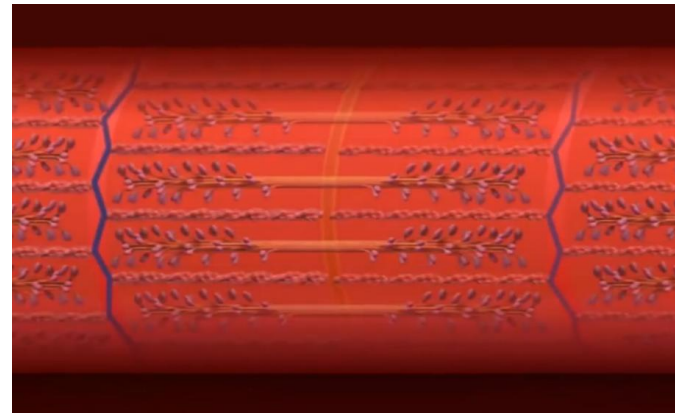
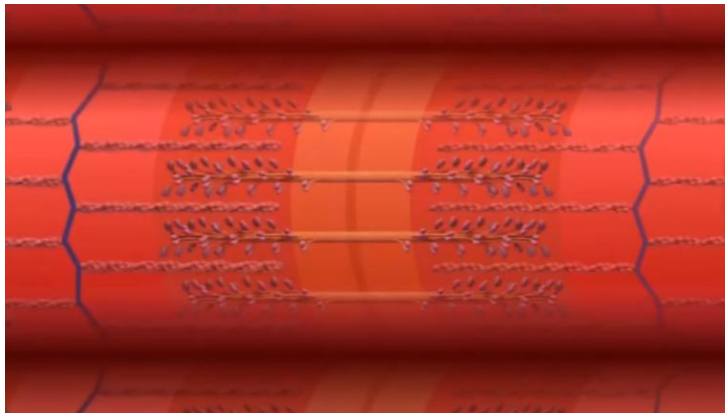
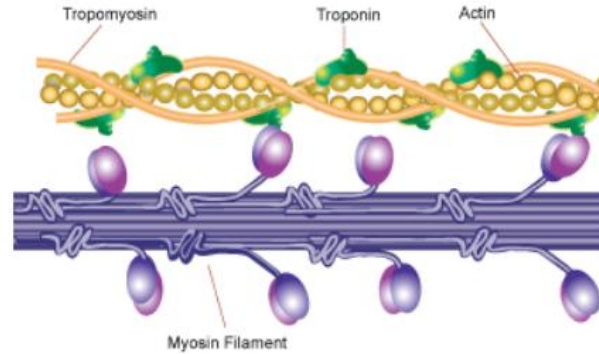


CAMZYOS – PRŮLOM V LÉČBĚ SYMPTOMATICKÉ HOCM

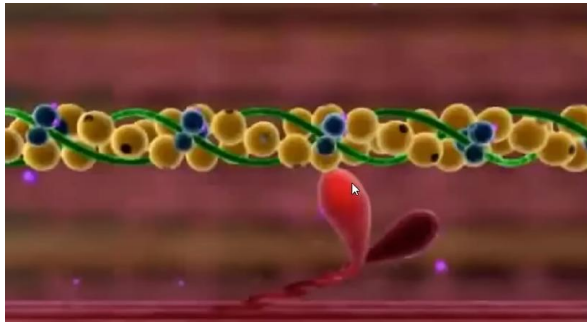
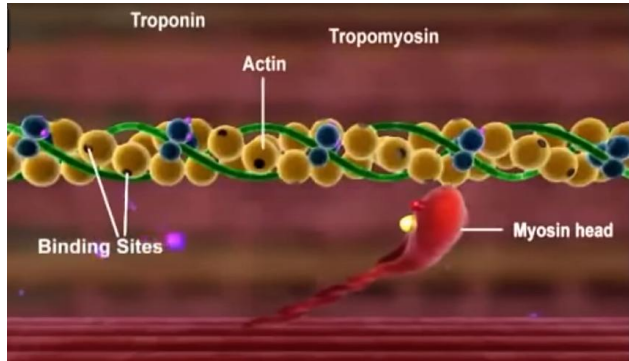
Jan Krejčí



Fyziologie kontrakce – „teorie klouzavých filament“



Fyziologie kontrakce – „teorie klouzavých filament“



1/ po uvolnění Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula se Ca^{2+} naváže na troponin, to způsobí změnu konformace tropomyozinu a odhalí se vazebná místa aktinu pro myozin.

2/ dojde k štěpení ATP, myozin se naváže na aktin, vznikne cross bridge, hlavice zaujme vysokoenergetickou pozici (změna úhlu).

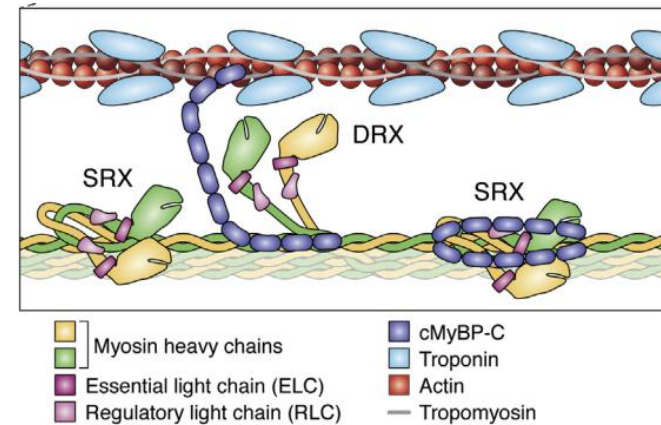
4/ po uvolnění ADP, fosfátu se mění úhel hlavy myozinu a tím dojde k posunutí aktinových vláken.

4/ po dalším přísunu ATP dojde k přerušení cross-bridge a cyklus se může opakovat.

Patofyziologie HCM

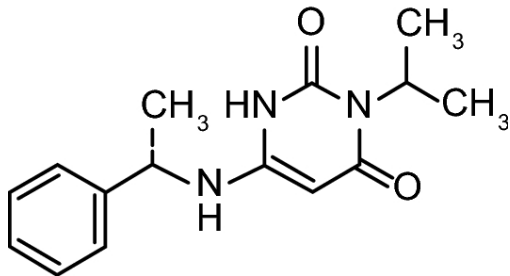
The Impact of Mavacamten on the Pathophysiology of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Narrative Review

- U HCM je snížený počet neaktivních myozinových hlavic na cca 15-20%, zatímco u zdravých jedinců to je 40-50%.
- To vede k zvýšené spotřebě ATB, neadekvátní hyperdynamické kontrakci a nedostatečné relaxaci.
- Tento stav indukuje aktivaci pro-hypertrofických, pro-inflamatorních a pro-fibrotických procesů, což vede k remodelaci myokardu, zvýšené fibróze a vzniku myofilament disarray.



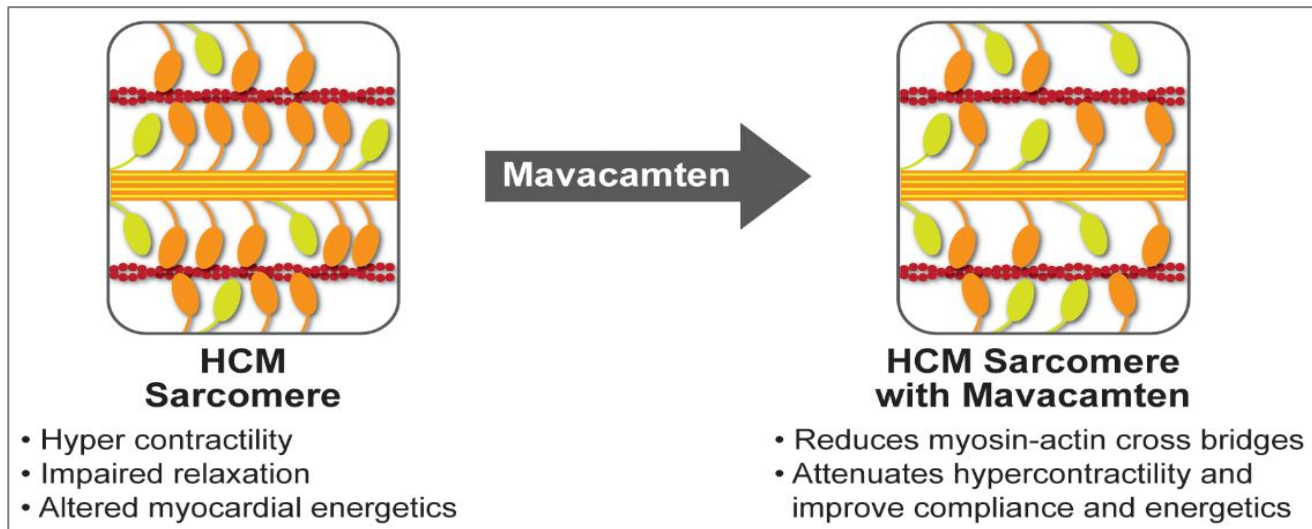
Mavacamten v léčbě HOCM

- Mavacamten je zcela nová molekula, selektivní allosterický inhibitor srdeční myosinové ATPázy, který specificky zasahuje patofyziologické cesty, jež jsou součástí obrazu HCM.
- Redukuje formování actin–myosinových můstků.



Mavacamten v léčbě HOCM

Mavacamten snižuje počet hlavic v aktivním stavu, což vede k redukci hyperkontraktility, zlepšení diastolických vlastností a energetické bilance sarkomery.



Mavacamten v léčbě HOCM

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)

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](#)

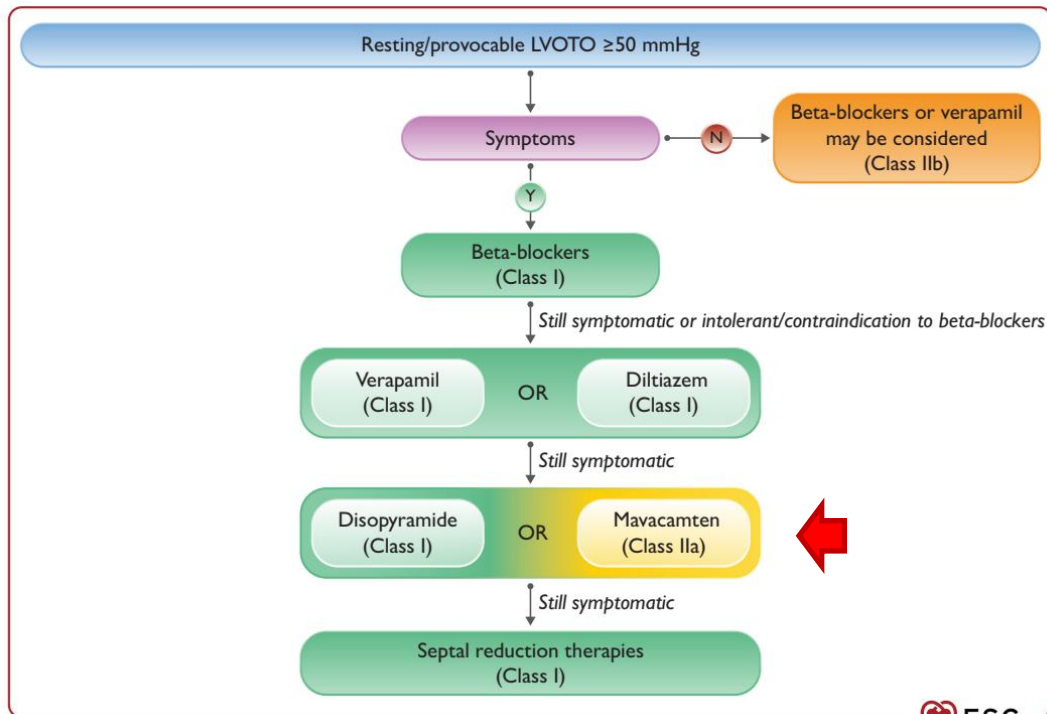
IIa

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



Mavacamten v léčbě HOCM

Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

*Iacopo Olivotto, Artur Oreziak, Roberto Barriales-Villa, Theodore P Abraham, Ahmad Masri, Pablo Garcia-Pavia, Sara Saberi, Neal K Lakdawala, Matthew T Wheeler, Anjali Owens, Milos Kubanek, Wojciech Wojakowski, Morten K Jensen, Juan Gimeno-Blanes, Kia Afshar, Jonathan Myers, Sheila M Hegde, Scott D Solomon, Amy J Sehnert, David Zhang, Wanying Li, Mondira Bhattacharya, Jay M Edelberg, Cynthia Burstein Waldman, Steven J Lester, Andrew Wang, Carolyn Y Ho, Daniel Jacoby, on behalf of EXPLORER-HCM study investigators**

Methods In this phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (EXPLORER-HCM) in 68 clinical cardiovascular centres in 13 countries, patients with hypertrophic cardiomyopathy with an LVOT gradient of 50 mm Hg or greater and New York Heart Association (NYHA) class II–III symptoms were assigned (1:1) to receive mavacamten (starting at 5 mg) or placebo for 30 weeks. Visits for assessment of patient status occurred every

EXPLORER-HCM

EXPLORER-HCM studie faze 3, multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, probíhající v 68 CV centrech ve 13 zemích^{1,2}

Primární cíl:

Porovnat léčebný efekt 30ti týdenního podávání mavakamtenu vs placebo na fyzickou kapacitu a klinické symptomy u pacientů se symptomatickou obstrukční HCM^{1,2}

Sekundární cíle¹:

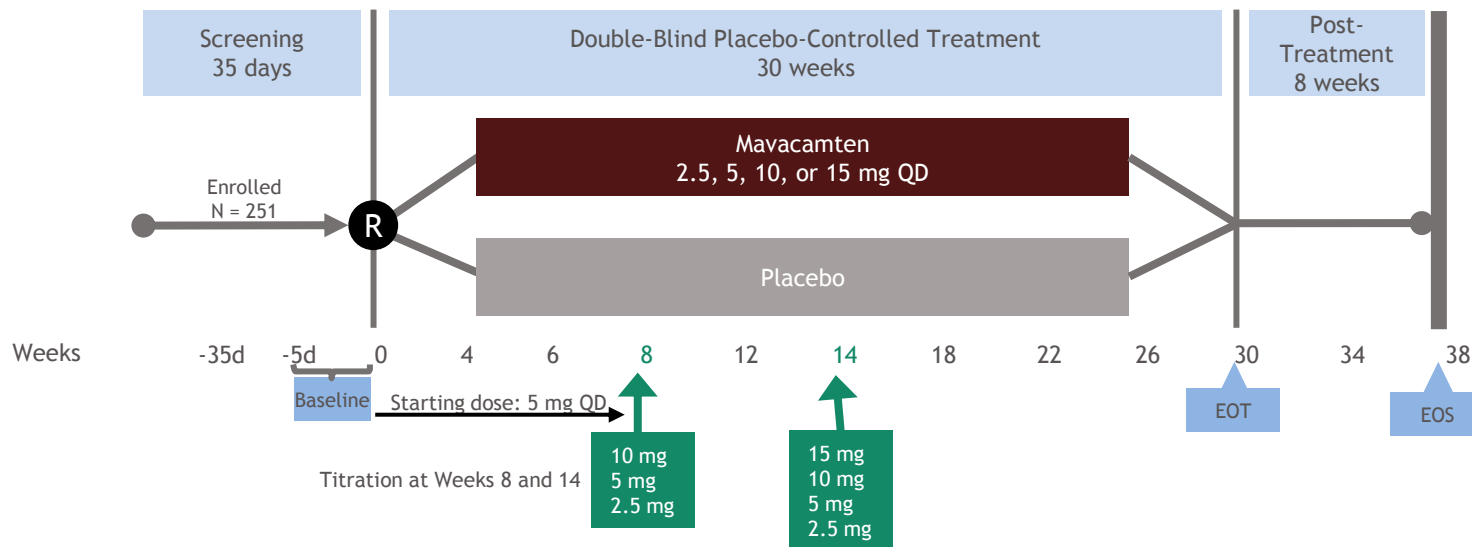
- Porovnat efekt mavakamtenu vs placebo na symptomy a LVOT obstrukci pomocí echokardiografie
- Porovnat efekt mavakamtenu vs placebo na fyzickou aktivitu, klinické příznaky a PROs (patient reported outcomes) mavacamten
- Hodnocení bezpečnosti a tolerability léčby mavakamtenem

HCM, hypertrophic cardiomyopathy, LVOT, left ventricular outflow tract; PRO, patient reported outcome.

1. Olivetto I et al. *Lancet*. 2020;396:759–769. 2. Ho CY et al. *Circ Heart Fail*. 2020;13. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE

EXPLORER-HCM

Pacienti s gradientem LVOT ≥ 50 mmHg a NYHA class II až III symptomy byli randomizováni 1:1 do ramene s mavacamtenem podávaným jednou denně (s počáteční dávkou 5 mg a následnou titrací dávky) nebo s placebem podávaným 30 týdnů



Temporary treatment discontinuation criteria: LVEF < 50% , plasma drug concentration > 1000 ng/mL, excessive QT prolongation

D, day; EOS, end of study; EOT, end of treatment; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVOT, left ventricular outflow tract; NYHA, New York Heart Association; QD, once daily; QTcF, Fridericia-corrected QT interval.
1. Ho CY et al. *Circ Heart Fail.* 2020;13. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006853. 2. Olivetto I et al. *Lancet.* 2020;396:759–769. 3. CAMZYOS [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company. Figure adapted from Ho CY et al. *Circ Heart Fail.* 2020;13. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006853.

EXPLORER-HCM: primární kompozitní cíl

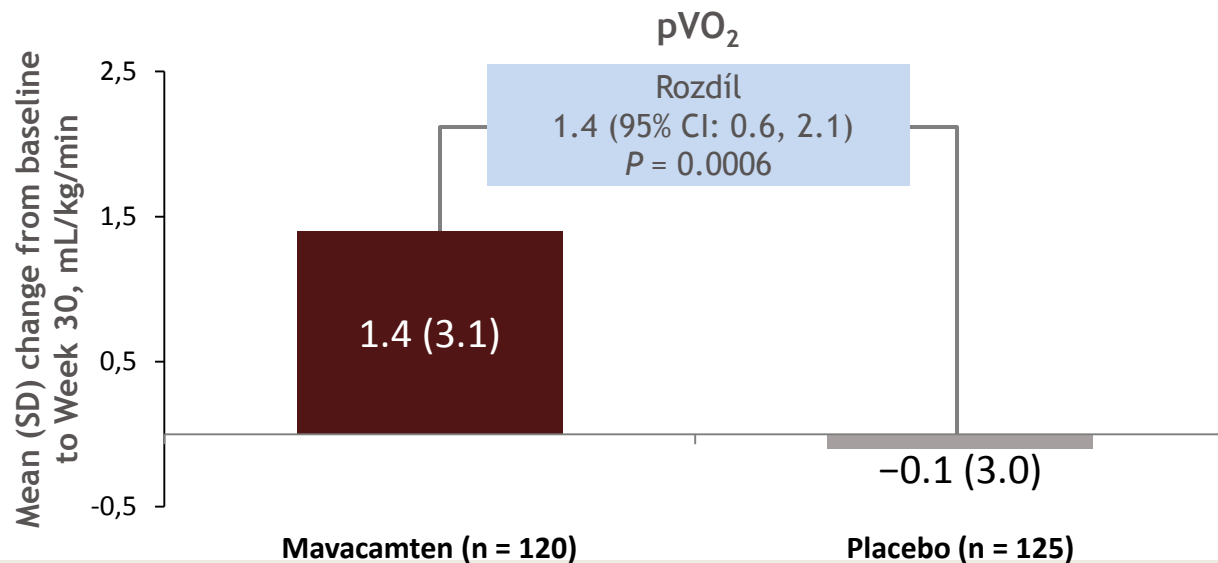
| | Mavacamten (n = 123) n (%) | Placebo (n = 128) n (%) | Rozdíl (95% CI) P hodnota |
|---|----------------------------------|-------------------------------|---|
| Primární kompozitní cíl | 45 (37) | 22 (17) | 19.4 (8.7, 30.1) 0.0005 |
| Cíl 1 ≥ 1.5 mL/kg/min zvýšení pVO ₂ se zlepšením ≥ 1 NYHA class | 41 (33) | 18 (14) | 19.3 (9.0, 29.6) |
| Cíl 2 ≥ 3.0 mL/kg/min zvýšení pVO ₂ bez zhoršení v NYHA class | 29 (24) | 14 (11) | 12.6 (3.4, 21.9) |
| <u>Cíl 1</u> <u>Cíl 2</u> ≥ 3.0 mL/kg/min zvýšení pVO ₂ a zlepšení ≥ 1 NYHA class | 25 (20) | 10 (8) | 12.5 (4.0, 21.0) 0.0005 ^a |

^aP value not alpha controlled.

NYHA, New York Heart Association; pVO₂, peak oxygen consumption.

1. Olivetto I et al. *Lancet*. 2020;396:759–769. 2. CAMZYOS [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company. Adapted from Olivetto I et al. *Lancet*. 2020;396:759–769.

EXPLORER-HCM: změna pVO₂



Signifikantní zvýšení pVO₂ při léčbě mavakamtenem v porovnání s placebem.^{1,2}

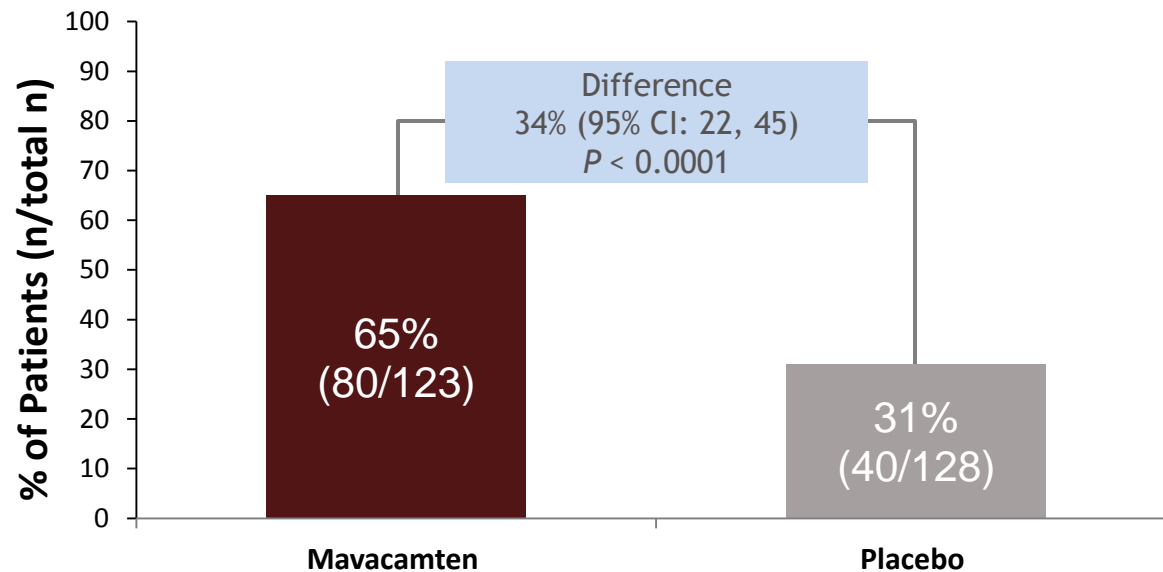
Note: For change from baseline to Week 30, N was the number analyzable for secondary endpoints based on availability of both baseline and Week 30 values.

pVO₂, peak oxygen consumption.

1. Olivetto I et al. *Lancet*. 2020;396:759–769. 2. CAMZYOS [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company. Table adapted from Olivetto I et al. *Lancet*. 2020;396:759–769.

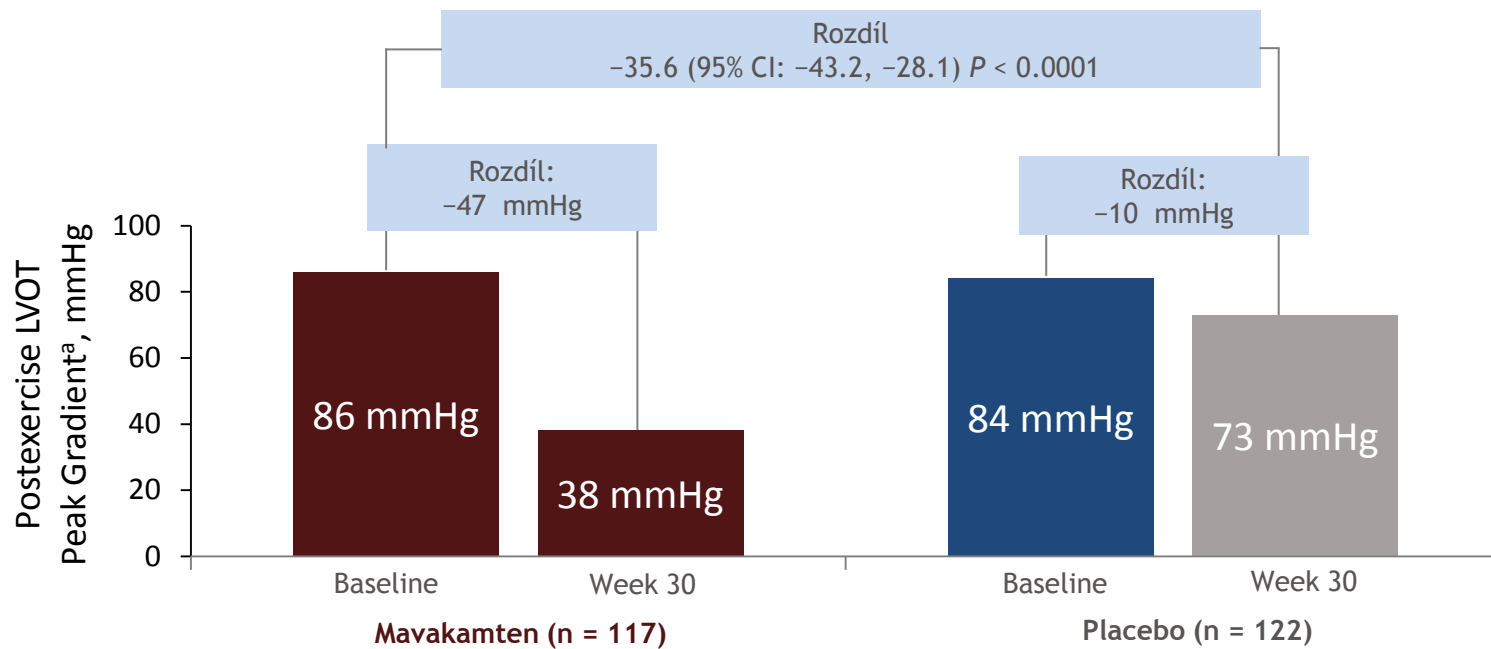
EXPLORER-HCM: zlepšení ≥ 1 NYHA class

Procento pacientů se zlepšením ≥ 1 NYHA class ve 30. týdnu



Note: n was the number analyzable for secondary endpoints based on availability of both baseline and Week 30 values.
NYHA, New York Heart Association.
1. Olivetto I et al. *Lancet*. 2020;396:759–769. 2. CAMZYOS [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.

EXPLORER-HCM sekundární cíl: LVOT gradient po zátěži

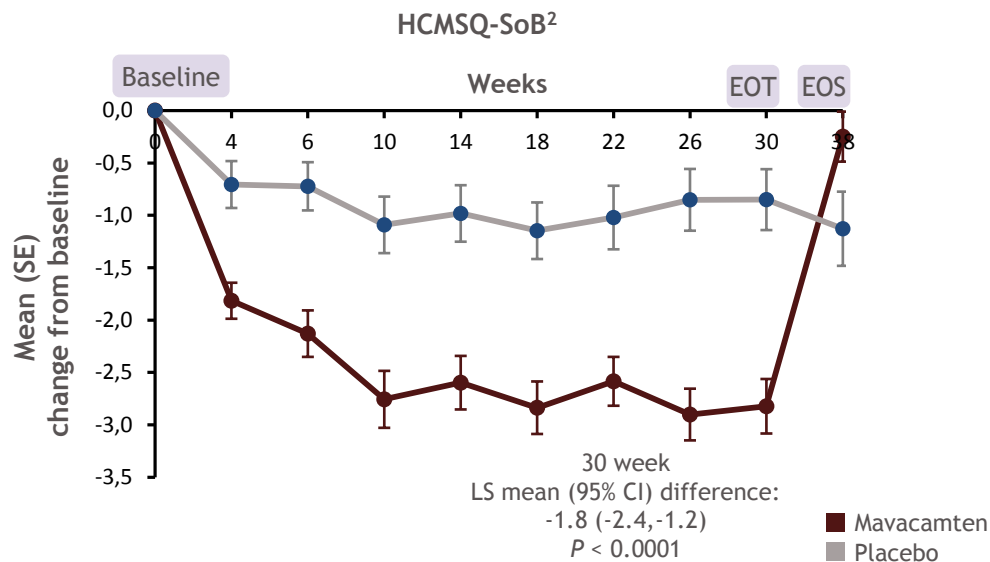
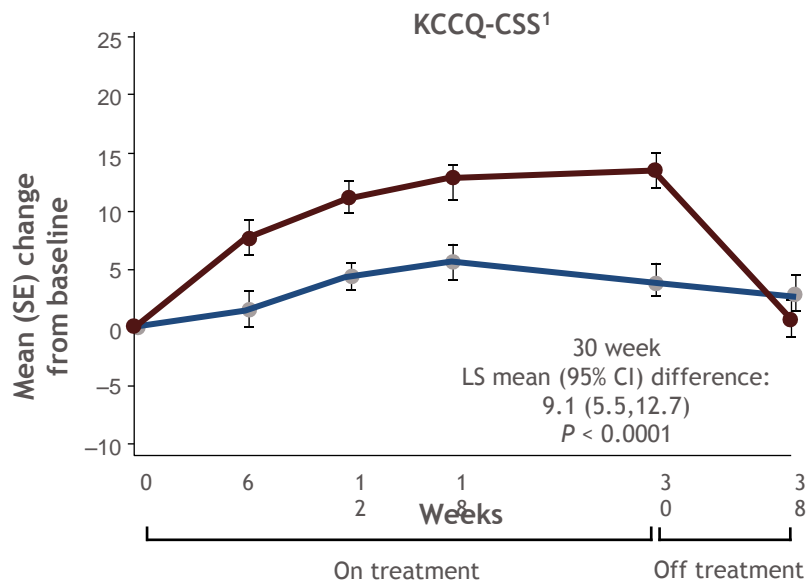


^an values represent the number of patients analyzable for secondary endpoints based on availability of both baseline and Week 30 values.

LVOT, left ventricular outflow tract.

1. Olivetto I et al. Lancet. 2020;396:759–769. 2. CAMZYOS [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.

EXPLORER-HCM - sekundární cíl: kvalita života

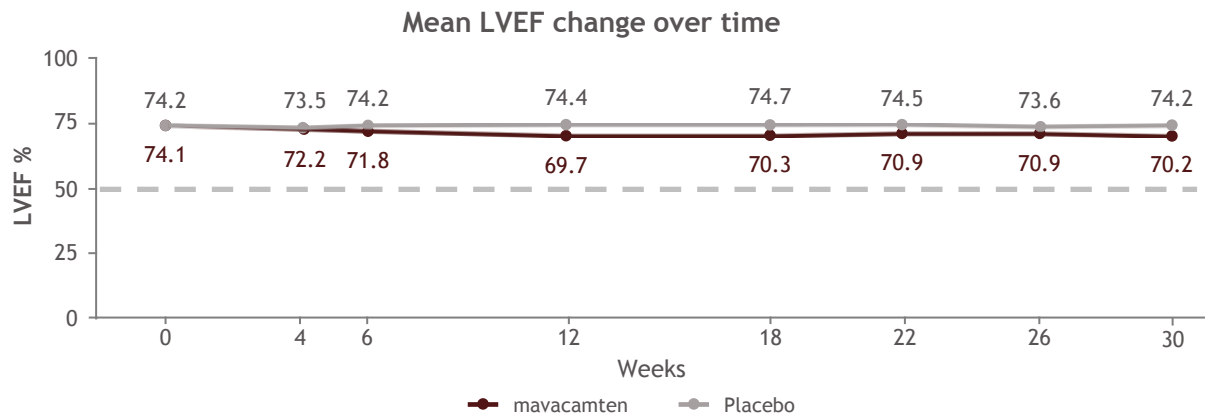


Skóre KCCQ-CSS (pozitivní změna znamená zlepšení) i HCMSQ-SoB (negativní změna znamená zlepšení) bylo zlepšeno při léčbě mavakamtenem v porovnání s placebovou skupinou.³

EOS, end of study; EOT, end of treatment; HCMSQ-SoB, HCM Questionnaire Shortness-of-Breath; KCCQ-CSS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score; LS, least squares.

1. Spertus JA et al. *Lancet*. 2021;397:2467–2475 2. Naidu SS et al. Poster presentation at the ESC–HF 2021 World Congress on Acute Heart Failure; June 29–July 1, 2021; Poster 60612 3. Olivetto I et al. *Lancet*. 2020;396(10253):759–769. Graphs adapted from Spertus JA et al. *Lancet*. 2021;397:2467–2475.

EXPLORER-HCM: změny LVEF v průběhu času



Number of patients at visit

| | | | | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| mavacamten | 123 | 116 | 115 | 111 | 111 | 107 | 113 | 114 |
| placebo | 128 | 115 | 117 | 120 | 119 | 121 | 121 | 119 |

- U 9 pacientů došlo k reversibilnímu snížení LVEF < 50% (medián 48%; range 35%-49%) v průběhu léčby
 - Mavacamten: 7 (6%) pacientů
 - Placebo: 2 (2%) pacienti
- U 3 ze 7 pacientů s mavakamtenem a u 1 of ze 2 pacientů s placebem, se tato redukce klinicky neprojevila
- U všech 7 pacientů léčených mavakamtenem došlo k úpravě LVEF po vysazení léčby mavakamtenem

Note: Dashed line represents the protocol threshold for temporary discontinuation (LVEF < 50%). LVEF, left ventricular ejection fraction.

1. Olivotto I et al. *Lancet*. 2020;396:759–769. 2. CAMZYOS [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company. Figure adapted from Olivotto I et al. *Lancet*. 2020;396:759–769.

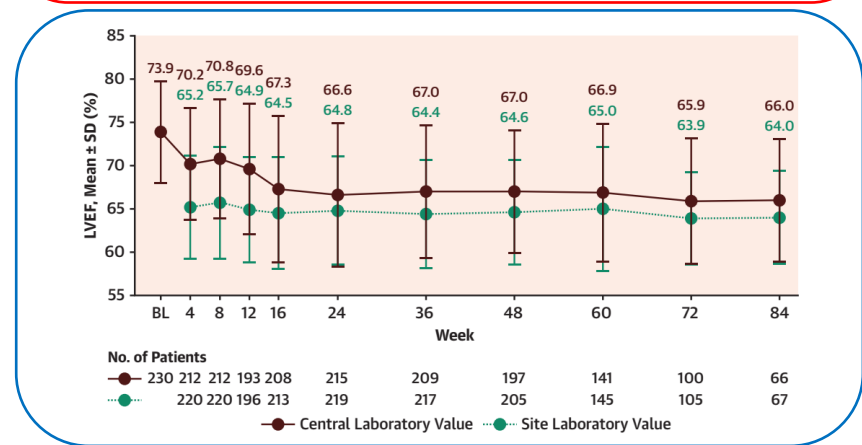
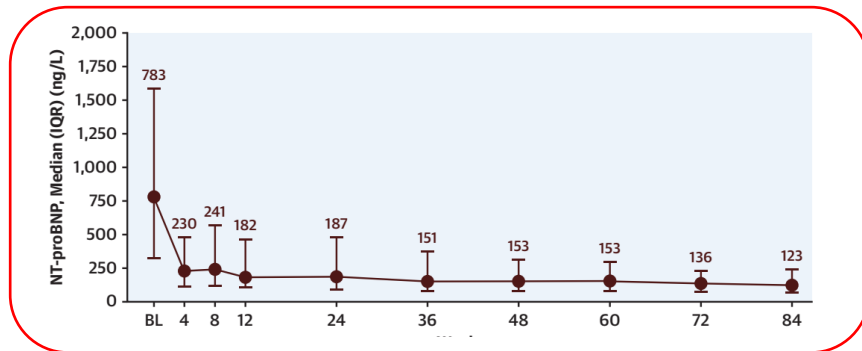
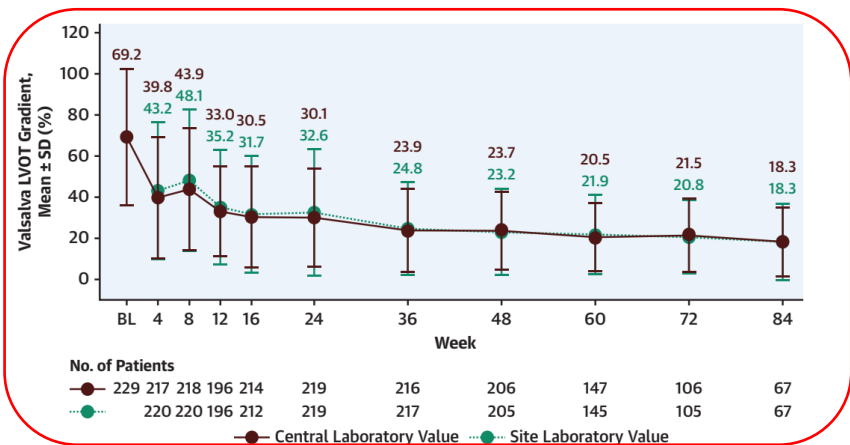
EXPLORER-HCM: Shrnutí

- Mavakamten prokázal ve 30 týdnu léčby zlepšení pacientů s obstrukční HCM ve fyzické kapacitě, LVOT obstrukci, NYHA funkční klasifikaci a dalších klíčových aspektech jejich zdravotního stavu
- EXPLORER-HCM zahrnovala pacienty s předchozí léčbou β -blokátory nebo Ca blokátory, pacienty s předchozí chirurgickou léčbou - SRT (septal reduction therapy), či pacienty bez předchozí léčby
- Výsledky této klinické studie jasně prokázaly benefit první farmakologické léčby zaměřené na inhibici srdečního myosinu pacientů se symptomatickou obstrukční HCM

EXPLORER-HCM – LTE

Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

Interim Results From the MAVA-LTE Study, EXPLORER-LTE Cohort



LVEF reductions <50% occurred in 5% of patients. In most cases, the reductions were transient, reversible, and not associated with adverse events, and treatment was resumed.

Mavacamten v léčbě výrazně symptomatických HOCM – VALOR-HCM

Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy

METHODS Patients with left ventricular (LV) outflow tract (LVOT) gradient ≥ 50 mm Hg at rest/provocation who met guideline criteria for SRT were randomized, double blind, to mavacamten, 5 mg daily, or placebo, titrated up to 15 mg based on LVOT gradient and LV ejection fraction. The primary endpoint was the composite of the proportion of patients proceeding with SRT or who remained guideline-eligible after 16 weeks' treatment.

VALOR-HCM: primární cíl

Primární kompozitní (složený) cíl^{1,2}

Cíl 1

Rozhodnutí provést SRT před nebo
v týdnu 16

nebo

Cíl 2

Zvážení vhodnosti provedení SRT dle guidelines
v týdnu 16

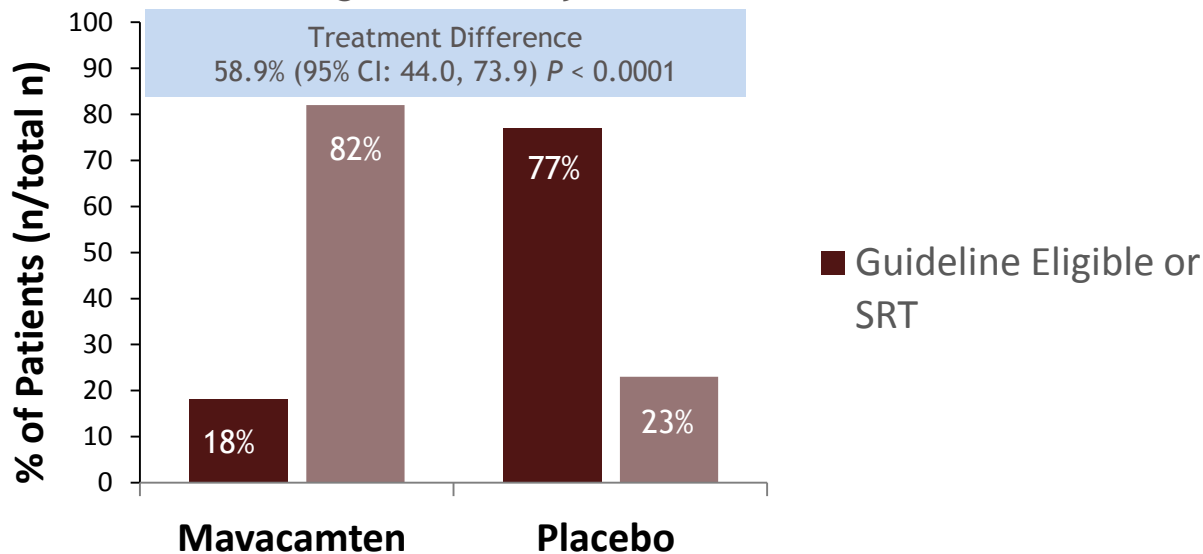
Primární složený cíl je dosažen splněním cíle 1 nebo 2

HCM, hypertrophic cardiomyopathy; SRT, septal reduction therapy.

1. Desai MY et al. *Am Heart J.* 2021;239:80-89. Schematic adapted from Desai MY et al. *Am Heart J.* 2021;239:80-89. 2. Desai MY et al. *JACC.* 2022;80:95-108.

VALOR-HCM: primární cíl, týden 16

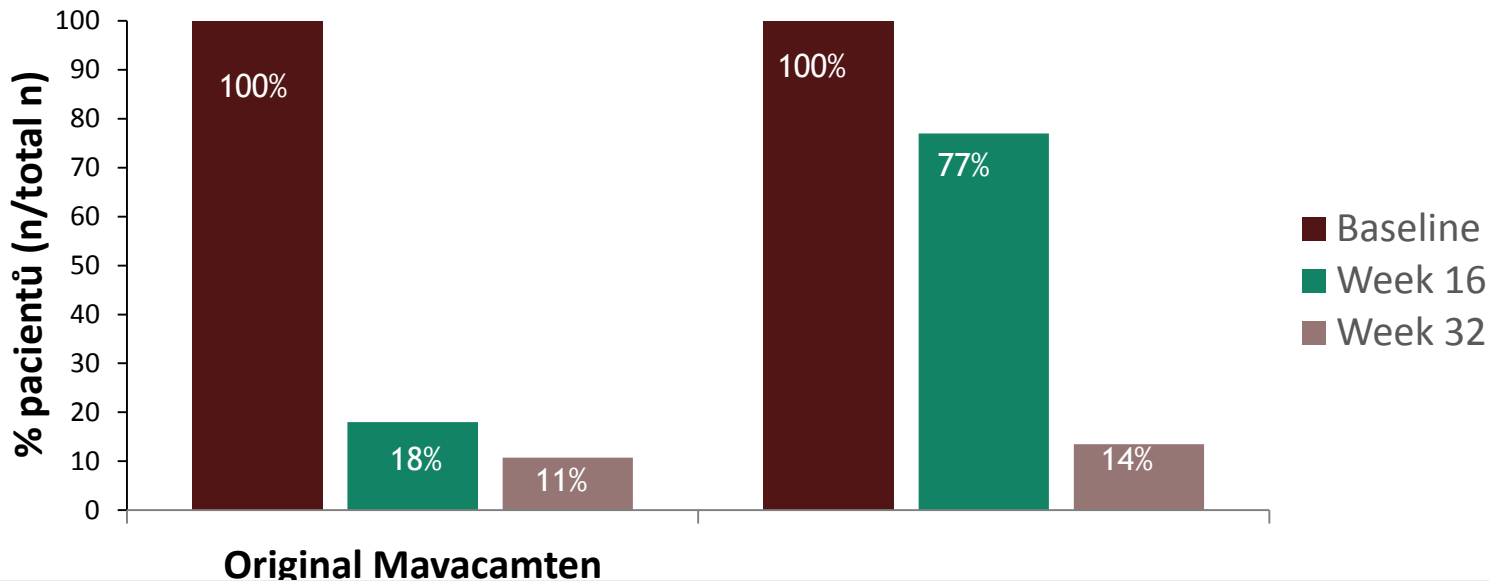
Pacienti, u kterých byla provedena SRT nebo byli pro ni vhodní dle guidelines v týdnu 16



After 16 weeks of treatment, a significantly higher proportion of placebo patients met guideline criteria for SRT or chose to undergo SRT vs the mavacamten patients.

HCM, hypertrophic cardiomyopathy; SRT, septal reduction therapy.
Desai MY et al. *JACC*. 2022;80:95-108. Figure adapted from Desai MY et al. *JACC*. 2022;80:95-108.

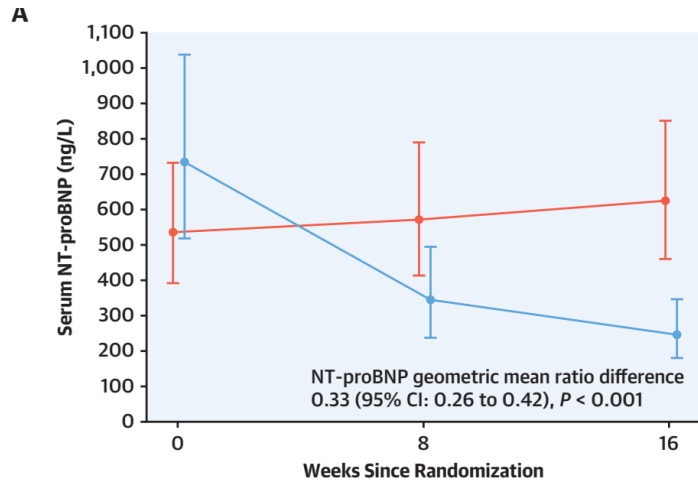
VALOR-HCM: SRT kompozitní cíl, týden 32



V 32. týdnu nebylo 88% pacientů vhodných pro SRT, 95% pacientů dále nechtělo podstoupit invazivní proceduru a zvolilo si pokračování v dlouhodobé extenzi této studie.

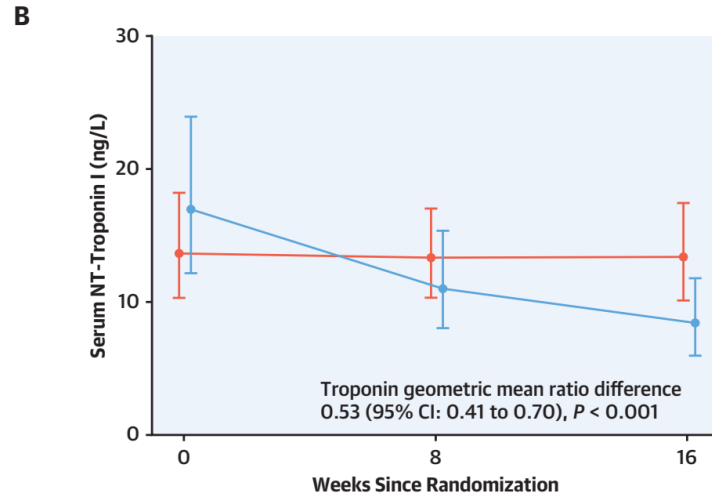
^aThe Placebo to Mavacamten Crossover group refers to the patients who were originally randomized to placebo in the placebo-controlled treatment phase (Week 1-16) and crossed over to mavacamten at Week 16 in the active-controlled treatment phase (Week 16-32). SRT, septal reduction therapy.
Desai MY, et al. [published online ahead of print, 2022 Nov 6]. *Circulation*. 2022;10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534. Figure adapted from Desai MY, et al. [published online ahead of print, 2022 Nov 6]. *Circulation*. 2022;10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534.

VALOR-HCM - biomarkery



Treatment Groups (N)

| | | | |
|------------|----|----|----|
| Placebo | 56 | 54 | 52 |
| Mavacamten | 56 | 55 | 55 |



Treatment Groups (N)

| | | | |
|------------|----|----|----|
| Placebo | 56 | 54 | 52 |
| Mavacamten | 56 | 55 | 55 |

VALOR-HCM: Shrnutí

- U pacientů, u kterých měla být provedena SRT, mavacamten signifikantně zredukoval tuto potřebu/nutnost tím, že zlepšil v týdnu 16:
 - Postexercise LVOT gradient
 - NYHA functional class
 - KCCQ-CSS
 - Cardiac biomarkers (NT-proBNP and troponin I)
- Pacienti léčení mavacamtenem (od vstupu do studie/po crossoveru) prokazovali zlepšení ve stanovených parametrech v týdnu 16 i následně v týdnu 32

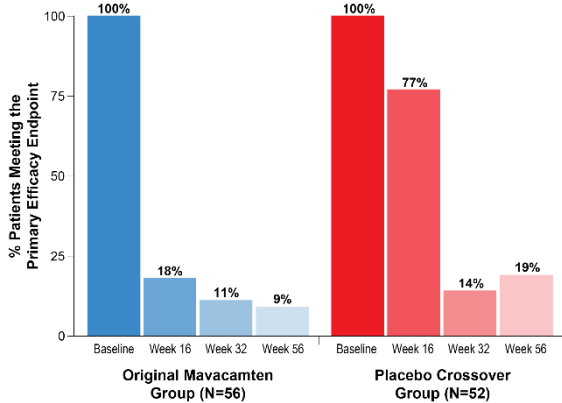
HCM, hypertrophic cardiomyopathy; KCCQ-CSS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score; LVOT, left ventricular outflow tract; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SRT, septal reduction therapy.
*Please refer to market-specific label for considerations on concomitant disopyramide and mavacamten use.

1. Desai MY et al. *JACC*. 2022;80:95-108. 2. Desai MY, et al. [published online ahead of print, 2022 Nov 6]. *Circulation*. 2022;10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062534.

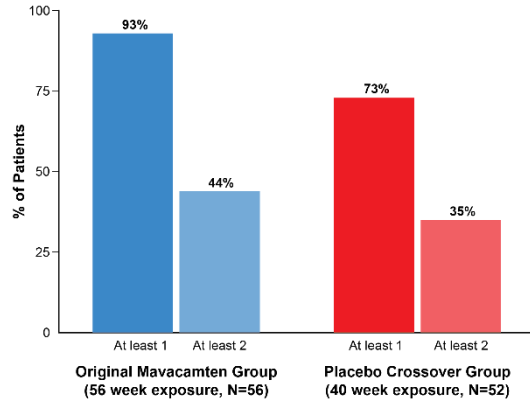
VALOR-HCM – LTE

Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction
Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial

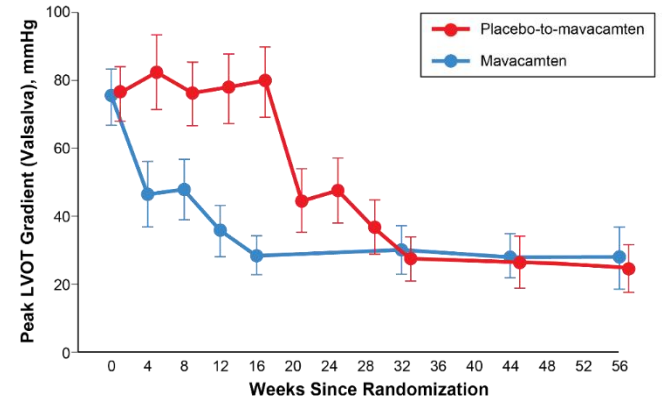
Principal Composite Endpoint



NYHA Class Improvement At Week 56



Valsalva LVOT Gradient



VALOR-HCM – LTE - bezpečnost

Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy
Referred for Septal Reduction

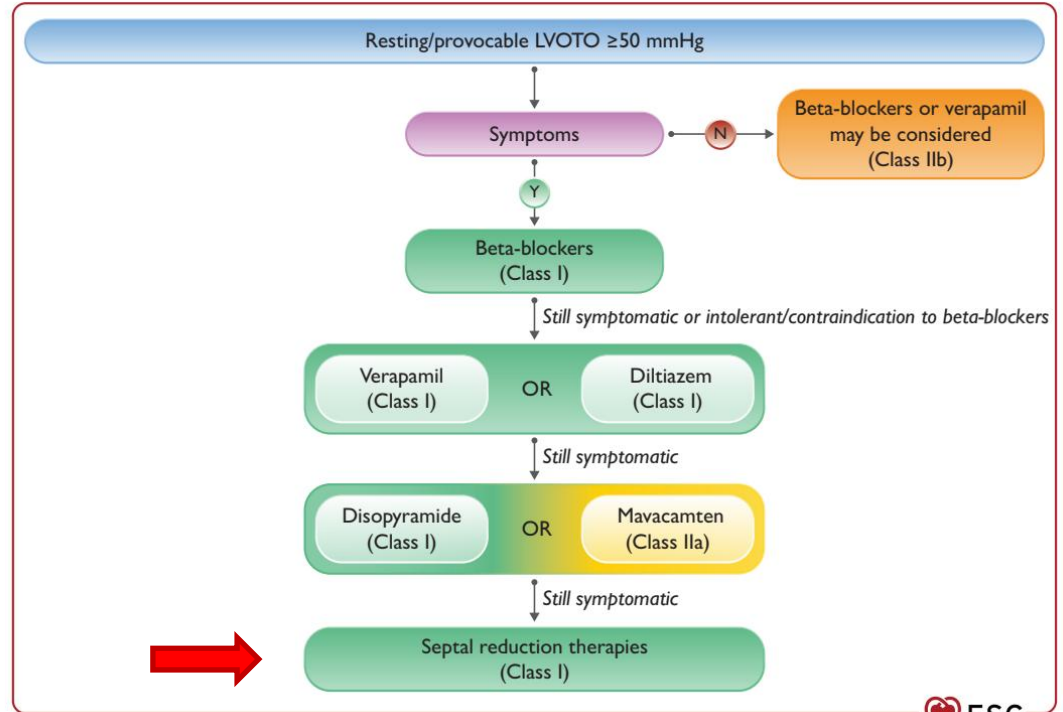
Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial

Overall, 12 of 108 patients (11.1%; 95% CI, 5.87%-18.60%), which represents 7 of 56 patients (12.5%) in the original mavacamten group and 5 of 52 patients (9.6%) in the placebo crossover group, had an LVEF less than 50% (2 with LVEF \leq 30%, one of whom died), and 9 of 12 patients (75%) continued treatment.

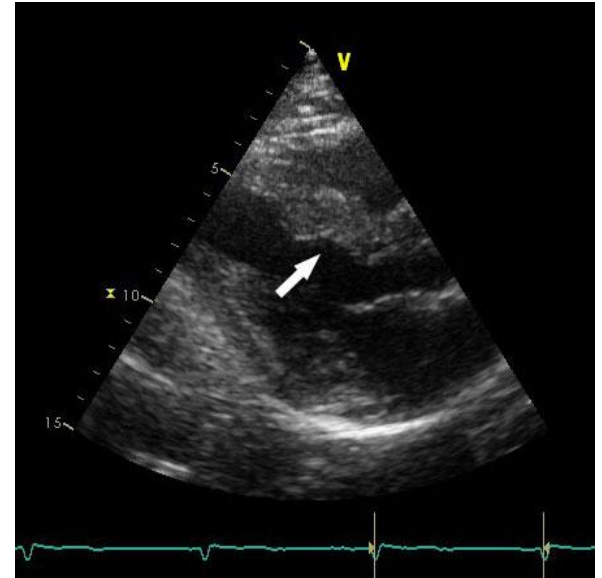
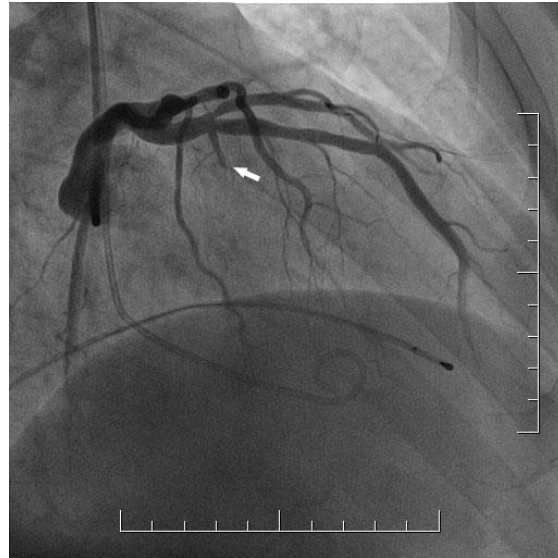
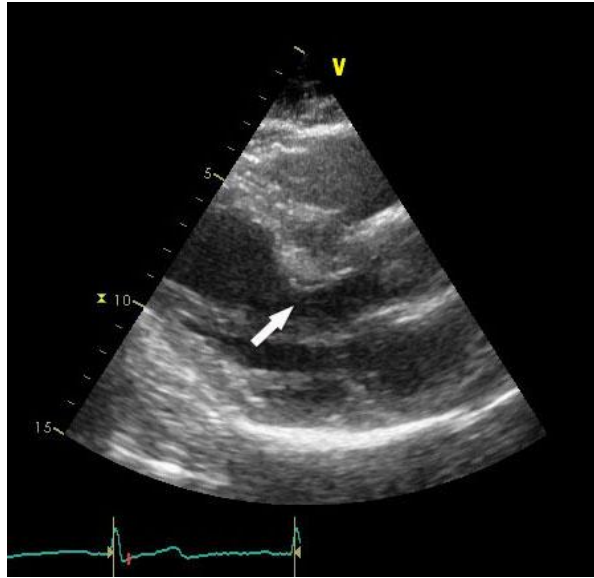
CONCLUSIONS AND RELEVANCE Results of this randomized clinical trial showed that in patients with symptomatic obstructive HCM, mavacamten reduced the need for SRT at week 56, with sustained improvements in LVOT gradients and symptoms. Although this represents a useful therapeutic option, given the potential risk of LV systolic dysfunction, there is a continued need for close monitoring.

SRT u HOCM – až když selže farmakologická léčba...

| Recommendations | Class ^a | Level ^b |
|--|--------------------|--------------------|
| It is recommended that SRT be performed by experienced operators working as part of a multidisciplinary team expert in the management of HCM. <small>664,665,687,695,696,708–710</small> | I | C |
| SRT to improve symptoms is recommended in patients with a resting or maximum provoked LVOT gradient of ≥ 50 mmHg who are in NYHA/Ross functional class III–IV, despite maximum tolerated medical therapy. <small>697–702</small> | I | B |
| Septal myectomy, rather than ASA, is recommended in children with an indication for SRT, as well as in adult patients with an indication for SRT and other lesions requiring surgical intervention (e.g. mitral valve abnormalities). <small>673</small> | I | C |
| SRT should be considered in patients with recurrent exertional syncope caused by a resting or maximum provoked LVOTO gradient ≥ 50 mmHg despite optimal medical therapy. <small>686,711–713</small> | IIa | C |



...nebudou si intervenční kardiologové hledat jinou práci?



ZÁVĚRY

- **Specifická léčba kardiomyopatií se postupně stává realitou.**
- **Mavacamten má u HOCM mnohem přesvědčivější evidenci, než stávající léčba „první linie“, tedy BB a non-dihydropiridinové CaA**
- **Významně snižuje nejen gradient v LVOT a symptomatologii, ale vede k jasnému zlepšení kvality života.**
- **Díky mavacamtenu máme k dispozici inovativní velmi efektivní preparát s potenciálem přinést revoluci do léčby HOCM.**
- **Titrační fáze je relativně komplikovaná a jejím průběhu i v udržovací fázi léčby je nutno sledovat vývoj EF LK – klíčová role center pro léčbu HCM.**



Děkuji za pozornost!

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