▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 12 mg nivolumabu a 4 mg relatlimabu.
Jedna 20ml lahvička obsahuje 240 mg nivolumabu a 80 mg relatlimabu.

Nivolumab a relatlimab jsou lidské imunoglobuliny G4 (IgG4), monoklonální protilátky vytvářené v ovariálních buňkách čínských křečíků rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá až opalescentní, bezbarvá až slabě žlutá tekutina, která v podstatě neobsahuje žádné částice. Roztok má pH přibližně 5,8 a osmolalitu přibližně 310 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Opdualag je indikován k léčbě první linie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících od 12 let s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 %.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a řídit lékař se zkušenostmi s léčbou nádorů.

Pacienti léčení přípravkem Opdualag musí dostat kartu pacienta a informace o rizicích přípravku Opdualag (viz také příbalová informace).

<u>Testování na PD-L1</u>
Pacienti mají být k léčbě přípravkem Opdualag vybíráni na základě exprese PD-L1 potvrzené validovaným testem (viz body 4.4 a 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku pro dospělé a dospívající od 12 let je 480 mg nivolumabu a 160 mg relatlimabu jednou za 4 týdny v intravenózní infuzi podávané po dobu 30 minut. Tato dávka je stanovena pro dospívající pacienty s tělesnou hmotností alespoň 30 kg (viz bod 5.2).

V léčbě přípravkem Opdualag se má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo do doby, kdy přestane být léčba pacientem tolerována. Zvyšování ani snižování dávky se nedoporučuje. V závislosti na individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné odložení nebo ukončení dávkování. Pokyny pro trvalé ukončení léčby nebo přerušení dávek jsou uvedeny v tabulce 1. Podrobné pokyny pro řešení imunitně podmíněných nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Tabulka 1: Doporučená úprava léčby přípravkem Opdualag

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	**Závažnost**	**Úprava léčby**
Imunitně podmíněná pneumonitida	Pneumonitida 2. stupně	Pozdržte dávku(y), dokud symptomy neustoupí, nezlepší se rentgenové abnormality a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Pneumonitida 3. nebo 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná kolitida	Průjem nebo kolitida 2. nebo 3. stupně	Pozdržte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Průjem nebo kolitida 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná hepatitida	Zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) nebo alaninaminotransferázy (ALT) na více než 3násobek a až do 5násobku horního limitu normální hodnoty (ULN) nebo zvýšení celkového bilirubinu na více než 1,5násobek a až do 3násobku ULN	Pozdržte dávku(y), dokud se laboratorní hodnoty nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy, je-li potřebná.
	Zvýšení AST nebo ALT na více než 5násobek ULN bez ohledu na výchozí hodnotu nebo zvýšení celkového bilirubinu na více než 3násobek ULN nebo současné zvýšení AST nebo ALT na více než 3násobek ULN a zvýšení celkového bilirubinu na více než 2násobek ULN	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněná nefritida a porucha funkce ledvin	Zvýšení kreatininu 2. nebo 3. stupně	Pozdržte dávku(y), dokud se kreatinin nevrátí na výchozí hodnotu a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Zvýšení kreatininu 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	**Závažnost**	**Úprava léčby**
Imunitně podmíněná endokrinopatie	Symptomatická hypotyreóza 2. nebo 3. stupně, hypertyreóza, hypofyzitida Adrenální insuficience 2. stupně Diabetes mellitus 3. stupně	Pozdržte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy (je-li potřebná vzhledem k příznakům akutního zánětu). Léčba má pokračovat současně s hormonální substituční léčbou[a], pokud nejsou přítomny žádné příznaky.
	Hypotyreóza 4. stupně Hypertyreóza 4. stupně Hypofyzitida 4. stupně Adrenální insuficience 3. nebo 4. stupně Diabetes mellitus 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky	Vyrážka 3. stupně	Pozdržte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy.
	Suspektní Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN)	Pozdržte dávku(y)
	Vyrážka 4. stupně Potvrzený SJS / potvrzená TEN	Trvale ukončete léčbu (viz bod 4.4).
Imunitně podmíněná myokarditida	Myokarditida stupně 2	Pozdržte dávku(y), dokud symptomy neustoupí a není dokončena léčba kortikosteroidy[b]
	Myokarditida 3. nebo 4. stupně	Trvale ukončete léčbu.
Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky	3. stupeň (první výskyt)	Pozdržte dávku(y)
	4. stupeň nebo recidivující 3. stupeň; přetrvávající 2. nebo 3. stupeň i přes úpravu léčby; nemožnost snížit dávku kortikosteroidu na 10 mg prednisonu nebo její ekvivalent denně	Trvale ukončete léčbu.

Poznámka: Stupně toxicity jsou v souladu s běžnými terminologickými kritérii nežádoucích účinků podle *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, verze 5.0 (NCI-CTCAE v5).

[a] Doporučení pro použití hormonální substituční léčby je uvedeno v bodu 4.4.

[b] Bezpečnost opakovaného zahájení léčby přípravkem Opdualag u pacientů s imunitně podmíněnou myokarditidou v anamnéze není známa.

Zvláštní populace

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Opdualag u dětí do 12 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.2).

Starší pacienti
U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Data získaná sledováním pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezená na vyvození závěrů ohledně této populace.

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Data získaná sledováním pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou příliš omezená na vyvození závěrů u této populace.

Způsob podání

Přípravek Opdualag je určen pouze k intravenóznímu podání. Podává se v intravenózní infuzi po dobu 30 minut.

Přípravek Opdualag se nesmí podávat jako intravenózní injekce technikou „push“ ani jako bolusová injekce.
Přípravek Opdualag se může používat neředěný nebo ředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%) (viz bod 6.6).

Návod k přípravě a zacházení s tímto léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost
Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hodnocení statusu exprese PD-L1
Při hodnocení statusu exprese PD-L1 nádoru je důležité použít dobře validovanou a robustní metodiku.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky
U nivolumabu v kombinaci s relatlimabem se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky vyžadující náležitou léčbu včetně nasazení kortikosteroidů a úpravy léčby (viz bod 4.2).

Současně se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující zároveň více než jeden orgánový systém.

Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek přípravku Opdualag se může objevit kdykoli během podávání nebo po ukončení léčby.

Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno příslušné vyhodnocení pro potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být přípravek Opdualag vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, musí být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně jednoho měsíce. Rychlé snížení dávky by mohlo vést ke zhoršení nebo recidivě nežádoucího účinku. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení navzdory použití kortikosteroidů, je třeba přidat jinou imunosupresivní léčbu než kortikosteroidy.

U pacientů s preexistujícím autoimunitním onemocněním (*autoimmune disease,* AID) údaje z observačních studií naznačují, že riziko imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků po léčbě

inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce může být zvýšené v porovnání s rizikem u pacientů bez preexistujícího AID. Kromě toho docházelo častěji ke vzplanutí základních AID, většina z nich byla ale mírná a zvládnutelná. Údaje specifické pro kombinaci nivolumabu a relatlimabu nejsou však dostatečné.

Přípravek Opdualag nemá být znovu nasazen, dokud pacient dostává imunosupresivní dávky kortikosteroidů nebo jinou imunosupresivní léčbu. K předcházení oportunním infekcím u pacientů dostávajících imunosupresivní terapii se může použít profylaktické podání antibiotik.

V případě závažných opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být přípravek Opdualag trvale vysazen.

Imunitně podmíněná pneumonitida
Při léčbě nivolumabem v kombinaci s relatlimabem byla pozorována závažná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění včetně fatálního případu (viz bod 4.8). U pacientů mají být monitorovány známky a příznaky pneumonitidy, jako jsou rentgenové změny (např. fokální opacity typu mléčného skla, ložiskové infiltráty), dušnost a hypoxie. Infekční etiologii a etiologii spojenou se základním onemocněním je třeba vyloučit.

U pneumonitidy 3. nebo 4. stupně musí být podávání přípravku Opdualag ukončeno trvale a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 2 až 4 mg/kg methylprednisolonu denně.

U (symptomatické) pneumonitidy 2. stupně má být přípravek Opdualag vysazen a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 mg/kg methylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit přípravek Opdualag po postupném snížení dávky kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze dávku kortikosteroidů zvýšit na dávku odpovídaící 2 až 4 mg/kg methylprednisolonu denně a musí být trvale ukončeno podávání přípravku Opdualag.

Imunitně podmíněná kolitida
Při léčbě nivolumabem v kombinaci s relatlimabem byly pozorovány závažné průjmy nebo kolitida (viz bod 4.8). U pacientů je třeba monitorovat výskyt průjmu a dalších symptomů kolitidy, jako je bolest břicha a hlen a/nebo krev ve stolici. U pacientů s imunitně podmíněnou kolitidou refrakterní na léčbu kortikosteroidy byla hlášena cytomegalovirová (CMV) infekce/reaktivace cytomegaloviru. Infekční a jiné možné etiologie průjmu je třeba vyloučit; musí se tedy provést vhodné laboratorní testy a další vyšetření. Pokud je potvrzena diagnóza imunitně podmíněné kolitidy refrakterní na léčbu kortikosteroidy, je třeba zvážit přidání jiného imunosupresiva k terapii kortikosteroidy nebo náhradu této terapie.

U průjmu nebo kolitidy 4. stupně musí být trvale ukončeno podávání přípravku Opdualag a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 až 2 mg/kg methylprednisolonu denně.

U průjmu nebo kolitidy 3. stupně má být přípravek Opdualag vysazen a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 až 2 mg/kg methylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit přípravek Opdualag po postupném snížení dávky kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, podávání přípravku Opdualag musí být trvale ukončeno.

U průjmu nebo kolitidy 2. stupně má být přípravek Opdualag vysazen. Přetrvávající průjem nebo kolitida mají být léčeny podáním kortikosteroidů v dávce odpovídající 0,5–1 mg/kg methylprednisolonu denně. Po zlepšení může být v případě potřeby po postupném snížení dávky kortikosteroidů přípravek Opdualag znovu nasazen. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit dávku kortikosteroidů na dávku odpovídající 1 až 2 mg/kg methylprednisolonu denně a podávání přípravku Opdualag musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná hepatitida
Při léčbě nivolumabem v kombinaci s relatlimabem byla pozorována závažná hepatitida (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni kvůli známkám a příznakům hepatitidy, jako je zvýšení transamináz a celkového bilirubinu. Infekční etiologie a etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

Dojde-li ke zvýšení AST nebo ALT na více než 5násobek ULN bez ohledu na výchozí hodnotu, zvýšení celkového bilirubinu na více než 3násobek ULN nebo současnému zvýšení AST nebo ALT na více než 3násobek ULN a zvýšení celkového bilirubinu na více než 2násobek ULN, musí být přípravek Opdualag trvale vysazen a nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 až 2 mg/kg methylprednisolonu denně.

Při zvýšení AST/ALT na více než 3násobek a až do 5násobku ULN nebo při zvýšení celkového bilirubinu na více než 1,5násobek a až do 3násobku ULN musí být přípravek Opdualag vysazen. Přetrvávající zvýšení těchto laboratorních hodnot má být léčeno kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5–1 mg/kg methylprednisolonu denně. Po zlepšení může být v případě potřeby po postupném snížení dávky kortikosteroidů přípravek Opdualag znovu nasazen. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, má být zvýšena dávka kortikosteroidů na dávku odpovídající 1 až 2 mg/kg metylprednisolonu denně a podávání přípravku Opdualag musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněná nefritida a porucha funkce ledvin
Při léčbě nivolumabem v kombinaci s relatlimabem byla pozorována závažná nefritida a porucha funkce ledvin (viz bod 4.8). Pacienti mají být monitorováni kvůli známkám a příznakům nefritidy nebo poruchy funkce ledvin. U většiny pacientů dochází k asymptomatickému nárůstu kreatininu v séru. Etiologie spojená se základním onemocněním má být vyloučena.

Při zvýšení kreatininu v séru 4. stupně musí být podávání přípravku Opdualag trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 až 2 mg/kg methylprednisolonu denně.

Při zvýšení kreatininu v séru 2. nebo 3. stupně má být přípravek Opdualag vysazen a nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 0,5 až 1 mg/kg methylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit přípravek Opdualag po postupném snížení dávky kortikosteroidů. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze kortikosteroidy zvýšit na dávku odpovídající 1 až 2 mg/kg methylprednisolonu denně a podávání přípravku Opdualag musí být trvale ukončeno.

Imunitně podmíněné endokrinopatie
Při léčbě nivolumabem v kombinaci s relatlimabem byly pozorovány závažné endokrinopatie jako hypotyreóza, hypertyreóza, adrenální insuficience (včetně sekundární adrenokortikální insuficience), hypofyzitida (včetně hypopituitarismu) a diabetes mellitus. Případy diabetické ketoacidózy byly pozorovány při monoterapii nivolumabem a potenciálně se mohou vyskytnout u nivolumabu v kombinaci s relatlimabem (viz bod 4.8).

Pacienti mají být sledováni z hlediska klinických známek a příznaků endokrinopatií a hyperglykémie a z hlediska změn funkce štítné žlázy (při zahájení léčby, pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického zhodnocení). U pacientů se může objevit únava, bolest hlavy, změny duševního stavu, bolest břicha, neobvyklé střevní projevy a hypotenze, nebo nespecifické symptomy, které se mohou podobat jiným příčinám jako mozkovým metastázám nebo základnímu onemocnění. Pokud není zjištěna jiná etiologie, mají být příznaky nebo symptomy endokrinopatií považovány za imunitně podmíněné.

Dysfunkce štítné žlázy
U symptomatické hypotyreózy má být přípravek Opdualag vysazen a podle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba. U symptomatické hypertyreózy má být přípravek Opdualag vysazen a podle

potřeby má být zahájena léčba tyreostatiky. Pokud existuje podezření na akutní zánět štítné žlázy, má být zváženo nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1–2 mg/kg methylprednisolonu denně. Po zlepšení může být v případě potřeby po postupném snížení dávky kortikosteroidů přípravek Opdualag znovu nasazen. Monitorování funkce štítné žlázy má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba. U život ohrožující hypertyreózy (4. stupně) nebo hypotyreózy musí být přípravek Opdualag trvale vysazen.

Adrenální insuficience
U závažné (3. stupně) nebo život ohrožující (4. stupně) adrenální insuficience musí být přípravek Opdualag trvale vysazen. U symptomatické adrenální insuficience 2. stupně má být přípravek Opdualag vysazen a podle potřeby má být zahájena fyziologická substituce kortikosteroidů. Monitorování funkce nadledvin a hladin hormonů má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituce kortikosteroidů.

Hypofyzitida
U život ohrožující hypofyzitidy (4. stupně) musí být přípravek Opdualag trvale vysazen. U symptomatické hypofyzitidy 2. nebo 3. stupně má být přípravek Opdualag vysazen a podle potřeby má být zahájena hormonální substituční léčba. Pokud existuje podezření na akutní zánět hypofýzy, má být zváženo nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1–2 mg/kg methylprednisolonu denně. Po zlepšení může být v případě potřeby po postupném snížení dávky kortikosteroidů přípravek Opdualag znovu nasazen. Monitorování funkce hypofýzy a hladin hormonů má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající hormonální substituční léčba.

Diabetes mellitus
U symptomatického diabetu má být přípravek Opdualag vysazen a podle potřeby má být zahájena substituční léčba inzulinem. Monitorování krevního cukru má i nadále pokračovat, aby byla zajištěna odpovídající substituce inzulinu. U život ohrožujícího diabetu musí být přípravek Opdualag trvale vysazen.

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky
Při léčbě nivolumabem v kombinaci s relatlimabem byla pozorována závažná vyrážka (viz bod 4.8). Podávání přípravku Opdualag má být přerušeno při vyrážce 3. stupně a ukončeno při stupni 4. Závažná vyrážka má být léčena vysokými dávkami kortikosteroidů odpovídajícími dávce 1 až 2 mg/kg methylprednisolonu denně.

Vzácné případy SJS a TEN, některé z nich s fatálním výsledkem, byly pozorovány u monoterapie nivolumabem a potenciálně se mohou vyskytnout u nivolumabu v kombinaci s relatlimabem. Pokud je podezření na příznaky nebo známky SJS nebo TEN, má být léčba přípravkem Opdualag přerušena a pacient má být doporučen k vyšetření a léčbě na specializovaném oddělení. Pokud je během používání přípravku Opdualag u pacienta potvrzena diagnóza SJS nebo TEN, doporučuje se trvalé ukončení léčby (viz bod 4.2).

Opatrnosti je třeba, pokud se zvažuje použití přípravku Opdualag u pacienta, u kterého se dříve vyskytla závažná nebo život ohrožující kožní nežádoucí reakce na předchozí léčbu jinými imunostimulačními protinádorovými léky.

Imunitně podmíněná myokarditida
Při léčbě nivolumabem v kombinaci s relatlimabem byla pozorována závažná imunitně podmíněná myokarditida. Diagnóza myokarditidy vyžaduje vysokou míru obezřetnosti. Pacienti s kardiálními nebo kardiopulmonálními příznaky mají být vyšetřeni s ohledem na potenciální myokarditidu. Pokud podezření na myokarditidu existuje, má být urychleně zahájeno podávání vysokých dávek kortikosteroidů

(prednison 1–2 mg/kg/den nebo methylprednisolon 1–2 mg/kg/den) a urychleně konzultován kardiolog a zahájeno diagnostické vyšetření podle aktuálně platných klinických postupů. Jakmile je stanovena diagnóza myokarditidy, má být léčba přípravkem Opdualag přerušena nebo trvale ukončena, jak je popsáno níže.

U myokarditidy 3. nebo 4. stupně musí být podávání přípravku Opdualag trvale ukončeno a mají být nasazeny kortikosteroidy v dávce odpovídající 2 až 4 mg/kg methylprednisolonu denně (viz bod 4.2).

U myokarditidy 2. stupně má být přípravek Opdualag vysazen a zahájena léčba kortikosteroidy v dávce odpovídající 1 až 2 mg/kg methylprednisolonu denně. Po zlepšení lze po postupném snížení dávky kortikosteroidů zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem Opdualag. Jestliže dojde ke zhoršení nebo se nedostaví zlepšení přes nasazení kortikosteroidů, mají být kortikosteroidy zvýšeny na dávku odpovídající 2 až 4 mg/kg methylprednisolonu denně a přípravek Opdualag musí být trvale vysazen (viz bod 4.2).

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky
Následující klinicky významné imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem hlášeny vzácně: uveitida, pankreatitida, syndrom Guillainův-Barrého, myositida/rhabdomyolýza, myasthenia gravis, encefalitida, hemolytická anemie, syndrom Vogtův-Koyanagiho-Haradův (VKH).

Následující další klinicky významné imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly u pacientů léčených nivolumabem v monoterapii nebo nivolumabem v kombinaci s jinými schválenými látkami hlášeny vzácně: demyelinizace, autoimunitní neuropatie (včetně parézy n. facialis a n. abducens), myastenický syndrom, aseptická meningitida, gastritida, sarkoidóza, duodenitida, hypoparathyreóza a neinfekční cystitida.

U podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky má být provedeno příslušné vyšetření k potvrzení etiologie nebo vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být přípravek Opdualag vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Po zlepšení lze přípravek Opdualag po postupném snížení dávky kortikosteroidů znovu nasadit. V případě závažných opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být přípravek Opdualag trvale vysazen.

<u>Další důležitá upozornění a opatření, včetně skupinových účinků</u>
U pacientů léčených inhibitory PD-1 byla po uvedení na trh hlášena rejekce transplantátu solidního orgánu. Léčba nivolumabem v kombinaci s relatlimabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce. U těchto pacientů je nutné zvážit přínos léčby nivolumabem v kombinaci s relatlimabem oproti riziku možné rejekce orgánu.

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) byla pozorována při monoterapii nivolumabem, při léčbě nivolumabem v kombinaci s relatlimabem a při kombinaci nivolumabu s dalšími látkami, fatální příhoda byla hlášena u nivolumabu v kombinaci s relatlimabem. Pokud je nivolumab podáván v kombinaci s relatlimabem, je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Pokud je HLH potvrzena, má být podávání nivolumabu v kombinaci s relatlimabem ukončeno a zahájena léčba HLH.

U pacientů léčených nivolumabem před nebo po alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk (HSCT) byly hlášeny rychle nastupující a závažné reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), některé s fatálním výsledkem. Léčba nivolumabem v kombinaci s relatlimabem může zvýšit riziko těžké GvHD a úmrtí u pacientů, kterým byla předtím provedena alogenní HSCT, a to zvláště u pacientů s GvHD v anamnéze. U těchto pacientů je nutné zvážit přínos léčby nivolumabem v kombinaci s relatlimabem oproti možnému riziku.

Reakce na infuzi
V klinických studiích s nivolumabem v kombinaci s relatlimabem byly hlášeny závažné reakce na infuzi (viz bod 4.8). V případě těžké nebo život ohrožující reakce na infuzi musí být infuze s přípravkem Opdualag ukončena a zahájena příslušná léčba. Pacienti s lehkou nebo středně těžkou reakcí na infuzi mohou dostávat přípravek Opdualag za současného pečlivého sledování a s použitím premedikace podle místních metodických pokynů k profylaxi reakce na infuzi.

Pacienti vyloučení z pivotní klinické studie pokročilého melanomu
Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, zdravotními stavy vyžadujícími systémovou léčbu středně vysokými nebo vysokými dávkami kortikosteroidů nebo imunosupresivních léčivých přípravků, s melanomem uvey, aktivními nebo neléčenými mozkovými nebo leptomeningeálními metastázami a pacienti s myokarditidou nebo hodnotami troponinu zvýšenými na > 2násobek ULN v anamnéze nebo se skóre stavu výkonnosti podle ECOG ≥ 2 byli z pivotní klinické studie s nivolumabem v kombinaci s relatlimabem vyloučeni. Vzhledem k nedostatku údajů je třeba nivolumab v kombinaci s relatlimabem u těchto pacientů používat s opatrností a po pečlivém zvážení potenciálního individuálního prospěchu/rizika.

Karta pacienta
Předepisující lékař musí s pacientem prodiskutovat rizika léčby přípravkem Opdualag. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, že ji má nosit neustále u sebe.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jak nivolumab, tak relatlimab jsou lidské monoklonální protilátky; proto u nich nebyly provedeny žádné studie interakcí. Protože monoklonální protilátky nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léčivé látky, nepředpokládá se, že by inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými léčivými přípravky měla vliv na farmakokinetiku relatlimabu či nivolumabu.

Nepředpokládá se, že by nivolumab a relatlimab měly vliv na farmakokinetiku jiných léčivých látek metabolizovaných enzymy CYP vzhledem k nepřítomnosti významné modulace cytokinů nivolumabem a relatlimabem a tedy nepřítomnosti účinku na expresi enzymů cytochromu P450.

Systémová imunosuprese
Použití systémových kortikosteroidů a jiných imunosupresiv ve výchozím stavu, před zahájením léčby nivolumabem v kombinaci s relatlimabem, je třeba se vyhnout z důvodu jejich potenciální interference s farmakodynamickou aktivitou přípravku. Nicméně systémové kortikosteroidy a další imunosupresiva mohou být použity po zahájení léčby nivolumabem v kombinaci s relatlimabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce
Přípravek Opdualag se nedoporučuje ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Účinnou antikoncepci je třeba používat nejméně po dobu 5 měsíců od poslední dávky přípravku Opdualag.

Těhotenství
Údaje o podávání nivolumabu v kombinaci s relatlimabem těhotným ženám jsou omezené. Na základě jejich mechanismu účinku a údajů ze studií na zvířatech může nivolumab v kombinaci s relatlimabem

způsobit poškození plodu, když je podáván těhotným ženám. Studie na zvířatech, jimž byl podáván nivolumab, prokázaly embryofetální toxicitu (viz bod 5.3). O humánním IgG4 je známo, že prochází placentární bariérou; nivolumab i relatlimab jsou IgG4, proto je možné, že nivolumab a relatlimab přecházejí z těla matky do vyvíjejícího se plodu. Podávání přípravku Opdualag se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko.

Kojení
Není známo, zda se nivolumab a/nebo relatlimab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že humánní IgG se vylučují do mateřského mléka během prvních několika dnů po porodu a jejich koncentrace pak brzy klesá k nízkým hodnotám; během tohoto krátkého období nelze vyloučit riziko pro kojené děti. Poté může být přípravek Opdualag během kojení podáván, pokud je to klinicky indikováno.

Fertilita
Studie hodnotící vliv nivolumabu a/nebo relatlimabu na fertilitu nebyly provedeny. Proto není účinek nivolumabu a/nebo relatlimabu na fertilitu mužů a žen znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Opdualag má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti musí být informováni, že by kvůli možným nežádoucím účinkům, jako jsou únava a závratě (viz bod 4.8), měli řídit nebo obsluhovat stroje s opatrností, dokud si nebudou jisti, že na ně přípravek Opdualag nemá nežádoucí vliv.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu
Nivolumab v kombinaci s relatlimabem je spojený s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky (viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže). Pokyny pro řešení těchto nežádoucích účinků jsou popsány v bodě 4.4.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou únava (41 %), muskuloskeletální bolest (32 %), vyrážka (29 %), artralgie (26 %), průjem (26 %), pruritus (26 %), bolest hlavy (20 %), nauzea (19 %), kašel (16 %), snížená chuť k jídlu (16 %), hypotyreóza (16 %), bolest břicha (14 %), vitiligo (13 %), horečka (12 %), zácpa (11 %), infekce močových cest (11 %), dušnost (10 %) a zvracení (10 %).

Nejčastější závažné nežádoucí účinky jsou adrenální insuficience (1,4 %), anemie (1,4 %), bolest zad (1,1 %), kolitida (1,1 %), průjem (1,1 %), myokarditida (1,1 %), pneumonie (1,1 %) a infekce močových cest (1,1 %). Incidence nežádoucích účinků 3. až 5. stupně u pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem byla 43 % u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem a 35 % u pacientů léčených nivolumabem.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce
Bezpečnost nivolumabu v kombinaci s relatlimabem byla hodnocena u 355 pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem (studie CA224047). Nežádoucí účinky hlášené v datovém souboru u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem s mediánem doby sledování 19,94 měsíce jsou uvedeny v tabulce 2. Frekvence uvedené výše a v tabulce 2 vycházejí z frekvencí nežádoucích příhod ze všech příčin. Tyto účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není

známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky v klinických studiích

Infekce a infestace	
Velmi časté	infekce močových cest
Časté	infekce horních cest dýchacích
Méně časté	folikulitida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	anemie [a], lymfopenie [a], neutropenie [a], leukopenie[a]
Časté	trombocytopenie [a], eosinofilie
Méně časté	hemolytická anemie
Endokrinní poruchy	
Velmi časté	hypotyreóza
Časté	adrenální insuficience, hypofyzitida, hypertyreóza, tyreoiditida
Méně časté	hypopituitarismus, hypogonadismus
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu
Časté	diabetes mellitus, hypoglykémie [a], snížení tělesné hmotnosti, hyperurikémie, hypoalbuminémie, dehydratace
Psychiatrické poruchy	
Časté	stav zmatenosti
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	bolest hlavy
Časté	periferní neuropatie, závratě, dysgeuzie
Méně časté	encefalitida, syndrom Guillainův-Barrého, optická neuritida, myasthenia gravis
Poruchy oka	
Časté	uveitida, poruchy zraku, suché oko, zvýšené slzení
Méně časté	syndrom Vogtův-Koyanagiho-Haradův, oční hyperemie
Srdeční poruchy	
Časté	myokarditida
Méně časté	perikardiální efuze
Cévní poruchy	
Časté	flebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	dyspnoe, kašel
Časté	pneumonitida [b], nazální kongesce
Méně časté	astma, pleurální efuze
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa
Časté	kolitida, pankreatitida, gastritida, dysfagie, stomatitida, sucho v ústech
Méně časté	ezofagitida
Vzácné	exokrinní pankreatická insuficience
Není známo	celiakie

Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	hepatitida
Méně časté	cholangitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	vyrážka, vitiligo, pruritus
Časté	alopecie, lichenoidní keratóza, fotosenzitivní reakce, suchá kůže
Méně časté	pemfigoid, psoriáza, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	muskuloskeletální bolest, artralgie
Časté	artritida, svalové spasmy, svalová slabost
Méně časté	myositida, Sjögrenův syndrom, polymyalgia rheumatica, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematodes
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	renální selhání, proteinurie
Méně časté	nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	azoospermie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava, horečka
Časté	edém, onemocnění podobající se chřipce, zimnice
Vzácné	serozitida
Vyšetření	
Velmi časté	zvýšená AST [a], zvýšená ALT [a], hyponatrémie [a], zvýšený kreatinin [a], zvýšená alkalická fosfatáza [a], hyperkalémie [a], hypokalcémie [a], hypomagnesémie [a], hyperkalcémie [a], hypokalémie[a]
Časté	zvýšený bilirubin [a], hypernatrémie [a], hypermagnesémie [a], zvýšený troponin, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza
Méně časté	zvýšený C-reaktivní protein, zrychlená sedimentace červených krvinek
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté	reakce související s infuzí

[a] Frekvence laboratorních údajů odrážejí podíl pacientů, u kterých došlo ke zhoršení laboratorních hodnot oproti výchozímu stavu.

[b] V klinické studii byl hlášen fatální případ.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunitně podmíněná pneumonitida
U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem se pneumonitida včetně intersticiálního plicního onemocnění a infiltrace plic vyskytla u 5,1 % pacientů. Incidence příhod 3./4. stupně byla 0,8 %. Fatální příhody se vyskytly u 0,28 % pacientů. Medián doby do nástupu byl 28 týdnů (rozpětí: 3,6–94,4). K odeznění došlo u 83,3 % pacientů s mediánem doby do odeznění 12,0 týdne (rozpětí: 2,1–29,7^{+}). Imunitně podmíněná pneumonitida vedla k trvalému vysazení nivolumabu v kombinaci s relatlimabem u 1,7 % pacientů a vyžadovala vysokou dávku kortikosteroidů (prednison ≥ 40 mg denně nebo ekvivalent) u 55,6 % pacientů s imunitně podmíněnou pneumonitidou.

Imunitně podmíněná kolitida
U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem se průjem, kolitida nebo časté vyprazdňování střev vyskytly u 15,8 % pacientů. Incidence příhod 3./4. stupně byla 2,0 %. Medián doby

do nástupu byl 14 týdnů (rozpětí: 0,1–95,6). K odeznění došlo u 92,7 % pacientů s mediánem doby do odeznění 3,9 týdne (rozpětí: 0,1–136,9^{+}). Imunitně podmíněná kolitida vedla k trvalému vysazení nivolumabu v kombinaci s relatlimabem u 2,0 % pacientů a vyžadovala vysokou dávku kortikosteroidů (prednison ≥ 40 mg denně nebo ekvivalent) u 33,9 % pacientů s imunitně podmíněnou kolitidou.

Imunitně podmíněná hepatitida
U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem se abnormality jaterních testů vyskytly u 13,2 % pacientů. Incidence příhod 3./4. stupně byla 3,9 %. Medián doby do nástupu byl 11 týdnů (rozpětí: 2,0–144,9). K odeznění došlo u 78,7 % pacientů s mediánem doby do odeznění 6,1 týdne (rozpětí: 1,0–88,1^{+}). Imunitně podmíněná hepatitida vedla k trvalému vysazení nivolumabu v kombinaci s relatlimabem u 2,0 % pacientů a vyžadovala vysokou dávku kortikosteroidů u 38,3 % pacientů s imunitně podmíněnou hepatitidou.

Imunitně podmíněná nefritida a porucha funkce ledvin
U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem se nefritida nebo porucha funkce ledvin vyskytly u 4,5 % pacientů. Incidence příhod 3./4. stupně byla 1,4 %. Medián doby do nástupu byl 21 týdnů (rozpětí: 1,9–127,9). K odeznění došlo u 81,3 % pacientů s mediánem doby do odeznění 8,1 týdne (rozpětí: 0,9–91,6^{+}). Imunitně podmíněná nefritida a porucha funkce ledvin vedly k trvalému vysazení nivolumabu v kombinaci s relatlimabem u 1,1 % pacientů a vyžadovaly vysokou dávku kortikosteroidů (prednison ≥ 40 mg denně nebo ekvivalent) u 25,0 % pacientů s imunitně podmíněnou nefritidou a poruchou funkce ledvin.

Imunitně podmíněné endokrinopatie
U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem se endokrinopatie vyskytly u 26 % pacientů.
Poruchy štítné žlázy včetně hypotyreózy nebo hypertyreózy se vyskytly u 20,8 % pacientů. Incidence poruch štítné žlázy 3./4. stupně byla nulová. Adrenální insuficience (včetně akutní adrenokortikální insuficience) se vyskytla u 4,8 % pacientů. Incidence příhod adrenální insuficience 3./4. stupně byla 1,4 %. Incidence hypopituitarismu 3./4. stupně byla nulová. Hypofyzitida se vyskytla u 1,1 % pacientů. Incidence hypofyzitidy 3./4. stupně byla 0,3 %. Diabetes mellitus (včetně diabetu 1. typu) se vyskytl u 0,3 % pacientů. Incidence diabetes mellitus 3./4. stupně byla 0,3 %.
Medián doby do nástupu těchto endokrinopatií byl 13 týdnů (rozpětí: 1,0–73,0). K odeznění došlo u 27,7 % pacientů. Doba do odeznění se pohybovala v rozmezí od 0,4 do 176,0^{+} týdne. Imunitně podmíněné endokrinopatie vedly k trvalému vysazení nivolumabu v kombinaci s relatlimabem u 1,1 % pacientů a vyžadovaly vysokou dávku kortikosteroidů (prednison ≥ 40 mg denně nebo ekvivalent) u 7,4 % pacientů s imunitně podmíněnými endokrinopatiemi.

Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky
U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem se vyrážka včetně pruritu a vitiliga vyskytla u 45,1 % pacientů. Incidence příhod 3./4. stupně byla 1,4 %. Medián doby do nástupu byl 8 týdnů (rozpětí: 0,1–116,4). K odeznění došlo u 47,5 % pacientů. Doba do odeznění se pohybovala v rozmezí od 0,1 do 166,9^{+} týdne. Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky vedly k trvalému vysazení nivolumabu v kombinaci s relatlimabem u 0,3 % pacientů a vyžadovaly vysokou dávku kortikosteroidů (prednison ≥ 40 mg denně nebo ekvivalent) u 3,8 % pacientů s imunitně podmíněnými kožními nežádoucími účinky.

Imunitně podmíněná myokarditida
U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem se myokarditida vyskytla u 1,4 % pacientů. Incidence příhod 3./4. stupně byla 0,6 %. Medián do nástupu byl 4,14 týdne (rozpětí: 2,1–6,3). K odeznění došlo u 100 % pacientů s mediánem doby do odeznění 3 týdny (1,9–14,0). Myokarditida vedla k trvalému vysazení nivolumabu v kombinaci s relatlimabem u 1,4 % pacientů

a vyžadovala vysokou dávku kortikosteroidů (prednison ≥ 40 mg denně nebo ekvivalent) u 100 % pacientů s imunitně podmíněnou myokarditidou.

Reakce na infuzi
U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem se hypersenzitivní reakce/reakce na infuzi vyskytly u 6,8 % pacientů. Všechny příhody byly 1./2. stupně.

Laboratorní abnormality
U pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem byl podíl pacientů, u kterých došlo k posunu z výchozích hodnot na 3. nebo 4. stupeň laboratorních abnormalit, následující: 3,6 % u anemie, 5,2 % u lymfopenie, 0,3 % u neutropenie, 0,6% u zvýšení alkalické fosfatázy, 2,9 % u zvýšení AST, 3,5 % u zvýšení ALT, 0,3 % u zvýšení celkového bilirubinu, 0,9 % u zvýšení kreatininu, 1,5 % u hyponatrémie, 1,8 % u hyperkalémie, 0,3 % u hypokalémie, 0,9 % u hyperkalcémie, 0,6 % u hypokalcémie, 0,9 % u hypermagnesémie a 0,6 % u hypomagnesémie.

Imunogenita
Ve studii CA224047 byla u pacientů hodnotitelných na protilékové protilátky incidence protilátek proti relatlimabu a neutralizačních protilátek proti relatlimabu vzniklých při léčbě ve skupině s přípravkem Opdualag 5,6 % (17/301), resp. 0,3 % (1/301). Incidence protilátek proti nivolumabu a neutralizačních protilátek proti nivolumabu vzniklých při léčbě ve skupině s přípravkem Opdualag byla 4,0 % (12/299), resp. 0,3 % (1/299), což bylo podobné jako ve skupině s nivolumabem: 6,7 % (19/283), resp. 0,4 % (1/283). Při vzniku protilátek proti nivolumabu ani relatlimabu nebyl zjištěn žádný průkaz změněné farmakokinetiky (FK), účinnosti ani bezpečnostního profilu.

Zvláštní populace

Starší pacienti
Celkově nebyly hlášeny žádné rozdíly v bezpečnosti mezi staršími (≥ 65 let) a mladšími pacienty (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01FY02.

Mechanismus účinku

Přípravek Opdualag je fixní kombinace léčiv (FDC) nivolumabu, inhibitoru programované buněčné smrti PD-1 (anti-PD-1), a relatlimabu, inhibitoru lymfocyty aktivujícího genu LAG-3 (anti-LAG-3).

Vazba ligandů PD-1 – PD-L1 a PD-L2 – na receptor PD-1 na T-buňkách inhibuje proliferaci T-buněk a produkci cytokinů. K upregulaci ligandů PD-1 dochází v některých nádorech a signalizace touto dráhou může přispět k inhibici imunitního dozoru aktivních T-buněk nad nádory. Nivolumab je lidská monoklonální protilátka IgG4, která se váže na receptor PD-1, blokuje interakci s jeho ligandy PD-L1 a PD-L2 a snižuje inhibici imunitní odpovědi mediovanou dráhou PD-1, včetně protinádorové imunitní odpovědi. Na nádorových modelech u syngenních myší vedlo blokování aktivity PD-1 k omezení růstu nádoru.

Relatlimab je lidská monoklonální protilátka IgG4, která se váže na receptor LAG-3, blokuje jeho interakci s ligandy včetně MHC II a snižuje inhibici imunitní odpovědi mediovanou dráhou LAG-3. Zablokování této dráhy podporuje proliferaci T-buněk a sekreci cytokinů.

Kombinace nivolumabu (anti-PD-1) a relatlimabu (anti-LAG-3) vede ke zvýšené aktivaci T-buněk v porovnání s aktivitou kterékoli z těchto protilátek samotné. Na nádorových modelech u syngenních myší potencuje blokáda LAG-3 protinádorovou aktivitu blokády PD-1, inhibuje růst nádoru a podporuje regresi nádoru.

Klinická účinnost a bezpečnost

Randomizovaná studie fáze 2/3 s nivolumabem v kombinaci s relatlimabem ve srovnání s nivolumabem u pacientů s dříve neléčeným metastazujícím nebo neresekovatelným melanomem (CA224047)

Bezpečnost a účinnost nivolumabu v kombinaci s relatlimabem při léčbě pacientů s dříve neléčeným metastazujícím nebo neresekovatelným melanomem byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze 2/3 (CA224047). Do studie byli zařazeni pacienti se skóre stavu výkonnosti podle ECOG 0 nebo 1 a s histologicky potvrzeným melanomem ve stadiu III (neresekovatelným) nebo melanomem ve stadiu IV podle *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), verze 8. Pacienti mohli dříve dostávat adjuvantní nebo neoadjuvantní léčbu melanomu (léčba anti-PD-1, anti-CTLA-4 nebo BRAF-MEK byla povolena, pokud uplynulo nejméně 6 měsíců mezi poslední léčebnou dávkou a datem recidivy; léčba interferonem byla povolena, pokud byla poslední léčebná dávka podána nejméně 6 týdnů před randomizací). Pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním, myokarditidou nebo zvýšenými hodnotami troponinu na > 2násobek ULN v anamnéze nebo se skóre stavu výkonnosti podle ECOG ≥ 2, onemocněními vyžadujícími systémovou léčbu středně vysokými nebo vysokými dávkami kortikosteroidů nebo imunosupresivních léčivých přípravků, s uveálním melanomem a s aktivními nebo neléčenými mozkovými nebo leptomeningeálními metastázami byli ze studie vyloučeni (viz bod 4.4).

Celkem 714 pacientů bylo randomizováno k léčbě buď nivolumabem v kombinaci s relatlimabem (n = 355), nebo nivolumabem (n = 359). Pacienti v rameni s kombinovanou léčbou dostávali jednou za 4 týdny 480 mg nivolumabu / 160 mg relatlimabu po dobu 60 minut. Pacienti v rameni s nivolumabem dostávali nivolumab v dávce 480 mg jednou za 4 týdny. Randomizace byla stratifikována podle nádorového PD-L1(≥ 1 % vs. < 1 %) za použití testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx a podle exprese LAG-3 (≥ 1% vs. < 1 %) stanovené analyticky validovaným testem LAG-3 IHC, podle stavu mutace BRAF V600 a podle stadia M podle AJCC verze 8 stagingového systému (M0/M1 jakýkoli [0] vs. M1 jakýkoli [1]). Pacienti byli léčeni až do progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Vyhodnocení účinku léčby na tumor s pomocí kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST 1.1) se provádělo po 12 týdnech od randomizace a opakovalo se jednou za 8 týdnů až do 52 týdnů a pak jednou za 12 týdnů, až do progrese onemocnění nebo do ukončení léčby, podle toho, co nastalo později. Primární výsledný parametr účinnosti bylo přežití bez progrese stanovené zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením

(BICR). Sekundární výsledné parametry účinnosti byly celkové přežití (OS) a celková míra odpovědi (ORR) podle BICR. Hierarchické pořadí statistického testování bylo PFS, poté OS a poté ORR. Primární a sekundární výsledné parametry byly hodnoceny u populace s léčebným záměrem (ITT, intention to treat). Nebylo provedeno formální testování ORR, protože formální porovnání OS nebylo statisticky významné.

Charakteristiky při vstupu do studie byly u ITT populace mezi skupinami vyvážené. Medián věku byl 63 let (rozpětí: 20–94), 47 % ≥ 65 let a 19 % ≥ 75 let. Většina pacientů byli běloši (97 %) a muži (58 %). Počáteční skóre výkonnosti podle ECOG bylo 0 (67 %) nebo 1 (33 %). Většina pacientů měla při vstupu do studie onemocnění ve stadiu IV podle AJCC (92 %); 38,9 % mělo onemocnění ve stádiu M1c, 2,4 % mělo onemocnění ve stádiu M1d, 8,7 % dostávalo předchozí systémovou léčbu, 36 % mělo ve výchozím stavu hodnotu LDH vyšší než ULN. Třicet devět procent pacientů mělo melanom pozitivní na BRAF mutaci; 75 % pacientů mělo na membráně nádorových buněk expresi LAG-3 ≥ 1 % a 41 % pacientů mělo expresi PD-L1 ≥ 1 %. U pacientů s měřitelnou úrovní exprese nádorové PD-L1 byla distribuce pacientů mezi dvěma léčebnými skupinami vyvážená. Demografické údaje a charakteristiky onemocnění na začátku studie u pacientů s expresí PD-L1 < 1 % byly mezi léčebnými rameny obecně vyvážené.

Při primární analýze ITT populace s mediánem sledování 13,21 měsíce (rozpětí: 0–33,1 měsíce) bylo pozorováno statisticky významné zlepšení PFS s mediánem PFS 10,12 měsíce ve skupině s nivolumabem v kombinaci s relatlimabem v porovnání se 4,63 měsíce ve skupině s nivolumabem (HR = 0,75, 95% CI: 0,62, 0,92; p = 0,0055). V době předem specifikované konečné analýzy OS u ITT populace s mediánem následného sledování 19,3 měsíce nebylo OS statisticky významné (HR = 0,80; 95% CI: 0,64; 1,01).

Předem specifikovaná analýza podskupin na základě exprese PD-L1 < 1 %
Klíčové výsledky účinnosti pro podskupinu pacientů s expresí nádorové PD-L1 < 1 % z průzkumné analýzy s mediánem sledování 17,78 měsíce (rozpětí: 0,26–40,64 měsíce) jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti u pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 % (CA224047)

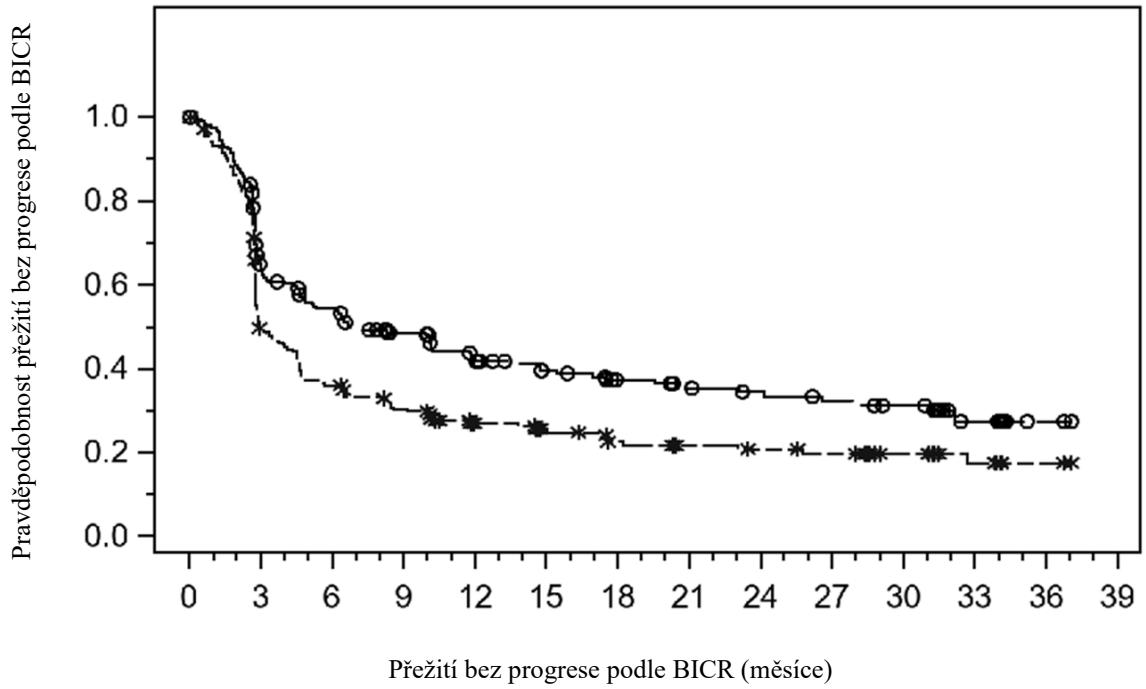
	nivolumab + relatlimab (n = 209)	**nivolumab (n = 212)**
Přežití bez progrese		
Poměr rizik (95% CI)[a]	0,68 (0,53, 0,86)	
Medián v měsících	6,7	3,0
(95% CI)	(4,7; 12,0)	(2,8; 4,5)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	42,3	26,9
	(35,1; 49,4)	(20,9; 33,3)
Celkové přežití[b]		
Poměr rizik (95% CI)[a]	0,78 (0,59, 1,04)	
Medián v měsících	NR	27,0
(95% CI)	(27,4; NR)	(17,1; NR)
Výskyt (95% CI) ve 12 měsících	73,9	67,4
	(67,4; 79,4)	(60,6; 73,3)
Výskyt (95% CI) ve 24 měsících	59,6	53,1
	(52,2; 66,2)	(45,8; 59,9)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Celková míra odpovědi (%)	36,4	24,1
(95% CI)	(29,8; 43,3)	(18,5; 30,4)
Výskyt kompletní odpovědi (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Výskyt částečné odpovědi (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Výskyt stabilního onemocnění (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

[a] Poměr rizik založený na nestratifikovaném Coxově modelu proporčních rizik.
[b] Výsledky OS nejsou dosud zralé.
Hodnota mediánu následného sledování: 17,78 měsíce
NR = nedosaženo

Kaplanovy Meierovy křivky pro PFS a OS u pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 % jsou znázorněny na obrázcích 1 a 2.

Obrázek 1: Kaplanovy-Meierovy křivky PFS u pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 % (CA224047)

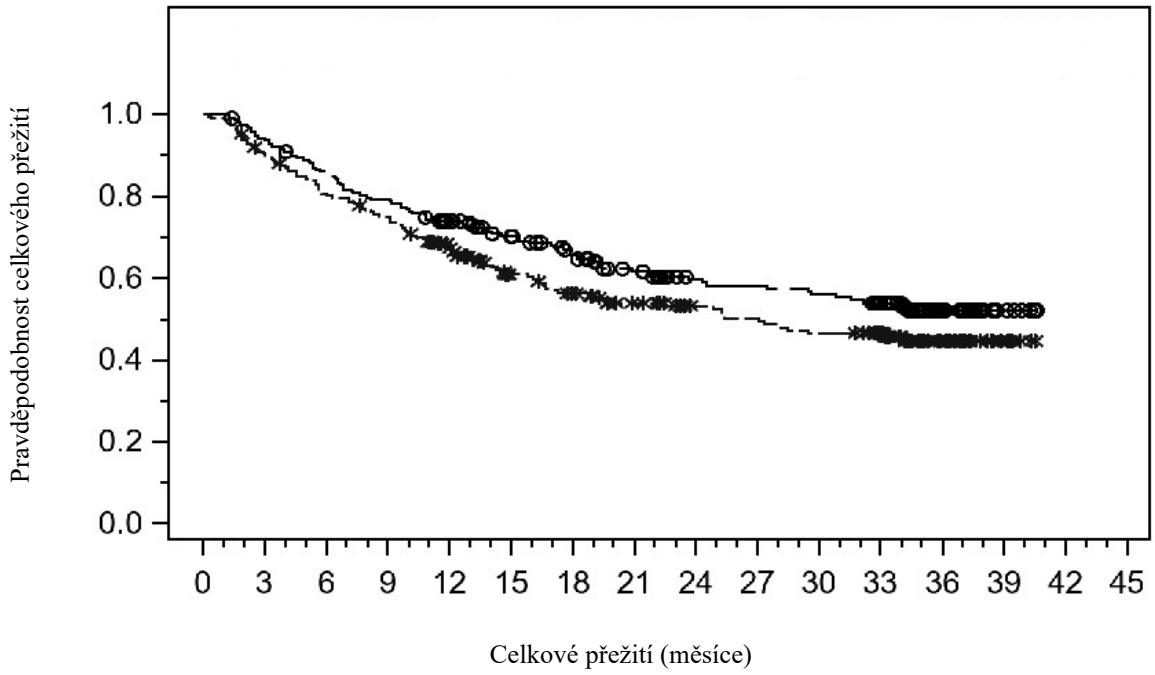


Počet subjektů s rizikem

Nivolumab/relatlimab													
209	122	99	80	65	53	44	36	33	30	27	9	2	0
Nivolumab													
212	98	71	57	41	34	27	24	22	20	14	8	2	0

—O—— Nivolumab/relatlimab (případy: 124/209), medián (95% CI): 6,67 měsíce (4,67; 11,99)
- - -✳- - - Nivolumab (případy: 155/212), medián (95% CI): 2,96 měsíce (2,79; 4,50)

Obrázek 2: Kaplanovy-Meierovy křivky OS u pacientů s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 % (CA224047)



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab/relatlimab														
209	195	177	164	147	128	114	98	85	83	80	68	29	6	0
Nivolumab														
212	189	168	155	132	106	94	82	72	68	63	56	27	6	0

—❍—— Nivolumab/relatlimab (případy: 89/209), medián (95% CI): N.A. (27,43; N.A.)
- - -✳- - - Nivolumab (případy: 104/212), medián (95% CI): 27,04 měsíce (17,12; N.A.)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) relatlimabu po podání nivolumabu v kombinaci s relatlimabem byla popsána u pacientů s různými nádorovými onemocněními, kteří dostávali relatlimab v dávkách od 20 do 800 mg jednou za 2 týdny a od 160 do 1 440 mg jednou za 4 týdny buď v monoterapii, nebo v kombinaci s nivolumabem v dávkách 80 nebo 240 mg jednou za 2 týdny, nebo 480 mg jednou za 4 týdny.

Koncentrace relatlimabu v ustáleném stavu bylo v režimu dávkování jednou za 4 týdny dosaženo do 16 týdnů a systémová akumulace byla 1,9násobná. Průměrná koncentrace (C_{avg}) relatlimabu po první dávce se zvyšovala úměrně dávce při dávkách ≥ 160 mg jednou za 4 týdny.

Tabulka 4: Geometrický průměr (CV%) expozice nivolumabu a relatlimabu v ustáleném stavu po dávce s fixní kombinací 480 mg nivolumabu a 160 mg relatlimabu jednou za 4 týdny

	C_{max} (µg/ml)	**C_{min} (µg/ml)**	**C_{avg} (µg/ml)**
Relatlimab	62,2 (30,1)	15,3 (64,3)	28,8 (44,8)
Nivolumab	187 (32,9)	59,7 (58,6)	94,4 (43,3)

Na základě populační FK analýzy se předpokládalo, že po infuzi FDC nivolumabu a relatlimabu v délce 30 min a 60 min dojde k podobné (rozdíl < 1 %) expozici nivolumabu i relatlimabu.

Ve studii CA224047 byl geometrický průměr C_{min} nivolumabu v ustáleném stavu v rameni s nivolumabem v kombinaci s relatlimabem podobný jako v rameni s nivolumabem, při poměru geometrických průměrů 0,931 (95% CI: 0,855–1,013).

Distribuce
Hodnota geometrického průměru (CV%) distribučního objemu v ustáleném stavu je u nivolumabu 6,65 l (19,2 %) a u relatlimabu 6,65 l (19,8 %).

Biotransformace
Nivolumab a relatlimab jsou terapeutické mAb IgG4, u kterých se očekává, že budou lysozomy nebo endocytózou zprostředkovanou receptory katabolizovány na malé peptidy, aminokyseliny a jednoduché sacharidy.

Eliminace
Clearance nivolumabu je o 21,1 % nižší (geometrický průměr [CV%] 7,57 ml/h [40,1 %]) v ustáleném stavu než po první dávce (9,59 ml/h [40,3 %]) a terminální poločas (t1/2) je 26,5 dne (36,4 %).

Clearance relatlimabu je o 9,7 % nižší (geometrický průměr [CV%] 5,48 ml/h [41,3 %]) v ustáleném stavu než po první dávce (6,06 ml/h [38,9 %]). Po podání 160 mg relatlimabu a 480 mg nivolumabu podávaných jednou za 4 týdny je geometrický průměr (CV%) poločasu účinku (t1/2) relatlimabu 26,2 dne (37 %).

Zvláštní populace
Populační FK analýza ukázala, že následující faktory neměly žádný klinicky významný vliv na clearance nivolumabu a relatlimabu: věk (rozmezí: 17 až 92 let), pohlaví (muži [1056] a ženy [657]), rasa (běloši [1655], Afroameričané [167] a Asijci [41]). Tělesná hmotnost (rozmezí: 37 až 170 kg) byla významnou kovariátou u FK nivolumabu a relatlimabu, avšak na základě analýzy odpovědi na expozici zde není žádný klinicky relevantní vliv.

Pediatrická populace
Omezené údaje naznačují, že clearance a distribuční objem nivolumabu byly u dospívajících subjektů se solidními nádory o 36 %, resp. o 16 % nižší než u referenčních dospělých pacientů. Není známo, zda totéž platí pro pacienty s melanomem a zda clearance a distribuční objem relatlimabu jsou také nižší u dospívajících než u dospělých. Na základě populačních FK simulací se však očekává, že expozice nivolumabu a relatlimabu u dospívajících s tělesnou hmotností alespoň 30 kg povede při stejné doporučené dávce k podobné bezpečnosti a účinnosti jako u dospělých se stejnou tělesnou hmotností.

Porucha funkce ledvin
Vliv poruchy funkce ledvin na clearance nivolumabu a relatlimabu byl hodnocen v populační FK analýze u pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s normálními funkcemi ledvin. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v clearance nivolumabu ani relatlimabu mezi pacienty s poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin.

Porucha funkce jater
Vliv poruchy funkce jater na clearance nivolumabu a relatlimabu byl hodnocen v populační FK analýze u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin nižší nebo roven hornímu limitu normální hodnoty [ULN] a AST vyšší než ULN, nebo celkový bilirubin vyšší než 1 až 1,5násobek ULN a jakákoli hodnota AST) nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin vyšší než 1,5 až 3násobek

ULN a jakákoli hodnota AST) v porovnání s pacienty s normální funkcí jater. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v clearance nivolumabu ani relatlimabu mezi pacienty s poruchou funkce jater a pacienty s normální funkcí jater.

Imunogenita
Zjištěná nízká incidence protilátek proti nivolumabu vzniklých při léčbě a protilátek proti relatlimabu vzniklých při léčbě neměla žádný vliv na FK nivolumabu a relatlimabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nivolumab v kombinaci s relatlimabem
Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech s nivolumabem v kombinaci s relatlimabem k hodnocení kancerogenního potenciálu, genotoxicity či reprodukční a vývojové toxicity.

V 1 měsíc trvající studii s opicemi, kterým byl podáván nivolumab a relatlimab, byl pozorován zánět v centrálním nervovém systému (plexus choroideus, cévy, meningy, mícha) a v reprodukčním systému (nadvarlata, semenné váčky a varlata). Přestože nebyly pro tyto účinky u této kombinace stanoveny bezpečnostní hranice, vyskytly se při dávkách, které předpokládají hladiny expozice významně vyšší (13násobně pro nivolumab a 97násobně pro relatlimab), než jaké jsou dosahovány u pacientů.

Relatlimab
Nejsou dostupné žádné údaje u zvířat o vlivu relatlimabu na březost a na reprodukci. Ve studii embryofetální toxicity u myší s použitím myších protilátek proti LAG-3 nebyly pozorovány žádné účinky na matku či na vývoj plodu. Účinky relatlimabu na prenatální a postnatální vývoj nebyly hodnoceny; na základě mechanismu účinku však může mít blokáda LAG-3 relatlimabem podobný negativní účinek na těhotenství jako nivolumab. S relatlimabem nebyly provedeny žádné studie fertility.

Nivolumab
Bylo prokázáno, že blokáda dráhy PD-1/PD-L1 na myších modelech březosti narušuje toleranci k plodu a zvyšuje počet potratů. Účinky nivolumabu na prenatální a postnatální vývoj byly hodnoceny u opic, které dostávaly nivolumab dvakrát týdně od počátku organogeneze v prvním trimestru až do porodu, při expozici osmkrát nebo 35krát vyšší, než jaká je pozorována při klinické dávce 3 mg/kg nivolumabu (podle AUC). Na počátku třetího trimestru byl pozorován nárůst potratů v závislosti na dávce a zvýšená novorozenecká úmrtnost.

Zbývající potomstvo nivolumabem léčených samic přežilo do plánovaného ukončení studie bez klinických příznaků spojených s léčbou, beze změn v normálním vývoji, vlivu na hmotnost orgánů, nebo makro- a mikroskopických patologických změn. Výsledky indexů růstu, stejně jako teratogenních, neurobehaviorálních, imunologických a klinických patologických parametrů během 6měsíčního postnatálního období byly srovnatelné s výsledky kontrolní skupiny. Nicméně vzhledem k jejich mechanismu účinku může fetální expozice nivolumabu a podobně i relatlimabu zvýšit riziko rozvoje imunitně podmíněných poruch nebo změnit normální imunitní odpověď; u myší s odstraněným genem pro receptor PD-1 a PD-1/LAG-3 byly hlášeny imunitně podmíněné poruchy. Studie fertility nebyly s nivolumabem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu
Sacharóza
Kyselina pentetová (kyselina diethylentriaminpentaoctová)
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. Přípravek Opdualag se nesmí podávat v infuzi současně s jinými léčivými přípravky stejnou intravenózní linkou.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po přípravě infuze

Byla prokázána následující chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím (časy zahrnují dobu podávání přípravku):

Příprava infuze	**Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím**	
	Uchovávání při teplotě 2 °C až 8 °C, chráněno před světlem	**Uchovávání při pokojové teplotě (≤ 25 °C) a pokojovém osvětlení**
Injekční roztok neředěný nebo naředěný roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%)	30 dnů	24 hodin (z celkem 30 dnů uchovávání)
Injekční roztok naředěný roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%)	7 dnů	24 hodin (z celkem 7 dnů uchovávání)

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok, bez ohledu na ředicí roztok, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a tato doba nemá být běžně delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek (viz bod 6.6).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Neotevřené injekční lahvičky lze uchovávat při kontrolované pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 72 hodin.
Podmínky uchovávání po přípravě infuze viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení s jednou 25ml injekční lahvičkou (sklo třídy I), s uzávěrem (potaženým butylovou pryží) a žlutým hliníkovým odtrhovacím víčkem. Injekční lahvička obsahuje 21,3 ml roztoku včetně přeplnění o 1,3 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Opdualag se dodává jako jednodávková injekční lahvička a neobsahuje žádné konzervační látky. Přípravu musí provádět školený personál v souladu s pravidly správné praxe, zejména s ohledem na aseptickou manipulaci.

Přípravek Opdualag lze použít k intravenóznímu podání buď:
- neředěný po přenosu do infuzní nádoby pomocí vhodné sterilní injekční stříkačky; nebo
- po naředění podle následujících pokynů:
  - Konečná koncentrace infuzního roztoku má být v rozmezí od 3 mg/ml nivolumabu a 1 mg/ml relatlimabu do 12 mg/ml nivolumabu a 4 mg/ml relatlimabu
  - celkový objem infuze nesmí přesáhnout 160 ml. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg nemá celkový objem infuze přesáhnout 4 ml na kilogram tělesné hmotnosti pacienta.

Koncentrát přípravku Opdualag se může ředit buď:
- injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%); nebo
- injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%).

Příprava infuze
- Prohlédněte koncentrát přípravku Opdualag, zda neobsahuje částice nebo se nezměnila jeho barva. Injekční lahvičku neprotřepávejte. Přípravek Opdualag je čirý až opalescentní, bezbarvý až slabě žlutý roztok. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje cizí částice, injekční lahvičku zlikvidujte.
- Natáhněte potřebný objem koncentrátu přípravku Opdualag do vhodné sterilní injekční stříkačky a koncentrát přeneste do sterilního infuzního obalu (ethylvinylacetát [EVA], polyvinylchlorid [PVC] nebo polyolefin).
- Podle potřeby nařeďte roztok přípravku Opdualag potřebným objemem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Za účelem zjednodušení přípravy lze koncentrát přenést přímo do předplněného infuzního vaku obsahujícího odpovídající množství roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku glukózy 50 mg/ml (5%).
- Jemně promíchejte infuzi otáčením v ruce. Neprotřepávejte.

Podávání
Infuze přípravku Opdualag se nesmí podávat jako intravenózní injekce technikou „push“ ani jako bolusová injekce.

Infuzi přípravku Opdualag podávejte intravenózně po dobu 30 minut.
Doporučuje se použití infuzního setu a in-line filtru nebo přídatného sterilního nepyrogenního filtru s nízkou schopností vázat proteiny (velikost pórů 0,2 µm až 1,2 µm).

Infuze přípravku Opdualag je kompatibilní s EVA, PVC a polyolefinovými obaly, infuzními sety z PVC a s in-line filtry s membránami z polyethersulfonu (PES), nylonu a polyvinylidenfluoridu (PVDF) s póry o velikostí 0,2 µm až 1,2 µm.
Nepodávejte společně s jinými léčivými přípravky stejnou infuzní linkou.
Po podání dávky přípravku Opdualag vypláchněte linku injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%).

Likvidace
Neuchovávejte nepoužitou část infuzního roztoku pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1679/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.