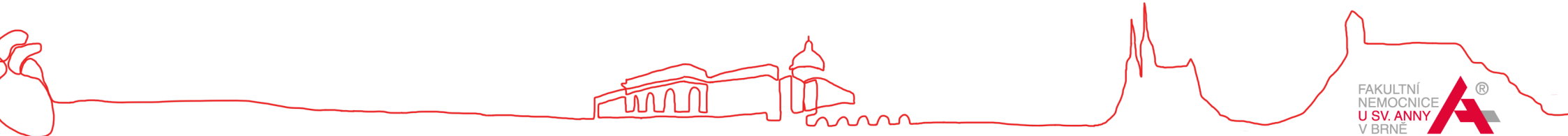
- **PIONEER-HCM**
- **EXPLORER-HCM**
- **VALOR-HCM**

Soubor pacientů

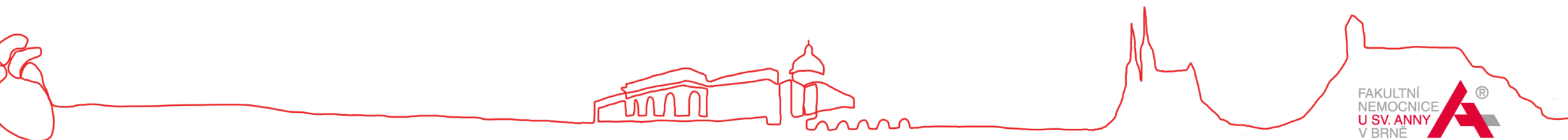
| | SRT | pojišťovna | začátek podávání mavacamtenu | schváleno |
|-------------|--------------|------------|---------------------------------|-----------|
| Muž * 1948 | - | 111 | - | zamítnuto |
| Žena * 1955 | ASA 7/2022 | 111 | 27.6.2024 | ano |
| Muž * 1962 | ERASH 4/2022 | 111 | 4.7.2024 | ano |
| Muž * 1979 | - | 205 | 9.8.2024 | ano |
| Muž * 1974 | ERASH 3/2022 | 205 | ?? | ano |
| Žena * 1950 | ERASH 6/2021 | 111 | ?? | ano |



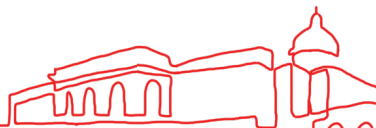
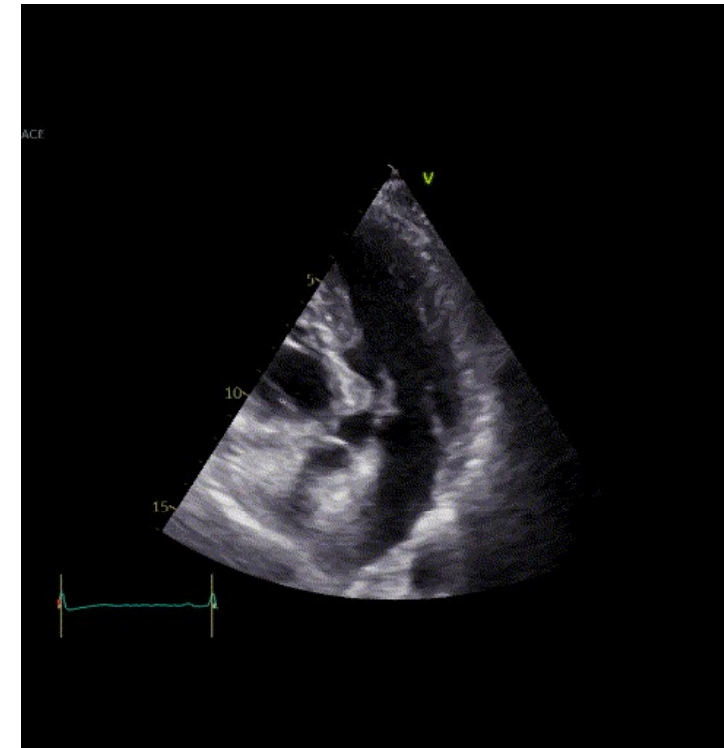
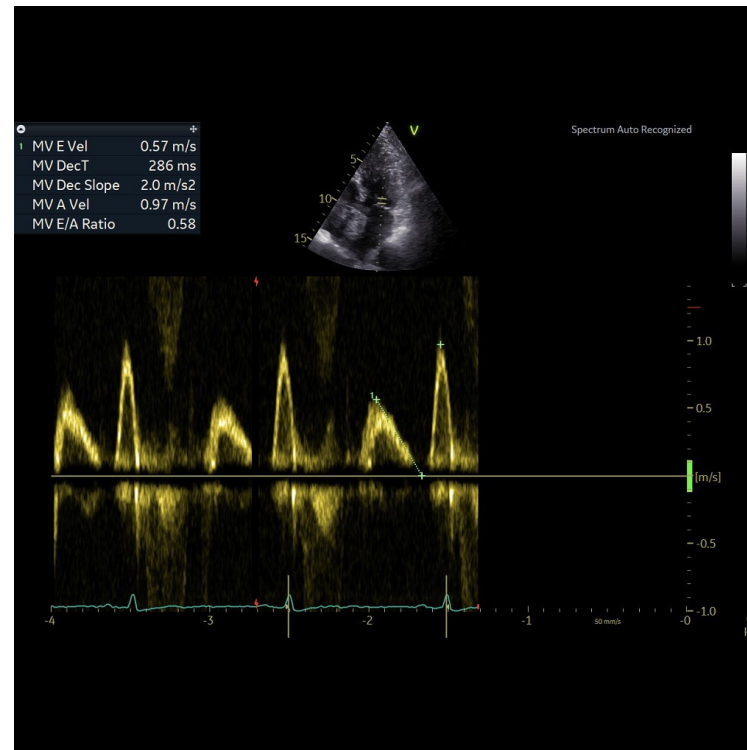
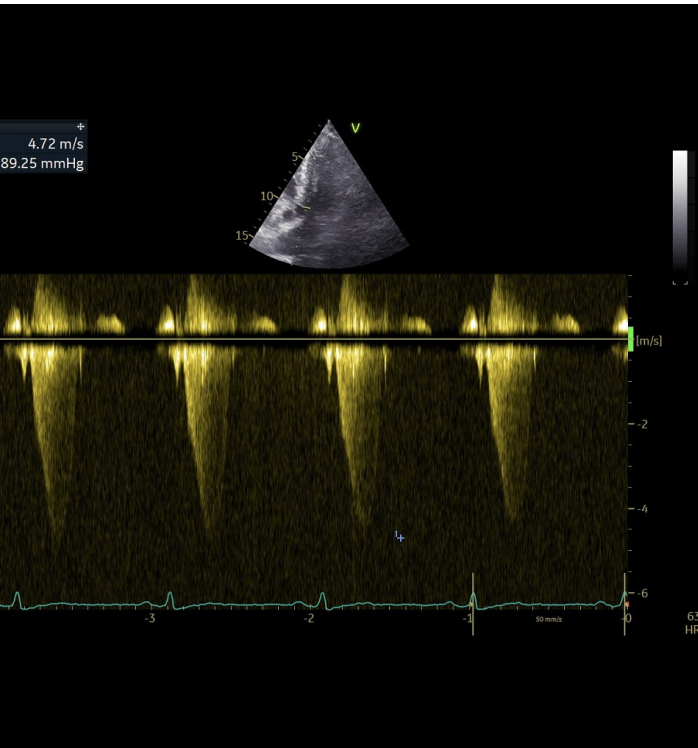
Kazuistika - žena * 1955



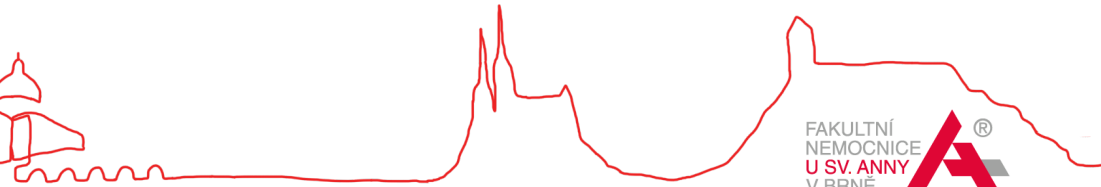
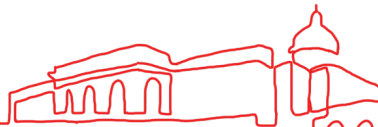
- 7.7.2022 provedena ASA na RS1
 - uspokojivý bezprostřední efekt (pokles invazivně měřeného klid. LVOTG ze 139 na 13mmHg, resp. po VM pokles ze 156 na 28mmHg)
- po zákroku pokles klidového LVOTG, pozátěžový nadále významný (echokard.)
- dle zobrazovacích metod (echo + MR) jizva po ASA na rozhraní basální a střední části IVS, base IVS se vyklenuje do LVOT
- up-titrace BB limitována hraniční TF (metoprolol 50mg/den)



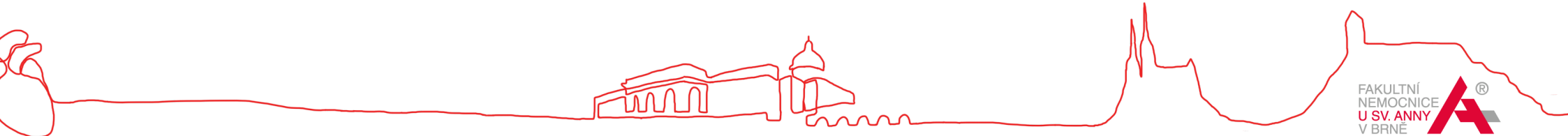
Echokardiografie



Magnetická rezonance



- po iniciálním klinickém zlepšení opět progresse do NYHA III
- reASA vzhledem k anatomii septálních větví není možná, proto podána žádost o mavacamten na §16, která byla schválena
- 27.6.2024 nasazen mavacamten v dávce 2,5mg 1x denně (+ metoprolol 50mg)
 - LVOTG 21, resp. 89mmHg, EF LK 70%, SAM přítomen, Mi reg. 1+
 - fčně NYHA III
 - 6MWT – 380 m
 - *genetika CYP 2C19: genotyp *1/*1, který je spojen s **normální rychlostí** metabolizace léčiv*



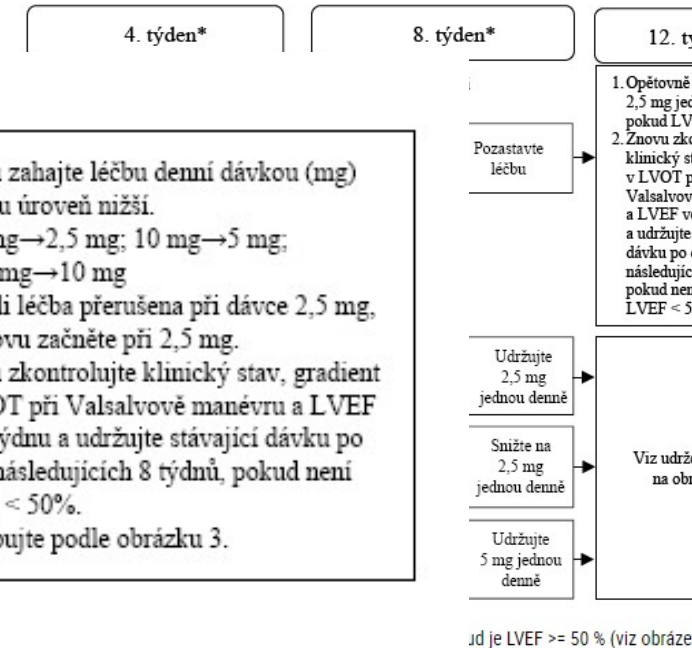
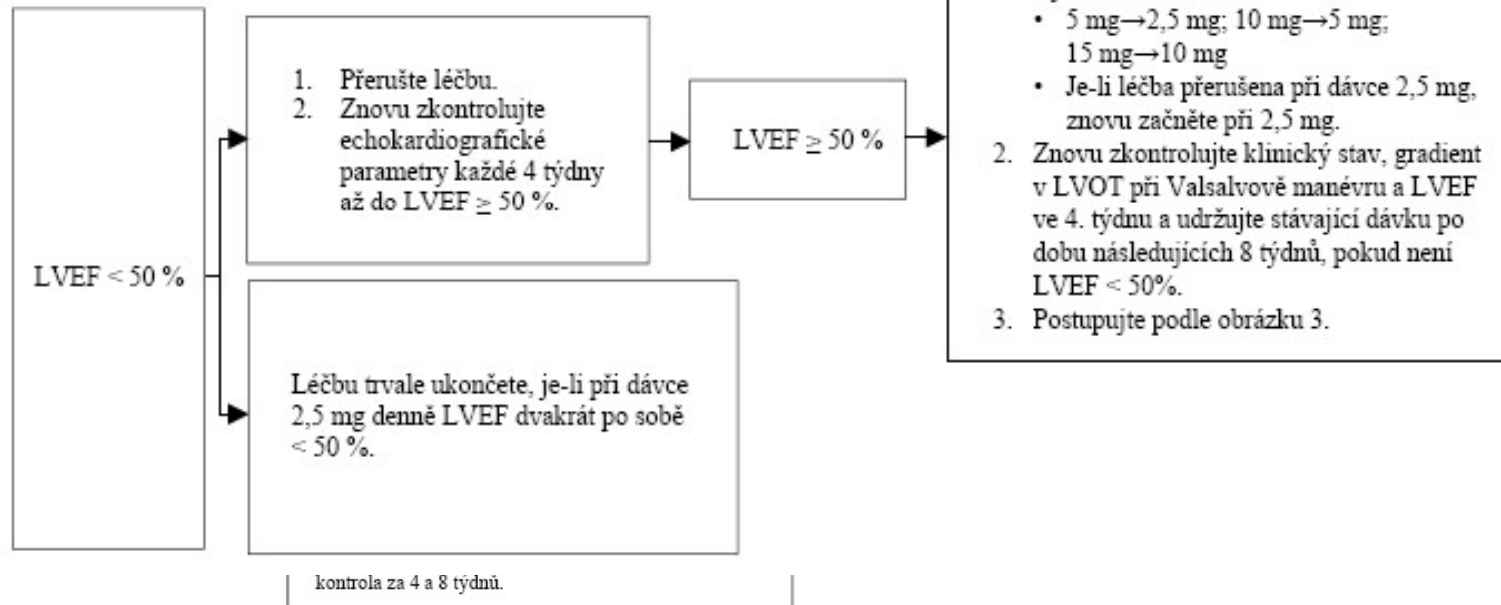
Dávkovací schéma mavacamtenu

Obrázek 1: Zahájení léčby u fenotypu pomalého metabolizátora CYP2C19

držovací fáze

Obrázek 2: Zahájení léčby u fenotypu středně rychlého, normálního, rychlého a ultrarychlého metabolizátora CYP2C19

Obrázek 4: Přerušění léčby při kterékoliv klinické návštěvě, pokud je LVEF < 50%



Dávkovací schéma mavacamtenu

DÁVKOVACÍ SCHÉMA

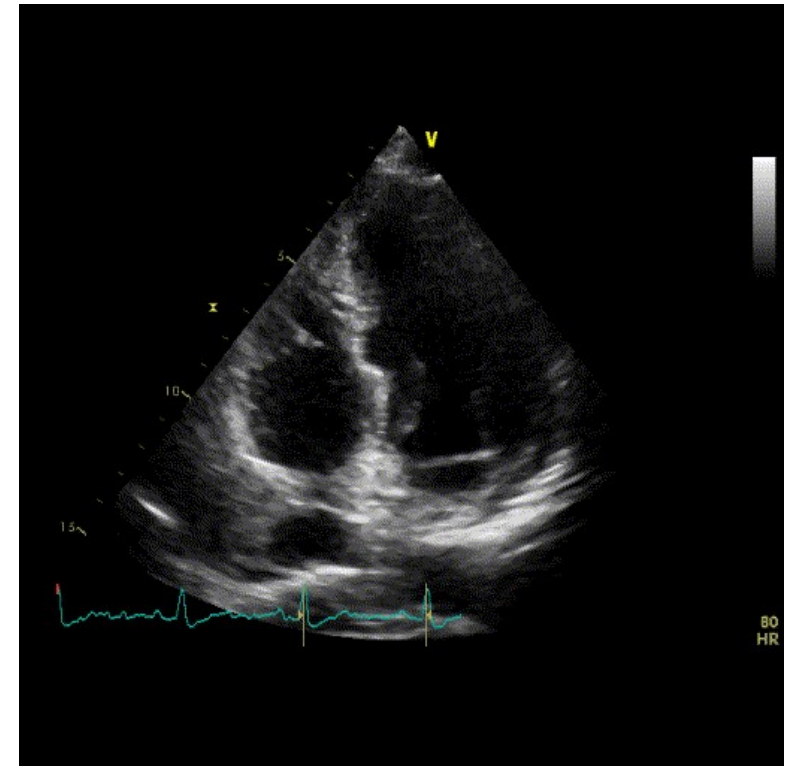
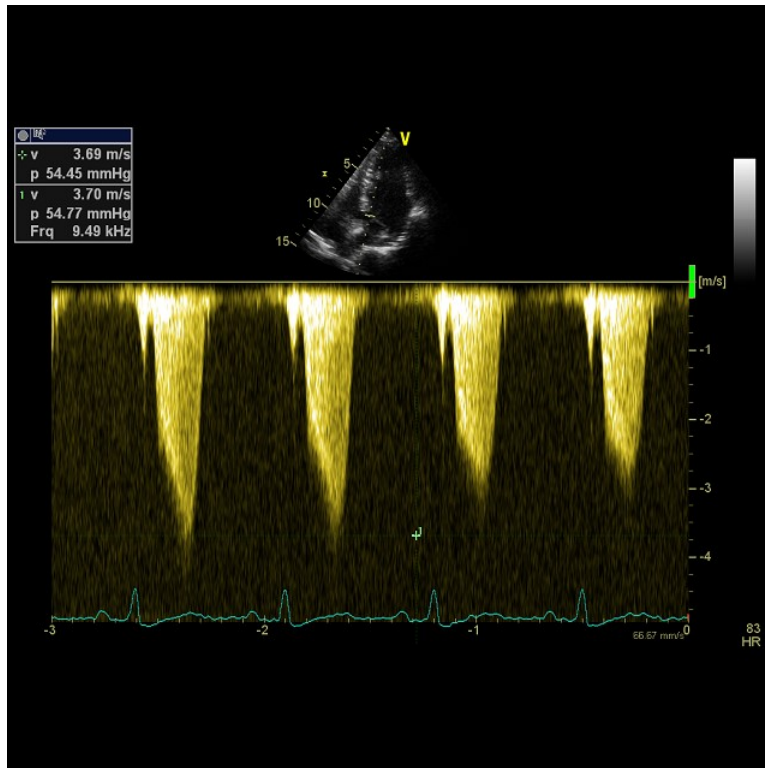
CAMZYOS™
(mavacamten) capsules 2,5, 5, 10, 15mg

| | 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 | Přerušeni nebo snížení dávky (dle fenotypu) |
| | Gradient v LVOT \geq 20 mmHg | Pokračování na stejné dávce | Zahajovací dávka |
| 8. týden | Gradient v LVOT < 20 mmHg | Prerušeni 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 % | Přerušeni 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 % | Přerušeni léčby | 0 |
| Vždy po přerušeni | LVEF \geq 50 % | Znovuzahájení léčby | Nižší dávka o jednu úroveň než byla léčba přerušena. (dávka 2,5 mg pokud byla tato dávka i před přerušeni). |

- Po znovuzahájení léčby, snížení nebo zvýšení dávky, zkontrolujte klinický stav pacienta ve 4. týdnu (gradient v LVOT při Valsalvově 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.

Follow – up (4. týden)

- LVOTG 26, resp. 55mmHg, EF LK 70%, SAM naznačen, Mi reg. stopová
- fčně NYHA II
- 6MWT – 368 m



Follow – up (4. týden)



DÁVKOVACÍ SCHÉMA

CAMZYOS™
(mavacamten) 2,5, 5, 10, 15mg
capsules

| | Kritéria | Akce | Dávkování |
|-------------------------------------|--|---------------------|---|
| 0. týden | LVEF > 55% | Zahájení léčby | 2,5 mg |
| 4. týden | Gradient v LVOT < 20 mmHg Gradient v LVOT ≥ 20 mmHg | Úprava dávky | |
| 8. týden | Gradient v LVOT < 20 mmHg | | |
| 12. týden (a každý 12. týden) | | | (pro pomalého metabolizátora) aktuální dávka |
| Každá návštěva | | Přerušení léčby | 0 |
| Vždy po přerušení | LVEF ≥ 50 % | Znovuzahájení léčby | Nižší dávka o jednu úroveň než byla léčba přerušena. (dávka 2,5 mg pokud byla tato dávka i před přerušením). |

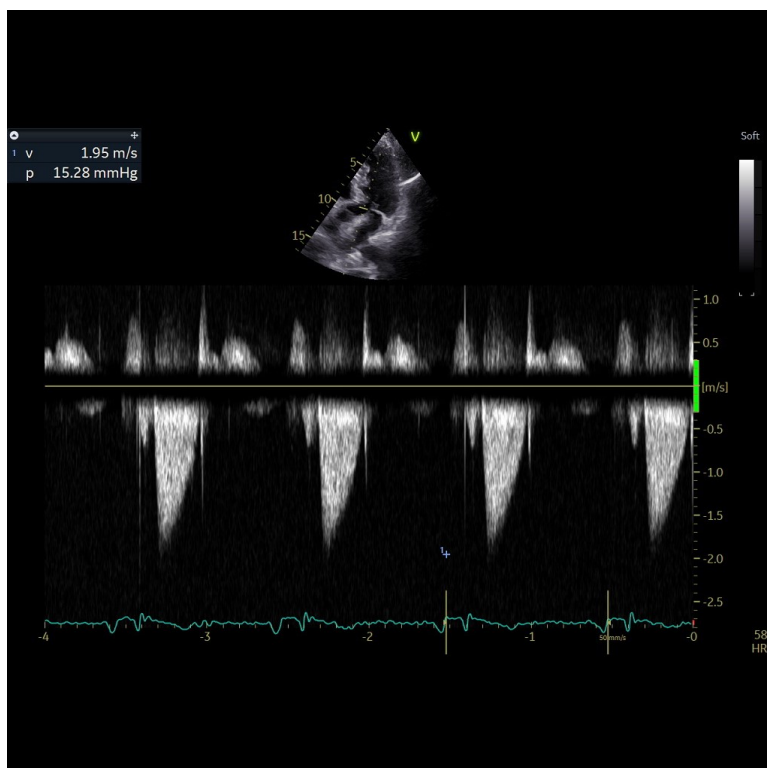
Ponechána stávající dávka

- Po znovuzahájení léčby, snížení nebo zvýšení dávky, zkontrolujte klinický stav pacienta ve 4. týdnu (gradient v LVOT při Valsalvově 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.



Follow – up (8. týden)

- LVOTG 11, resp. 15mmHg, EF LK 65%, SAM nepřítomen, Mi reg. stopová
- fčně NYHA I - II
- 6MWT – 387 m



Follow – up (8. týden)

DÁVKOVACÍ SCHÉMA

CAMZYOS™
(mavacamten) 2,5, 5, 10, 15mg
capsules

| | Kritéria | Akce | Dávkování |
|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------|---|
| 0. týden | LVEF \geq 55% | Zahájení léčby | 2,5 mg |
| 4. týden | Gradient v LVOT $<$ 20 mmHg | Úprava dávky | 5 mg (pro pomalého metabolizátora) |
| 8. týden | Gradient v LVOT \geq 20 mmHg | | aktuální dávka |
| 12. týden (a každý 12. týden) | | | aktuální dávka |
| Každá návštěva | | 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). |

Přerušeno podávání mavacamtenu

- Po znovuzahájení léčby, snížení nebo zvýšení dávky, zkontrolujte klinický stav pacienta ve 4. týdnu (gradient v LVOT při Valsalvově 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.



Budoucí follow – up (12. týden)

Obrázek 2: Zahájení léčby u fenotypu středně rychlého, normálního, rychlého a ultrarychlého metabolizátora CYP2C19

DÁVKY

0. týden

4. týden

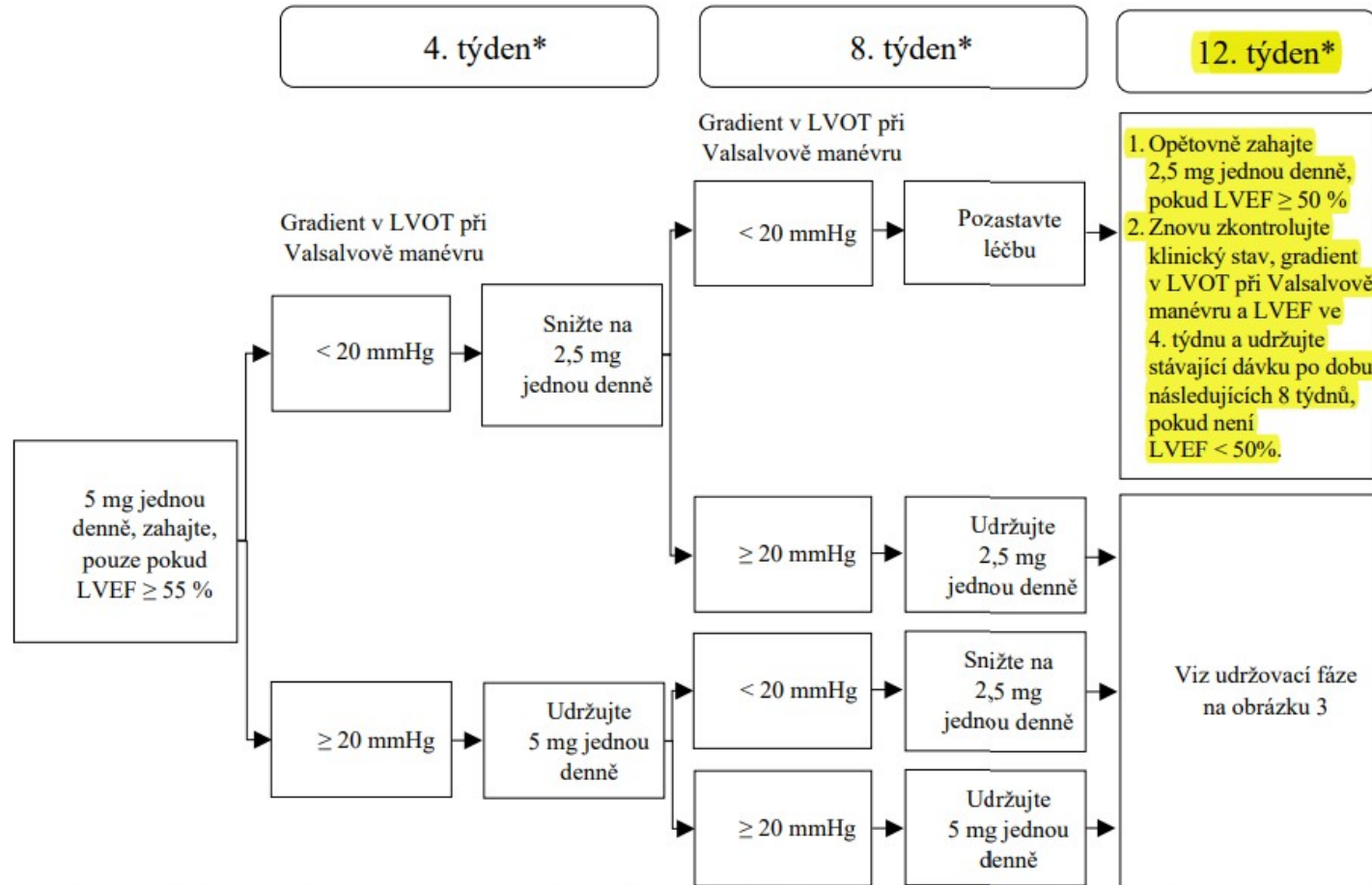
8. týden

12. týden
(a každý
12. týden)

Každá
návštěva

Vždy po
přerušení

- Po znovu
ve 4. tý
- Maximá
- U pacie
tělesné



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

LVEF = ejekční frakce levé komory; LVOT = výtokový trakt levé komory



MI
D



DĚKUJI ZA POZORNOST

MUDr. Tomáš Honek, Ph.D.

Tel. 54318 2212/34

tomas.honek@fnusa.cz

www.fnusa.cz

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 mavakamtenu (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. 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. Přerušení léčby může být nezbytné k zajištění, že LVEF zůstane ≥ 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 mavakamtenu 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 ukončení. 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 číslo:** EU/1/23/1716/001-008. **Poslední revize textu:** 07/2024.

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.

*Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku