

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opdualag 240 mg/80 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 12 mg ниволумаб (nivolumab) и 4 mg релатлимаб (relatlimab).

Един флакон 20 ml съдържа 240 mg ниволумаб и 80 mg релатлимаб.

Ниволумаб и релатлимаб са човешки имуноглобулин G4 (IgG4) моноклонални антитела, произведени в клетки от яйчник на китайски хамстер по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистра до опалесцентна, безцветна до бледожълта течност, която практически не съдържа частици.

Разтворът има pH приблизително 5,8 и осмоалитет около 310 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Opdualag е показан за лечение от първа линия на авансирал (неоперабилен или метастазирал) меланом при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с туморна PD-L1 експресия < 1%.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и да се провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на ракови заболявания.

На пациентите, лекувани с Opdualag, трябва да се предостави карта на пациента, както и да бъдат информирани относно рисковете от употребата на Opdualag (вж. също листовката).

Изследване за PD-L1

Пациентите трябва да бъдат избрани за лечение с Opdualag въз основа на туморната PD-L1 експресия, потвърдена чрез валидиран тест (вж. точки 4.4 и 5.1).

Дозировка

Препоръчителната доза при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години е 480 mg ниволумаб и 160 mg релатлимаб на всеки 4 седмици, приложени като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Тази доза е установена за пациенти в юношеска възраст с тегло поне 30 kg (вж. точка 5.2).

Лечението с Opdualag трябва да продължи до установяване на клинична полза или до поява на непоносимост на пациента към лечението. Не се препоръчва увеличаване или намаляване на дозата. Отлагане на прилагането на дозата или прекратяване на лечението може да се наложи въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. В Таблица 1 са дадени указания за трайно прекратяване на лечението или временно спиране на приложението. Подробни указания за овладяване на имуносвързани нежелани реакции са описани в точка 4.4.

Таблица 1: Препоръчани модификации на лечението за Opdualag

Имуносвързана нежелана реакция	Тежест	Модификация на лечението
Имуносвързан пневмонит	Пневмонит степен 2	Временно спиране на приложението до отзвучаване на симптомите, подобряване на рентгенографските отклонения и до приключване на кортикостероидната терапия
	Пневмонит степен 3 или 4	Трайно прекратяване на лечението
Имуносвързан колит	Диария или колит степен 2 или 3	Временно спиране на приложението до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия, ако е необходима такава
	Диария или колит степен 4	Трайно прекратяване на лечението
Имуносвързан хепатит	Повишения на аспартат аминотрансфераза (AST) или аланин аминотрансфераза (ALT) повече от 3 и 5 пъти над горната граница на нормата (ULN) или Повишения на общия билирубин повече от 1,5 и 3 пъти ULN	Временно спиране на приложението до възстановяване на лабораторните стойности до изходното ниво и до приключване на кортикостероидната терапия, ако е необходима такава
	Повишения на AST или ALT повече от 5 пъти ULN – независимо от изходното ниво. или Повишения на общия билирубин повече от 3 пъти ULN или Едновременно повишение на AST или ALT повече от 3 пъти ULN и повишение на общия билирубин повече от 2 пъти ULN	Трайно прекратяване на лечението
Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция	Повишение степен 2 или 3 на креатинина	Временно спиране на приложението до възстановяване на стойността на креатинина до изходното ниво и до приключване на кортикостероидната терапия
	Повишение степен 4 на креатинина	Трайно прекратяване на лечението

Имуносвързана нежелана реакция	Тежест	Модификация на лечението
Имуносвързани ендокринопатии	Симптоматичен хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, хипофизит от степен 2 или 3 Надбъбречна недостатъчност степен 2 Диабет степен 3	Временно спиране на приложението до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия (ако е необходима такава при симптоми на остро възпаление). Лечението може да бъде продължено при наличие на хормонозаместваща терапия ^a до отзвучаване на симптомите
	Хипотиреоидизъм степен 4 Хипертиреоидизъм степен 4 Хипофизит степен 4 Надбъбречна недостатъчност степен 3 или 4 Диабет степен 4	Трайно прекратяване на лечението
Имуносвързани кожни нежелани реакции	Обрив степен 3	Временно спиране на приложението до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия
	Съмнения за синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN)	Временно спиране на приложението
	Обрив степен 4 Потвърден SJS/TEN	Трайно прекратяване на лечението (вж. точка 4.4)
Имуносвързан миокардит	Миокардит степен 2	Временно спиране на приложението до отзвучаване на симптомите и до приключване на кортикостероидната терапия ^b
	Миокардит степен 3 и 4	Трайно прекратяване на лечението
Други имуносвързани нежелани реакции	Степен 3 (първа проява)	Временно спиране на приложението
	Степен 4 или рекурентна степен 3; персистираща степен 2 или 3 независимо от модификации на лечението; невъзможност да се намали дозата на кортикостероида до 10 mg преднизон или негов еквивалент на ден	Трайно прекратяване на лечението

Бележка: Степените на токсичност са в съответствие с Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния институт по ракови заболявания, версия 5.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0* (NCI CTCAE v5)).

^a Препоръки за употребата на хормонозаместваща терапия са дадени в точка 4.4.

^b При пациенти, които преди това са имали имуносвързан миокардит, няма данни относно безопасността при повторно започване на Opdualag.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Opdualag при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Данните при пациенти с тежко бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се правят заключения за тази популация.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Данните при пациенти с тежко чернодробно увреждане са твърде ограничени, за да се правят заключения за тази популация.

Начин на приложение

Opdualag е само за интравенозно приложение. Той се прилага като интравенозна инфузия за период от 30 минути.

Opdualag не трябва да се прилага като интравенозно струйно вливане или болус инжекция. Opdualag може да се използва без разреждане или може да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор (вж. точка 6.6).

За указания относно приготвянето и работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Оценка на статуса по отношение на PD-L1

При оценка на статуса по отношение на PD-L1 на тумора е важно да се използва добре валидирана и надеждна методология.

Имуносвързани нежелани реакции

Могат да се появят имуносвързани нежелани реакции при ниволумаб в комбинация с релатлимаб, за които да се изисква подходящо лечение, включително започване на кортикостероиди и модификации на лечението (вж. точка 4.2).

Едновременно могат да се появят имуносвързани нежелани реакции, които засягат повече от една система от органи.

Пациентите трябва да бъдат под продължително наблюдение (поне до 5 месеца след последната доза), тъй като е възможно да се появи нежелана реакция на Opdualag във всеки момент по време на или след прекратяване на терапията.

При съмнения за имуносвързани нежелани реакции трябва да се извърши адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция приложението на Opdualag трябва да бъде отложено и да се започне кортикостероидна терапия. Ако за лечение на нежелана реакция се използва имуносупресия с кортикостероиди, е необходимо при подобрение да се започне постепенно намаляване на дозата в продължение най-малко на 1 месец. Бързото намаляване на дозата може да доведе до влошаване или повторна поява на нежеланата реакция. Ако настъпи влошаване или липса на подобрение въпреки употребата на кортикостероиди, трябва да се добави имуносупресивна терапия, която не включва кортикостероиди.

Лечението с Opdualag не трябва да се възобновява, докато пациентът получава имуносупресивни дози кортикостероиди или друга имуносупресивна терапия. Може да се прилагат профилактично антибиотици за превенция на опортюнистични инфекции при пациенти на имуносупресивна терапия.

Лечението с Opdualag трябва да бъде трайно прекратено при повторна поява на тежка имуносвързана нежелана реакция и при животозастрашаваща имуносвързана нежелана реакция.

Имуносвързан пневмонит

При ниволумаб в комбинация с релатлимаб са наблюдавани случаи на тежък пневмонит или интерстициална белодробна болест, включително случай с летален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на пневмонит, като например рентгенографски промени (напр. фокални лезии тип матово стъкло, разпокъсани инфилтрати), диспнея и хипоксия. Трябва да се изключат инфекциозна и свързана със заболяване етиология.

При пневмонит степен 3 или 4 приложението на Opdualag трябва трайно да се прекрати и да се започне приложение на кортикостероиди при доза 2 до 4 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон.

При степен 2 (симптоматичен) пневмонит приложението на Opdualag трябва да се отложи и да се започне приложение на кортикостероиди при доза 1 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон. При настъпване на подобрение приложението на Opdualag може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение въпреки включването на кортикостероиди в лечението, дозата на кортикостероидите, еквивалент на метилпреднизолон, трябва да се увеличи на 2 до 4 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на Opdualag.

Имуносвързан колит

При ниволумаб в комбинация с релатлимаб са наблюдавани тежка диария или колит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за появата на диария и допълнителни симптоми на колит, като например коремна болка и слуз и/или кръв в изпражненията. Съобщава се за цитомегаловирусна (CMV) инфекция/реактивация при пациенти с кортикостероид-рефрактерен имуносвързан колит. Трябва да се изключи инфекциозната и друга етиология на диарията, по тази причина трябва да се извършат подходящи лабораторни изследвания и допълнителни изследвания. Ако диагнозата кортикостероид-рефрактерен имуносвързан колит се потвърди, трябва да се обмисли добавяне на алтернативно имуносупресивно средство към кортикостероидната терапия или замяна на кортикостероидната терапия.

При диария или колит степен 4 приложението на Opdualag трябва трайно да се прекрати и да се започне приложение на кортикостероиди при доза 1 до 2 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон.

При диария или колит степен 3 трябва да се отложи прилагането на Opdualag и да се започне лечение с кортикостероиди при доза 1 до 2 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон. При настъпване на подобрение приложението на Opdualag може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение въпреки въвеждането на кортикостероиди в лечението, приложението на Opdualag трябва трайно да се прекрати.

При диария или колит степен 2 приложението на Opdualag трябва да се отложи. Персистираща диария или колит трябва да се овладее с кортикостероиди при доза 0,5 до 1 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон. При настъпване на подобрение приложението на Opdualag може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е бил необходим. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение въпреки включването на кортикостероиди в лечението, дозата на кортикостероидите, еквивалент на метилпреднизолон, трябва да се увеличи на 1 до 2 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на Opdualag.

Имуносвързан хепатит

При ниволумаб в комбинация с релатлимаб са наблюдавани тежки случаи на хепатит (вж. точка 4.8). Необходимо е пациентите да се проследяват за признаци и симптоми на хепатит, като например повишени трансаминази и общ билирубин. Трябва да се изключи инфекциозна и свързана със заболяване етиология.

При повишения на AST или ALT повече от 5 пъти ULN независимо от изходното ниво, повишения на общия билирубин повече от 3 пъти ULN, или едновременно повишение на AST или ALT повече от 3 пъти ULN и повишение на общия билирубин повече от 2 пъти ULN Opdualag трябва трайно да се прекрати и да се започне лечение с кортикостероиди при доза 1 до 2 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон.

При повишения на AST/ALT повече от 3 и 5 пъти ULN или повишения на общия билирубин повече от 1,5 и 3 пъти ULN Opdualag трябва да се отложи. Персистиращи увеличения при тези лабораторни стойности трябва да се овладеят с кортикостероиди при доза 0,5 до 1 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон. При настъпване на подобрение приложението на Opdualag може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е бил необходим. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение въпреки включването на кортикостероиди в лечението, дозата на кортикостероидите, еквивалент на метилпреднизолон, трябва да се увеличи на 1 до 2 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на Opdualag.

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

При ниволумаб в комбинация с релатлимаб са наблюдавани тежки случаи на нефрит и бъбречна дисфункция (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на нефрит или бъбречна дисфункция. Повечето пациенти показват асимптоматични повишения на серумния креатинин. Трябва да се изключи свързана със заболяване етиология.

При повишение на серумния креатинин степен 4 приложението на Opdualag трябва трайно да се прекрати и да се започне приложение на кортикостероиди при доза 1 до 2 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон.

При повишение на серумния креатинин степен 2 или 3 приложението на Opdualag трябва да се отложи и да се започне приложение на кортикостероиди при доза 0,5 до 1 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон, с доза 0,5 до 1 mg/kg/ден. При настъпване на подобрение приложението на Opdualag може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение въпреки включването на кортикостероиди в лечението, дозата на кортикостероидите, еквивалент на метилпреднизолон, трябва да се увеличи на 1 до 2 mg/kg/ден и трайно да се прекрати приложението на Opdualag.

Имуносвързани ендокринопатии

При лечение с ниволумаб в комбинация с релатлимаб са наблюдавани тежки ендокринопатии, включително хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, надбъбречна недостатъчност (включително вторична адренална недостатъчност), хипофизит (включително хипопитуитаризъм) и захарен диабет. При ниволумаб като монотерапия са наблюдавани случаи на диабетна кетоацидоза, която потенциално може да настъпи и при ниволумаб в комбинация с релатлимаб (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми на ендокринопатии и хипергликемия, както и за промени във функцията на щитовидната жлеза (в началото на лечението, периодически по време на лечението и както е показано въз основа на клинична оценка). Пациентите може да проявят отпадналост, главоболие, промени в психичния статус, коремна болка, промени в ритъма на дефекация и хипотония или неспецифични симптоми, които може да наподобяват други причини, като например мозъчни метастази или подлежащо заболяване. Признаците или симптомите на ендокринопатии трябва да се считат за имуносвързани, освен ако не е идентифицирана алтернативна етиология.

Тироидна дисфункция

При симптоматичен хипотиреоидизъм трябва да се отложи прилагането на Opdualag и да се започне заместителна терапия с тиреоиден хормон според необходимостта. При симптоматичен хипертиреоидизъм трябва да се отложи прилагането на Opdualag и да се започне антихипертиреоидно лечение според необходимостта. Ако се подозира остро възпаление на щитовидната жлеза, е необходимо да се обмисли и приложение на кортикостероиди при доза 1 до 2 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон. При настъпване на подобрение приложението на Opdualag може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е бил необходим. Наблюдението на функцията на щитовидната жлеза трябва да продължи, за да се гарантира, че е използвана подходяща хормонозаместителна терапия. Лечението с Opdualag трябва трайно да се прекрати при животозастрашаващ (степен 4) хипертиреоидизъм или хипотиреоидизъм.

Надбъбречна недостатъчност

Лечението с Opdualag трябва трайно да се прекрати при тежка (степен 3) или животозастрашаваща (степен 4) надбъбречна недостатъчност. При симптоматична надбъбречна недостатъчност степен 2 трябва да се отложи прилагането на Opdualag и да се започне заместителна кортикостероидна терапия с физиологични дози според необходимостта. Наблюдението на функцията на надбъбречните жлези и нивата на хормоните трябва да продължи, за да се гарантира, че е използвана подходяща заместителна кортикостероидна терапия.

Хипофизит

Лечението с Opdualag трябва трайно да се прекрати при животозастрашаващ (степен 4) хипофизит. При симптоматичен хипофизит степен 2 или 3 трябва да се отложи прилагането на Opdualag и да се започне хормонозаместваща терапия според необходимостта. Ако се подозира остро възпаление на хипофизната жлеза, е необходимо да се обмисли и приложение на кортикостероиди при доза 1 до 2 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон. При настъпване на подобрение приложението на Opdualag може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида, ако е бил необходим. Наблюдението на функцията на хипофизната жлеза и нивата на хормоните трябва да продължи, за да се гарантира, че е използвана подходяща хормонозаместителна терапия.

Захарен диабет

При симптоматичен диабет трябва да се отложи прилагането на Opdualag и да се започне заместителна терапия с инсулин. Наблюдението на кръвната захар трябва да продължи, за да се гарантира, че е използвана подходяща заместителна терапия с инсулин. Лечението с Opdualag трябва трайно да се прекрати при животозастрашаващ диабет.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

При ниволумаб в комбинация с релатлимаб е наблюдаван тежък обрив (вж. точка 4.8). Лечението с Opdualag трябва да се отложи при обрив степен 3 и да се прекрати при обрив степен 4. Лечението на тежък обрив трябва да се проведе с висока доза кортикостероиди при доза 1 до 2 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон.

При ниволумаб като монотерапия са наблюдавани редки случаи на SJS и TEN, някои от които с летален изход, които потенциално може да настъпят и при ниволумаб в комбинация с релатлимаб. В случай на съмнение за признаци или симптоми на SJS или TEN Opdualag трябва да се отложи и пациентът да се насочи към специализирано звено, за да се прецени състоянието и да се предприеме лечение. Ако пациентът има потвърден SJS или TEN при употребата на Opdualag, се препоръчва трайно прекратяване на лечението (вж. точка 4.2).

С повишено внимание трябва да се обмисли употребата на Opdualag при пациент, който има случай на предходна тежка или животозастрашаваща кожна нежелана реакция при предишно лечение с други имуностимулиращи противоракови средства.

Имуносвързан миокардит

Наблюдаван е тежък имуносвързан миокардит при ниволумаб в комбинация с релатлимаб. Диагнозата миокардит изисква висок индекс на съмнение. Пациентите със сърдечни или сърдечно-белодробни симптоми трябва да бъдат оценени за потенциален миокардит. При съмнение за миокардит своевременно трябва да се започне висока доза кортикостероид (преднизон 1 до 2 mg/kg/ден или метилпреднизолон 1 до 2 mg/kg/ден) и да се инициира своевременна кардиологична консултация с диагностична обработка в съответствие с настоящите клинични указания. След установяване на диагноза миокардит Opdualag трябва да се отложи или трайно да се прекрати, както е описано по-долу.

При миокардит степен 3 или 4 приложението на Opdualag трябва трайно да се прекрати и да се започне приложение на кортикостероиди при доза 2 до 4 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон (вж. точка 4.2).

При степен 2 миокардит приложението на Opdualag трябва да се отложи и да се започне приложение на кортикостероиди при доза 1 до 2 mg/kg/ден, еквивалент на метилпреднизолон. При настъпване на подобрение може да се обмисли възобновяване на приложението на Opdualag след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Ако настъпи влошаване или не се наблюдава подобрение въпреки включването на кортикостероиди в лечението, дозата на кортикостероидите, еквиваленти на метилпреднизолон, трябва да се увеличи на 2 до 4 mg/kg/ден еквивалент на метилпреднизолон и трайно да се прекрати приложението на Opdualag (вж. точка 4.2).

Други имуносвързани нежелани реакции

Рядко се съобщава за следните клинично значими имуносвързани нежелани реакции при пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с релатлимаб: увеит, панкреатит, синдром на Guillain-Barré, миозит/рабдомиолиза, енцефалит, хемолитична анемия, синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

Рядко се съобщава за следните допълнителни клинично значими имуносвързани нежелани реакции при ниволумаб като монотерапия или ниволумаб в комбинация с други одобрени средства: демиелинизация, автоимунна невропатия (включително пареза на лицевия и отвеждащия нерв), миастения гравис, миастеничен синдром, асептичен менингит, гастрит, саркоидоза, дуоденит, хипопаратиреоидизъм и неинфекциозен цистит.

При съмнения за имуносвързани нежелани реакции трябва да се извърши адекватна оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат други причини. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция приложението на Opdualag трябва да бъде отложено и да се започне кортикостероидна терапия. При настъпване на подобрение приложението на Opdualag може да се възобнови след постепенно намаляване на дозата на кортикостероида. Лечението с Opdualag трябва да бъде трайно прекратено при повторната поява на тежка имуносвързана нежелана реакция и при животозастрашаваща имуносвързана нежелана реакция.

Други важни предупреждения и предпазни мерки, включително ефекти на класа

При постмаркетингови условия има съобщение за отхвърляне на трансплантация на солиден орган при пациенти, лекувани с PD-1 инхибитори. Лечението с ниволумаб в комбинация с релатлимаб може да увеличи риска от отхвърляне при реципиенти на трансплантация на солиден орган. При тези пациенти трябва да се обмисли ползата от лечението с ниволумаб в комбинация с релатлимаб спрямо риска от възможно отхвърляне на органа.

Наблюдава се хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH) при монотерапия с ниволумаб, ниволумаб в комбинация с релатлимаб и ниволумаб в комбинация с други средства, като се съобщава за събитие с летален изход при ниволумаб в комбинация с релатлимаб. Необходимо е повишено внимание, когато ниволумаб се прилага в комбинация с релатлимаб. Ако HLH бъде потвърдена, прилагането на ниволумаб в комбинация с релатлимаб трябва да се прекрати и да се започне лечение за HLH.

При пациенти, лекувани с ниволумаб преди или след трансплантация на алогенни хемопоеични стволови клетки (HSCT), се съобщава за бързонастъпваща и тежка реакция на присадката срещу приемателя (*graft-versus-host disease*, GVHD), в някои случаи с летален изход. Лечението с ниволумаб в комбинация с релатлимаб може да повиши риска от тежка GVHD и смърт при пациенти с предходна алогенна HSCT, най-вече при тези с анамнеза за GVHD. При тези пациенти трябва да се обмисли ползата от лечението с ниволумаб в комбинация с релатлимаб спрямо възможния риск.

Реакции, свързани с инфузията

Съобщава се за тежки реакции, свързани с инфузията, по време на клинични проучвания на ниволумаб в комбинация с релатлимаб (вж. точка 4.8). Инфузията Opdualag трябва да се прекрати и да се приложи подходящо медикаментозно лечение в случай на тежка или животозастрашаваща реакция, свързана с инфузията. Пациентите с лека или умерена реакция, свързана с инфузията, може да получават Opdualag при внимателно наблюдение и превантивно лечение в съответствие с местните указания за профилактика на реакции, свързани с инфузията.

Пациенти, изключени от основното клинично проучване при авансирал меланом

Пациентите с активно автоимунно заболяване, заболявания, изискващи системно лечение с умерена или висока доза кортикостероиди или имunosупресивни лекарствени продукти, увеален меланом, активни или нелекувани мозъчни или лептоменингеални метастази, както и тези с анамнеза за миокардит, повишени нива на тропонин > 2 пъти ULN или скор за функционален статус по ECOG ≥ 2 , са изключени от основното клинично проучване на ниволумаб в комбинация с релатлимаб. Поради липсата на данни ниволумаб в комбинация с релатлимаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна оценка на съотношението на потенциална полза/риск при всеки отделен пациент.

Карта на пациента

Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента рисковете от терапията с Opdualag. На пациента ще бъде предоставена карта на пациента и ще бъде инструктиран винаги да носи картата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ниволумаб и релатлимаб са човешки моноклонални антитела и като такива за тях не са провеждани проучвания за взаимодействията. Тъй като моноклоналните антитела не се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) ензимите или други лекарство-метаболизиращи ензими, инхибирането или индуцирането на тези ензими от едновременно прилагани лекарствени продукти не се очаква да повлияе върху фармакокинетиката на релатлимаб или ниволумаб.

Не се очаква ниволумаб и релатлимаб да повлияят върху фармакокинетиката на други активни вещества, които се метаболизират чрез CYP ензими, като се има предвид липсата на значимо модулиране на цитокините от ниволумаб и релатлимаб и следователно липсата на ефект върху експресията на цитохром P450 ензимите.

Системна имunosупресия

Преди започване на терапията с ниволумаб в комбинация с релатлимаб трябва да се избягва употребата на кортикостероиди за системно приложение и други имunosупресори на изходно ниво поради потенциалното им влияние върху фармакодинамичното действие.

Кортикостероиди за системно приложение и други имunosупресори обаче могат да се използват след началото на терапията с ниволумаб в комбинация с релатлимаб за лечение на имunosвързани нежелани реакции.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Употребата на Opdualag не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен в случаите, когато клиничната полза надхвърля потенциалния риск. Трябва да се използва ефективна контрацепция в продължение на поне 5 месеца след последната доза Opdualag.

Бременност

Има ограничено количество данни от употребата на ниволумаб в комбинация с релатлимаб при бременни жени. Въз основа на механизма на действие и данните от проучванията при животни ниволумаб в комбинация с релатлимаб може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. Проучвания при животни, получаващи ниволумаб, показват ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3). Установено е, че човешкият IgG4 преминава през плацентарната бариера, а ниволумаб и релатлимаб са IgG4. По тази причина ниволумаб и релатлимаб имат потенциала да преминават от майката в развиващия се фетус. Употребата на Opdualag не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен в случаите, когато клиничната полза надхвърля потенциалния риск.

Кърмене

Не е известно дали ниволумаб и/или релатлимаб се екскретират в човешката кърма. Известно е, че човешките IgG се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането, като намаляват до ниски концентрации скоро след това; поради това не може да се изключи риск за кърмачето по време на този кратък период. След това Opdualag може да се използва по време на кърмене, ако е клинично необходимо.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на ниволумаб и/или релатлимаб върху фертилитета. Ето защо не е известен ефектът на ниволумаб и/или релатлимаб върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Opdualag повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциалните нежелани реакции, като умора и замаяност (вж. точка 4.8), пациентите трябва да бъдат съветвани да бъдат особено внимателни, когато шофират или работят с машини, докато не се уверят, че Opdualag няма нежелан ефект върху тях.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Ниволумаб в комбинация с релатлимаб се свързва с имуносвързани нежелани реакции (вж. „Описание на избрани нежелани реакции” по-долу). Насоките за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точка 4.4.

Най-честите нежелани реакции са умора (41%), мускулно-скелетна болка (32%), обрив (29%), артралгия (26%), диария (26%), пруритус (26%), главоболие (20%), гадене (19%), кашлица (16%), намален апетит (16%), хипотиреоидизъм (16%), коремна болка (14%), витилиго (13%), пирексия (12%), запек (11%), инфекция на пикочните пътища (11%), диспнея (10%) и повръщане (10%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са надбъбречна недостатъчност (1,4%), анемия (1,4%), болка в гърба (1,1%), колит (1,1%), диария (1,1%), миокардит (1,1%), пневмония (1,1%) и инфекция на пикочните пътища (1,1%). Честотата на поява на нежелани реакции степен 3 - 5 при пациентите с авансирал (неоперабилен или метастазирал) меланом е 43% при пациенти,

лекувани с ниволумаб в комбинация с релатлимаб и 35% при пациентите, лекувани с ниволумаб.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Безопасността на ниволумаб в комбинация с релатлимаб е оценена при 355 пациенти с авансирал (неоперабилен или метастазирал) меланом (проучване CA224047). Съобщените нежелани реакции, получени от набора от данни при пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с релатлимаб, с медиана на проследяване 19,94 месеца, са представени в таблица 2. Честотите, включени по-горе и в таблица 2, са базирани на честотата на нежелани събития по всякакви причини. Тези реакции са представени по системо-органни класове и по честота. Честотата е дефинирана, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции при клинични проучвания

Инфекции и инфестации	
Много чести	инфекция на пикочните пътища
Чести	инфекция на горните дихателни пътища
Нечести	фоликулит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	анемия ^a , лимфопения ^a , неутропения ^a , левкопения ^a
Чести	тромбоцитопения ^a , еозинофилия
Нечести	хемолитична анемия
Нарушения на ендокринната система	
Много чести	хипотиреоидизъм
Чести	надбъбречна недостатъчност, хипофизит, хипертиреоидизъм, тиреоидит
Нечести	хипопитуитаризъм, хипогонадизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	намален апетит
Чести	захарен диабет, хипогликемия ^a , понижаване на телото, хиперурикемия, хипоалбуминемия, дехидратация
Психични нарушения	
Чести	състояние на обърканост
Нарушения на нервната система	
Много чести	главоболие
Чести	периферна невропатия, замаяност, дисгеузия
Нечести	енцефалит, синдром на Guillain-Barré, оптичен неврит
Нарушения на очите	
Чести	увеит, зрително нарушение, сухота в очите, повишено слъзоотделяне
Нечести	болест на Vogt-Koyanagi-Harada, очна хиперемия
Сърдечни нарушения	
Чести	миокардит
Нечести	перикарден излив
Съдови нарушения	
Чести	флебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	диспнея, кашлица
Чести	пневмонит ^b , назална конгестия
Нечести	астма, плеврален излив

Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария, повръщане, гадене, коремна болка, запек
Чести	колит, панкреатит, гастрит, дисфагия, стоматит, сухота в устата
Нечести	езофагит
Редки	Панкреасна екзокринна недостатъчност
С неизвестна честота	цъолиакя
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	хепатит
Нечести	холангит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	обрив, витилиго, пруритус
Чести	алопеция, лихеноидна кератоза, реакция на фоточувствителност, суха кожа
Нечести	пемфигоид, псориазис, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	мускулно-скелетна болка, артралгия
Чести	артрит, мускулни спазми, мускулна слабост
Нечести	миозит, синдром на Sjogren, ревматична полимиалгия, ревматоиден артрит, системен лупус еритематодес
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	бъбречна недостатъчност, протеинурия
Нечести	нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	азооспермия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора, пирексия
Чести	оток, грипозно подобно заболяване, втрисане
Редки	серозит
Изследвания	
Много чести	повишена AST ^a , повишена ALT ^a , хипонатриемия ^a , повишен креатинин ^a , повишена алкална фосфатаза ^a , хиперкалиемия ^a , хипокалциемия ^a , хипомагнезиемия ^a , хиперкалциемия ^a , хипокалиемия ^a
Чести	повишен билирубин ^a , хипернатриемия ^a , хипермагнезиемия ^a , повишен тропонин, повишена гама-глутамил трансфераза, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена липаза, повишена амилаза
Нечести	повишен С-реактивен протеин, повишена скорост на утаяване на еритроцитите
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести	реакция, свързана с инфузията

^a Честотата на лабораторните термини отразява дела на пациентите с влошаване на лабораторните показатели спрямо изходното ниво.

^b Съобщен е случай с летален изход при клиничното проучване.

Описание на избрани нежелани реакции

Имуносвързан пневмонит

При пациенти на лечение с ниволумаб в комбинация с релатлимаб пневмонит, включително интерстициална белодробна болест и белодробна инфилтрация, настъпва при 5,1% от пациентите. Честотата на поява на събития степен 3-4 е 0,8%. Събития с летален изход настъпват при 0,28% от пациентите. Медианата на времето до поява е 28 седмици (диапазон: 3,6 - 94,4). Отшумяване на реакциите настъпва при 83,3% от пациентите с медиана на времето до отшумяване на реакциите 12,0 седмици (диапазон: 2,1 - 29,7⁺). Имуносвързаният пневмонит води до трайно прекратяване на ниволумаб в комбинация с релатлимаб при 1,7% от пациентите и налага висока доза кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg на ден или еквивалент) при 55,6% от пациентите с имуносвързан пневмонит.

Имуносвързан колит

При пациенти на лечение с ниволумаб в комбинация с релатлимаб диария, колит или често изхождане настъпва при 15,8% от пациентите. Честотата на поява на събития степен 3-4 е 2,0%. Медианата на времето до поява е 14 седмици (диапазон: 0,1 - 95,6). Отшумяване на реакциите настъпва при 92,7% от пациентите, с медиана на времето до отшумяване на реакциите 3,9 седмици (диапазон: 0,1 - 136,9⁺). Имуносвързаният колит води до трайно прекратяване на ниволумаб в комбинация с релатлимаб при 2,0% от пациентите и налага висока доза кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg на ден или еквивалент) при 33,9% от пациентите с имуносвързан колит.

Имуносвързан хепатит

При пациенти на лечение с ниволумаб в комбинация с релатлимаб отклонения в лабораторните показатели за чернодробната функция настъпват при 13,2% от пациентите. Честотата на поява на събития степен 3-4 е 3,9%. Медианата на времето до поява е 11 седмици (диапазон: 2,0 - 144,9). Отшумяване на реакциите настъпва при 78,7% от пациентите, с медиана на времето до отшумяване на реакциите 6,1 седмици (диапазон: 1,0 - 88,1⁺). Имуносвързаният хепатит води до трайно прекратяване на ниволумаб в комбинация с релатлимаб при 2,0% от пациентите и налага висока доза кортикостероиди при 38,3% от пациентите с имуносвързан хепатит.

Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция

При пациенти на лечение с ниволумаб в комбинация с релатлимаб нефрит или бъбречна дисфункция настъпва при 4,5% от пациентите. Честотата на поява на събития степен 3-4 е 1,4%. Медианата на времето до поява е 21 седмици (диапазон: 1,9 - 127,9). Отшумяване на реакциите настъпва при 81,3% от пациентите, с медиана на времето до отшумяване на реакциите 8,1 седмици (диапазон: 0,9 - 91,6⁺). Имуносвързаният нефрит и бъбречната дисфункция водят до трайно прекратяване на ниволумаб в комбинация с релатлимаб при 1,1% от пациентите и налагат висока доза кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg на ден или еквивалент) при 25,0% от пациентите с имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция.

Имуносвързани ендокринопатии

При пациенти на лечение с ниволумаб в комбинация с релатлимаб ендокринопатии настъпват при 26% от пациентите. Тиреоидни нарушения, включително хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм, настъпват при 20,8% от пациентите. Не са наблюдавани прояви на тиреоидно нарушение степен 3-4. Надбъбречна недостатъчност (включително остра адренална недостатъчност) настъпва при 4,8% от пациентите. Честотата на поява на събития степен 3-4 на надбъбречна недостатъчност е 1,4%. Не е наблюдавана поява на хипопитуитаризъм от степен 3-4. Хипофизит настъпва при 1,1% от пациентите. Честотата на поява на хипофизит степен 3-4 е 0,3%. Захарен диабет (включително захарен диабет тип 1) настъпва при 0,3% от пациентите. Честотата на поява на захарен диабет степен 3-4 е 0,3%. Медианата на времето до настъпване на тези ендокринопатии е 13 седмици (диапазон: 1,0 - 73,0). Отшумяване на реакциите настъпва при 27,7% от пациентите. Времето до отшумяване варира от 0,4 до 176,0⁺ седмици. Имуносвързаните ендокринопатии водят до трайно прекратяване на ниволумаб в комбинация с релатлимаб при 1,1% от пациентите и налагат висока доза кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg на ден или еквивалент) при 7,4% от пациентите с имуносвързани ендокринопатии.

Имуносвързани кожни нежелани реакции

При пациенти на лечение с ниволумаб в комбинация с релатлимаб обрив, включително пруритус и втилиго, настъпва при 45,1% от пациентите. Честотата на поява на събития степен 3-4 е 1,4%. Медианата на времето до поява е 8 седмици (диапазон: 0,1 - 116,4). Отшумяване на реакциите настъпва при 47,5% от пациентите. Времето до отшумяване варира от 0,1 - 166,9⁺ седмици. Имуносвързаните кожни нежелани реакции водят до трайно прекратяване на ниволумаб в комбинация с релатлимаб при 0,3% от пациентите и налагат висока доза кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg на ден или еквивалент) при 3,8% от пациентите с имуносвързани кожни нежелани реакции.

Имуносвързан миокардит

При пациенти на лечение с ниволумаб в комбинация с релатлимаб миокардит настъпва при 1,4% от пациентите. Честотата на поява на събития степен 3-4 е 0,6%. Медианата на времето до поява е 4,14 седмици (диапазон: 2,1-6,3). Отшумяване на реакциите настъпва при 100% от пациентите, с медиана на времето до отшумяване на реакциите 3 седмици (1,9 - 14,0). Миокардитът води до трайно прекратяване на ниволумаб в комбинация с релатлимаб при 1,4% от пациентите и налага висока доза кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg на ден или еквивалент) при 100% от пациентите с имуносвързан миокардит.

Реакции, свързани с инфузията

При пациенти на лечение с ниволумаб в комбинация с релатлимаб свръхчувствителност/реакции, свързани с инфузията, настъпват при 6,8% от пациентите. Всички случаи са от степен 1-2.

Отклонения в лабораторните показатели

При пациенти, лекувани с ниволумаб в комбинация с релатлимаб, делът на пациентите, които са имали промяна от изходно ниво до отклонения в лабораторните показатели от степен 3 или 4, е както следва: 3,6% за анемия, 5,2% за лимфопения, 0,3% за неутропения, 0,6% за повишена алкална фосфатаза, 2,9% за повишена AST, 3,5% за повишена ALT, 0,3% за повишен общ билирубин, 0,9% за повишен креатинин, 1,5% за хипонатриемия, 1,8% за хиперкалиемия, 0,3% за хипокалиемия, 0,9% за хиперкалциемия, 0,6% за хипокалциемия, 0,9% за хипермагнезиемия и 0,6% за хипомагнезиемия.

Имуногенност

В проучване CA224047 от оценените пациенти за антилекарствени антитела честотата на появили се по време на лечението антитела срещу релатлимаб и неутрализиращи антитела срещу релатлимаб в групата на Opdualag е съответно 5,6% (17/301) и 0,3% (1/301). Честотата на появили се по време на лечението антитела срещу ниволумаб и неутрализиращи антитела срещу ниволумаб в групата на Opdualag е съответно 4,0% (12/299) и 0,3% (1/299), което е сходно с наблюдаваното в групата на ниволумаб съответно 6,7% (19/283) и 0,4% (1/283). Няма доказателства за промени във ФК, ефикасността или профила на безопасност при развиването на антитела срещу ниволумаб или срещу релатлимаб.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Като цяло не се съобщава за разлики по отношение на безопасността между пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и съответно незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01FY02.

Механизъм на действие

Opdivo е комбинация с фиксирана доза (FDC) ниволумаб, инхибитор на рецептор-1 на програмирана клетъчна смърт (анти-PD-1), и релатлимаб, инхибитор на ген за активиране на лимфоцити 3 (анти-LAG-3).

Свързването на PD-1 лигандите, PD-L1 и PD-L2, с PD-1 рецептора, намиращ се на Т-клетките, инхибира пролиферацията на Т-клетките и произвеждането на цитокини. При някои тумори настъпва възходящо регулиране на PD-1 лигандите и сигнализацията чрез този път може да допринесе за инхибиране на активното Т-клетъчно „имунно наблюдение“ на туморите. Ниволумаб е IgG4 човешко моноклонално антитяло, което се свързва с PD-1 рецептора, блокира взаимодействието с неговите лиганди PD-L1 и PD-L2 и понижава медираното от PD-1 пътя инхибиране на имунния отговор, включително антитуморния имунен отговор. При туморни модели на сингенни мишки блокирането на активността на PD-1 води до намаляване на туморния растеж.

Релатлимаб е IgG4 човешко моноклонално антитяло, което се свързва с LAG-3 рецептора, блокира неговото взаимодействие с лиганди, включително МНС II, и понижава медираното от LAG-3 пътя инхибиране на имунния отговор. Антагонизмът на този път допринася за Т-клетъчната пролиферация и секретирането на цитокини.

Комбинацията от ниволумаб (анти-PD-1) и релатлимаб (анти-LAG-3) води до повишено Т-клетъчно активиране в сравнение с действието на всяко антитяло самостоятелно. При туморни модели на сингенни мишки блокадата на LAG-3 потенцира антитуморното действие на блокадата на PD-1, като инхибира растежа на тумора и насърчавайки регресия на тумора.

Клинична ефикасност и безопасност

Рандомизирано проучване фаза 2/3 на ниволумаб в комбинация с релатлимаб спрямо ниволумаб при пациенти с нелекуван преди това метастатичен или неоперабилен меланом (CA224047)
Безопасността и ефикасността на ниволумаб в комбинация с релатлимаб за лечение на пациенти с нелекуван преди това метастатичен или неоперабилен меланом са оценени в рандомизирано двойнослепо проучване фаза 2/3 (CA224047). Проучването включва пациенти със скор за функционален статус по ECOG 0 или 1 и хистологично потвърден стадий III (неоперабилен) или стадий IV меланом по системата за стадиране на Американския съвместен комитет по рак (American Joint Committee on Cancer (AJCC)), версия 8. Разрешено е пациентите да са получавали предходна адювантна или неoadювантна терапия за меланом (анти-PD-1, анти-CTLA-4 или BRAF-MEK терапия е разрешена, при условие че са изминали най-малко 6 месеца между последната доза от терапията и датата на повторната поява; разрешена е терапия с интерферон, при условие че последната доза е била най-малко 6 седмици преди рандомизирането). Пациентите с активно автоимунно заболяване, анамнеза за миокардит, повишени нива на тропонин > 2 пъти ULN или скор за функционален статус по ECOG $\geq$ 2, заболявания, изискващи системно лечение с умерени или високи дози кортикостероиди или имunosупресивни лекарствени продукти, увеален меланом и активни или нелекувани мозъчни или лептоменингеални метастази са изключени от проучването (вж. точка 4.4).

Общо 714 пациенти са рандомизирани да получават ниволумаб в комбинация с релатлимаб (n = 355) или ниволумаб (n = 359). Пациентите в рамото на комбинирана терапия получават 480 mg ниволумаб/160 mg релатлимаб в продължение на 60 минути на всеки 4 седмици. Пациентите в рамото на ниволумаб получават ниволумаб 480 mg/kg на всеки 4 седмици. Рандомизацията е стратифицирана по туморна PD-L1 експресия ($\geq$ 1% спрямо < 1) с използване

на PD-L1 IHC 28-8 pharmDx тест и LAG-3 експресия ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$) според определеното чрез аналитично валидиран тест LAG-3 IHC, BRAF V600 мутационен статус и M стадий по системата за стадиране на AJCC, версия 8 (M0/M1any[0] спрямо M1any[1]). Пациентите са лекувани до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Оценяването на туморите съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), версия 1.1, е проведено 12 седмици след рандомизирането и е продължило на всеки 8 седмици до 52 седмици и след това на всеки 12 седмици до прогресия на заболяването или прекратяване на лечението, което настъпи по-късно. Първичният измерител на резултата за ефикасност е преживяемост без прогресия според определеното чрез Заслепен независим централен преглед (*Blinded Independent Central Review*, BICR). Вторичните измерители на резултата за ефикасност са обща преживяемост (OS) и честота на общ отговор (ORR) според BICR. Йерархичният ред на статистическо тестване е PFS, последвано от OS и след това ORR. Измерителите на първичния и вторичния резултат са оценени в intention to treat популацията (ITT). Не е проведено официално тестване на ORR, тъй като официалното сравнение на OS не е статистически значимо.

Исходните характеристики в ITT популацията са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 63 години (диапазон: 20 - 94), като 47% са ≥ 65 години, а 19% са ≥ 75 години. Повечето пациенти са от бялата раса (97%) и мъже (58%). Исходният функционален статус по ECOG е 0 (67%) или 1 (33%). По-голямата част от пациентите са със заболяване стадий IV по AJCC (92%); 38,9% имат M1c, 2,4% имат M1d заболяване, 8,7% са получавали предходни системни терапии, 36% са с изходно LDH ниво, по-високо от ULN, при включване в проучването. Тридесет и девет процента от пациентите са с меланом, позитивен за BRAF мутация; 75% са с LAG-3 $\geq 1\%$ и 41% от пациентите са с PD-L1 експресия $\geq 1\%$ върху мембраната на туморните клетки. Сред пациентите с количествено измерима туморна PD-L1 експресия разпределението на пациентите е балансирано сред двете групи на лечение. Демографските и изходните характеристики на заболяването при пациенти с PD L1 експресия $< 1\%$ като цяло са балансирани между групите на лечение.

При първичния анализ в ITT популацията с медиана на проследяване от 13,21 месеца (диапазон: 0 - 33,1 месеца) е наблюдавано статистически значимо подобрене на PFS с медиана на PFS 10,12 месеца в групата с ниволумаб в комбинация с релатлимаб в сравнение с 4,63 месеца в групата с ниволумаб (HR = 0,75, 95% CI: 0,62; 0,92; p = 0,0055). Към момента на предварително определения окончателен анализ на OS в ITT популацията с медиана на проследяването 19,3 месеца OS не е статистически значима (HR = 0,80; 95% CI: 0,64; 1,01).

Анализ в предварително определени подгрупи по PD-L1 експресия $< 1\%$

Основните резултати за ефикасност за подгрупата пациенти с туморна PD-L1 експресия $< 1\%$ от експлораторен анализ с медиана на проследяване от 17,78 месеца (диапазон: 0,26 - 40,64 месеца) са обобщени в таблица 3.

Таблица 3: Резултати за ефикасност при пациенти с туморна PD-L1 експресия < 1% (CA224047)

	ниволумаб + релатлимаб (n = 209)	ниволумаб (n = 212)
Преживяемост без прогресия		
Коефициент на риск (95% CI) ^a	0,68 (0,53; 0,86)	
Медиана в месеци (95% CI)	6,7 (4,7; 12,0)	3,0 (2,8; 4,5)
Честота (95% CI) на 12 месеца	42,3 (35,1; 49,4)	26,9 (20,9; 33,3)
Обща преживяемост^b		
Коефициент на риск (95% CI) ^a	0,78 (0,59; 1,04)	
Медиана в месеци (95% CI)	NR (27,4; NR)	27,0 (17,1; NR)
Степен (95% CI) на 12 месеца	73,9 (67,4; 79,4)	67,4 (60,6; 73,3)
Степен (95% CI) на 24 месеца	59,6 (52,2; 66,2)	53,1 (45,8; 59,9)
Честота на общ отговор (%)		
(95% CI)	36,4 (29,8; 43,3)	24,1 (18,5; 30,4)
Степен на пълно повлияване (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Степен на частично повлияване (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Степен на стабилно заболяване (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Коефициент на риск въз основа на нестратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска.

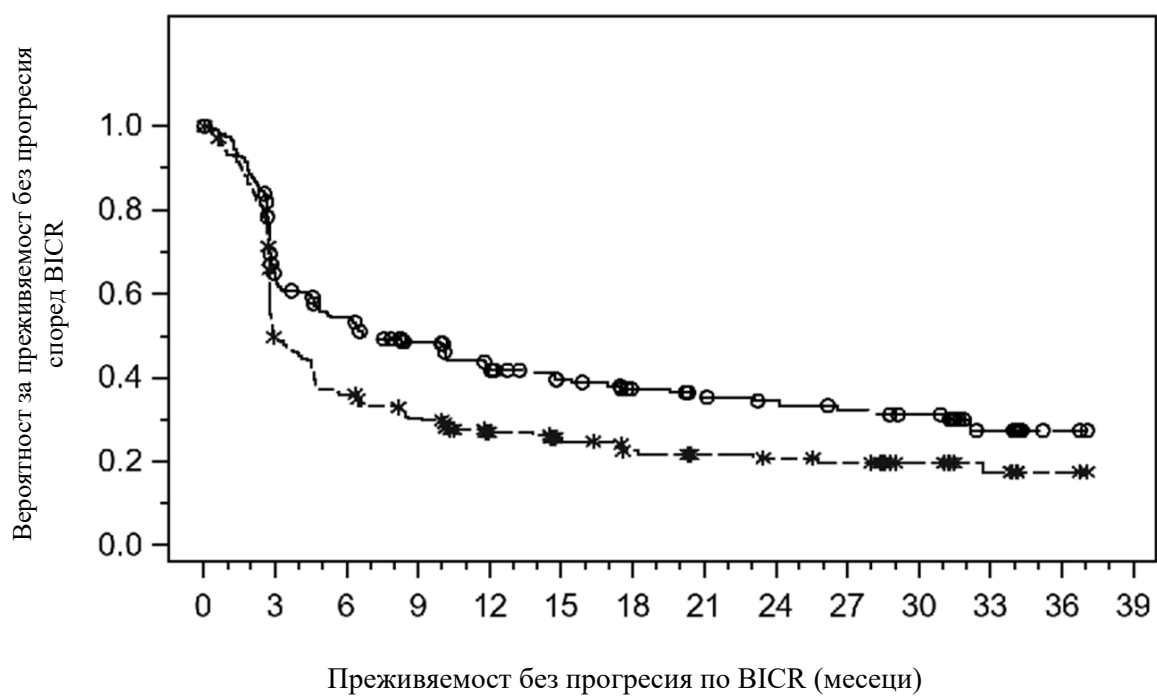
^b Резултатите за OS все още не са достатъчни.

Медиана на продължителност на проследяване: 17,78 месеца

NR = не е достигнато

Криви на Kaplan-Meier за PFS и OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия < 1% са представени съответно на фигури 1 и 2.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за PFS при пациенти с туморна PD-L1 експресия < 1% (CA224047)



Брой на пациенти в риск

Ниволумаб/релатлимаб

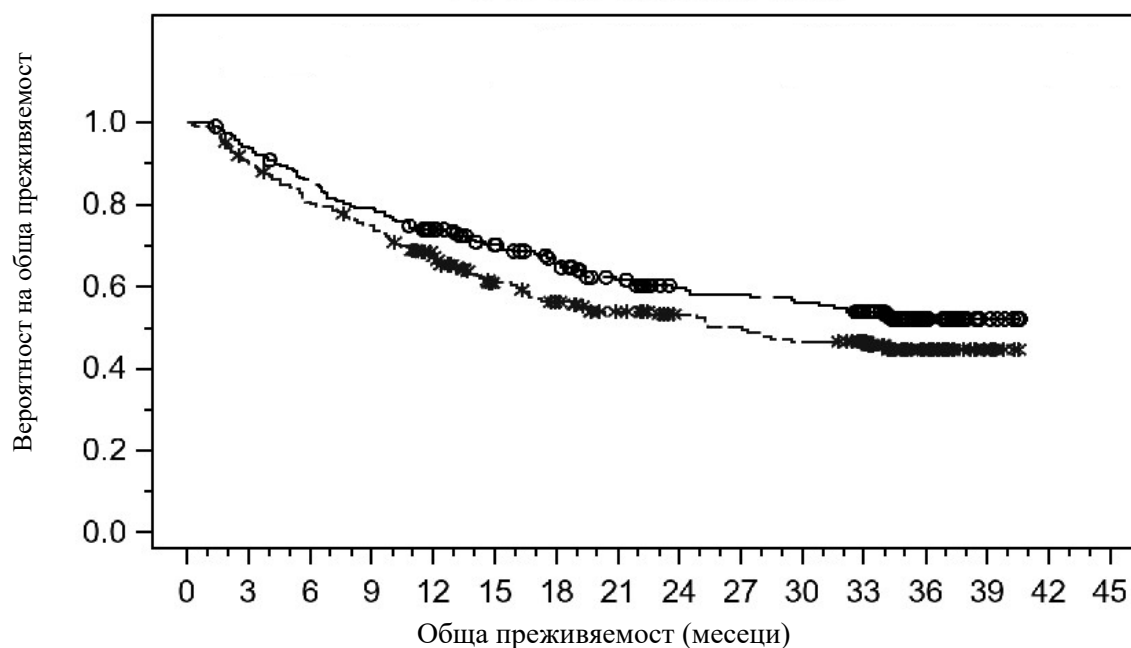
209 122 99 80 65 53 44 36 33 30 27 9 2 0

Ниволумаб

212 98 71 57 41 34 27 24 22 20 14 8 2 0

—○— Ниволумаб/релатлимаб (събития: 124/209), медиана (95% CI): 6,67 месеца (4,67; 11,99)
 ---*--- Ниволумаб (събития: 155/212), медиана (95% CI): 2,96 месеца (2,79; 4,50)

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за OS при пациенти с туморна PD-L1 експресия < 1% (CA224047)



Брой на пациенти в риск

Ниволумаб/релатлимаб

209 195 177 164 147 128 114 98 85 83 80 68 29 6 0

Ниволумаб

212 189 168 155 132 106 94 82 72 68 63 56 27 6 0

—○— Ниволумаб/релатлимаб (събития: 89/209), медиана (95% CI): N.A. (27,43; N.A.).

---*--- Ниволумаб (събития: 104/212), медиана (95% CI): 27,04 месеца (17,12; N.A.).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на релатлимаб след приложението на ниволумаб в комбинация с релатлимаб е характеризирана при пациенти с различни ракови заболявания, които получават дози релатлимаб от 20 до 800 mg на всеки 2 седмици и от 160 до 1 440 mg на всеки 4 седмици или като монотерапия, или в комбинация с дози ниволумаб 80 или 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици.

Концентрациите на релатлимаб в стационарно състояние се достигат до 16 седмици при схема с режим на всеки 4 седмици, а системното кумулиране е 1,9 пъти. Средната концентрация (C_{avg}) на релатлимаб след първата доза се повишава пропорционално на дозата при дози ≥ 160 mg на всеки 4 седмици.

Таблица 4: Средна геометрична стойност (CV%) на експозицията на ниволумаб и релатлимаб в стационарно състояние след комбинация с фиксирани дози на 480 mg ниволумаб и 160 mg релатлимаб на всеки 4 седмици

	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/ml}$)
Релатлимаб	62,2 (30,1)	15,3 (64,3)	28,8 (44,8)
Ниволумаб	187 (32,9)	59,7 (58,6)	94,4 (43,3)

Въз основа на популационни ФК анализи се прогнозира продължителност на инфузията на FDC на ниволумаб и релатлимаб от 30 min и 60 min да доведе до сходни (разлика < 1%) експозиции на ниволумаб и релатлимаб.

В СА224047 средната геометрична стойност C_{min} на ниволумаб в стационарно състояние в рамките на ниволумаб в комбинация с релатлимаб е сходна с тази в рамките на ниволумаб, със средно геометрично съотношение 0,931 (95% CI: 0,855 - 1,013).

Разпределение

Средната геометрична стойност (CV%) за обема на разпределение на ниволумаб в стационарно състояние е 6,65 l (19,2%), а за релатлимаб е 6,65 l (19,8%).

Биотрансформация

Ниволумаб и релатлимаб са терапевтични mAb IgG4, които се очаква да бъдат катаболизирани до малки пептиди, аминокиселини и малки въглехидрати чрез лизозом- или рецептор-медирана ендоцитоза.

Елиминиране

Клирънсът на ниволумаб е 21,1% по-нисък [геометрична средна стойност (CV%), 7,57 ml/h (40,1%)] в стационарно състояние от този след първата доза [9,59 ml/h (40,3%)], а терминалният полуживот ($t_{1/2}$) е 26,5 дни (36,4%).

Клирънсът на релатлимаб е 9,7% по-нисък [геометрична средна стойност (CV%), 5,48 ml/h (41,3%)] в стационарно състояние от този след първата доза [6,06 ml/h (38,9%)]. След приложение на релатлимаб 160 mg и ниволумаб 480 mg на всеки 4 седмици геометричната средна стойност (CV%) на ефективния полуживот ($t_{1/2}$) на релатлимаб е 26,2 дни (37%).

Специални популации

Популационен ФК анализ предполага, че следните фактори нямат клинично важен ефект върху клирънса на ниволумаб и релатлимаб: възраст (диапазон: от 17 до 92 години), пол [мъже (1 056) и жени (657)] или раса [европейска раса (1 655), афроамериканци (167) и азиатци (41)]. Телесното тегло (диапазон: от 37 до 170 kg) е значим ковариант във ФК на ниволумаб и релатлимаб, но няма клинично значимо въздействие въз основа на анализа на експозиция-отговор.

Педиатрична популация

Ограничени данни предполагат, че клирънсът и обемът на разпределение на ниволумаб при участници в юношеска възраст със солидни тумори са съответно 36% и 16% по-ниски, отколкото тези при възрастни референтни пациенти. Не е известно дали това се отнася и за пациентите с меланом и дали клирънсът и обемът на разпределение на релатлимаб също са по-ниски при юноши, отколкото при възрастни. Въпреки това въз основа на популационни ФК симулации се очаква експозицията на ниволумаб и релатлимаб при юноши с тегло най-малко 30 kg да доведе до безопасност и ефикасност, сходни с тези при възрастни със същото тегло и при същата препоръчителна доза.

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречно увреждане върху клирънса на ниволумаб и релатлимаб е оценен чрез популационен ФК анализ при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Не са установени клинично значими разлики по отношение на клирънса на ниволумаб или релатлимаб между пациенти с бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробно увреждане върху клирънса на ниволумаб и релатлимаб е оценен чрез популационен ФК анализ при пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин [TB], по-нисък от или равен на горната граница на нормата [ULN], и AST, по-висока от ULN, или TB, по-висок от 1 до 1,5 пъти ULN, и всяка стойност на AST) или умерено чернодробно увреждане (TB, по-висок от 1,5 до 3 пъти ULN, и всяка стойност на AST) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Не са установени клинично значими разлики по отношение на клирънса на ниволумаб или релатлимаб между пациенти с чернодробно увреждане и пациенти с нормална чернодробна функция.

Имуногенност

Наблюдаваната ниска честота на появяващи се по време на лечението антители срещу ниволумаб и появяващи се по време на лечението антители срещу релатлимаб не оказва ефекти върху ФК на ниволумаб и релатлимаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ниволумаб в комбинация с релатлимаб

Не са провеждани проучвания при животни с ниволумаб в комбинация с релатлимаб за оценка на потенциална канцерогенност, генотоксичност или репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

При 1-месечно проучване при маймуни, на които се прилагат дози ниволумаб и релатлимаб, се наблюдава възпаление на централната нервна система (хороидния плексус, васкулатурата, менингите, гръбначния мозък) и възпроизводителния тракт (епидидима, семенните мехурчета и тестисите). Въпреки че не са установени граници на безопасност за тези ефекти при тази комбинация, те се наблюдават при дози, които предполагат нива на експозиция, които са значително по-високи (13 пъти за ниволумаб и 97 пъти за релатлимаб), отколкото тези, достигнати при пациентите.

Релатлимаб

Няма налични данни при животни за ефекта на релатлимаб върху бременността и репродукцията. При проучване за ембриофетална токсичност при мишки с използване на миши анти-LAG3 антители не са наблюдавани ефекти върху майката или развитието. Ефектите на релатлимаб върху пренаталното и постнаталното развитие не са оценени; въпреки това въз основа на механизма на действие блокадата на LAG-3 с релатлимаб може да има сходен отрицателен ефект като ниволумаб върху бременността. Не са провеждани проучвания за фертилитета с релатлимаб.

Ниволумаб

При модели на бременност при мишки е установено, че блокадата на PD-1/PD-L1 пътя води до нарушаване на поносимостта към фетуса и до увеличаване на случаите на загуба на фетуса. Ефектите на ниволумаб върху пренаталното и постнаталното развитие са оценени при маймуни, които са получавали ниволумаб два пъти седмично от началото на органогенезата през първия триместър на бременността до раждането, при нива на експозиция 8 или 35 пъти по-високи от наблюдаваните при клинична доза 3 mg/kg ниволумаб (въз основа на AUC). Наблюдава се увеличаване на случаите на дозозависима загуба на фетуса и повишена неонатална смъртност с начало от третия триместър.

Останалите от потомството на третиран с ниволумаб женски са преживели до планирания термин, без клинични признаци за свързани с лечението нежелани ефекти, промени в нормалното развитие, ефекти върху теглото на органите или макроскопски и микроскопски патологични промени. Резултатите по отношение на индекси на растежа, както и параметрите за тератогенност, невроповеденчески, имунологични параметри и клиничните патологични параметри през целия 6-месечен постнатален период са сравними с контролната група. Въпреки това, въз основа на техния механизъм на действие, експозицията на фетуса на ниволумаб и подобно на това на релатлимаб може да повиши риска от поява на имуносвързани нарушения или от промяна на нормалния имунен отговор, като са съобщени и имуносвързани нарушения при PD-1 и PD-L1/LAG-3 нокаут мишки. Не са провеждани проучвания за фертилитета с ниволумаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Захароза
Пентетова киселина (диетилентриаминпентаоцетна киселина)
Полисорбат 80 (Е433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Opdualag не трябва да се влива едновременно с други лекарствени продукти в една и съща система за интравенозна инфузия.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След приготвяне на инфузията

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване от момента на приготвяне, както следва (периодите включват времето за приложение):

Приготвяне на инфузията	Химична и физична стабилност в периода на използване	
	Съхранение при 2°C до 8°C, предпазен от светлина	Съхранение при стайна температура ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) и стайна светлина
Неразреден или разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор	30 дни	24 часа (от общо 30 дни съхранение)
Разреден с глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор	7 дни	24 часа (от общо 7 дни съхранение)

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор, независимо от разредителя, трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако приготвянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия (вж. точка 6.6).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотворените флакони могат да се съхраняват при контролирана стайна температура (до 25°C) за максимум 72 часа.

За условията на съхранение след приготвяне на инфузията вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка с един 25 ml флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума с покритие) и жълта отчупваща се алуминиева обкатка. Всеки флакон съдържа 21,3 ml разтвор, който включва 1,3 ml излишък.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Opdualag се доставя като еднодозов флакон и не съдържа консерванти. Приготвянето трябва да се извършва от обучен персонал в съответствие с правилата на добрите практики, особено по отношение на асептичните условия.

Opdualag може да се използва за интравенозно приложение:

- без разреждане, след прехвърляне в контейнер за инфузия, като се използва подходяща стерилна спринцовка; или
- след разреждане съгласно следните указания:
 - концентрацията на крайния инфузионен разтвор трябва да варира между 3 mg/ml ниволумаб и 1 mg/ml релатлимаб до 12 mg/ml ниволумаб и 4 mg/ml релатлимаб
 - общият обем на инфузията не трябва да надвишава 160 ml. За пациенти, тежащи по-малко от 40 kg, общият обем на инфузията не трябва да надвишава 4 ml на килограм телесно тегло.

Opdualag концентрат може да се разрежи с:

- натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор; или
- глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

Приготвяне на инфузията

- Огледайте Opdualag концентрат за наличие на частици или промяна на цвета. Не разклащайте флакона. Opdualag е бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа видими частици.
- Изтеглете необходимия обем Opdualag концентрат, като използвате подходяща стерилна спринцовка, и прехвърлете концентрата в стерилен контейнер за инфузия (етилвинил ацетат (EVA), поливинил хлорид [PVC] или полиолефин).
- При необходимост разрежете разтвора Opdualag с необходимия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. За лесно приготвяне концентратът може също директно да се прехвърли в предварително напълнен сак, съдържащ подходящ обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.
- Смесете внимателно инфузията чрез завъртане с ръка. Не разклащайте.

Приложение

Opdualag инфузия не трябва да се прилага като интравенозно струйно вливане или болус инжекция.

Opdualag инфузия се прилага интравенозно за период от 30 минути.

Препоръчва се използването на инфузионен набор и вграден или допълнителен стерилен, апирогенен филтър с ниска степен на свързване с протеини (размер на порите от 0,2 µm до 1,2 µm).

Opdualag инфузия е съвместима с контейнери от EVA, PVC и полиолефин, PVC инфузионни системи и вградени филтри с мембрани от полиетерсулфон (PES), найлон и поливинилиден флуорид (PVDF) с размер на порите от 0,2 µm до 1,2 µm.

Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти чрез същата инфузионна система. След прилагане на дозата Opdualag промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

Изхвърляне

Не съхранявайте неизползвана част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1679/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активните вещества

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Opdualag се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, от които се очаква да предписват и използват Opdualag, имат достъп до/им е предоставена картата на пациента.

Картата на пациента трябва да съдържа следната основна информация:

- Лечението с Opdualag може да повиши риска от:
 - Имуносвързан пневмонит
 - Имуносвързан колит
 - Имуносвързан хепатит
 - Имуносвързани ендокринопатии
 - Имуносвързан нефрит и бъбречна дисфункция
 - Имуносвързани кожни нежелани реакции
 - Имуносвързан миокардит
 - Други имуносвързани нежелани реакции
- Признаци и симптоми, свързани със съображението, свързано с безопасността, и кога трябва да се потърси помощ от медицински специалист
- Данни за контакт на лекаря, предписал Opdualag

Преди пускане на пазара на Opdualag във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува формата и съдържанието на обучителните материали по-горе с националния компетентен орган.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opdualag 240 mg/80 mg концентрат за инфузионен разтвор
ниволумаб/релатлимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки ml концентрат съдържа 12 mg ниволумаб и 4 mg релатлимаб.
Един флакон с 20 ml съдържа 240 mg ниволумаб и 80 mg релатлимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, пентетова киселина, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1679/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Opdualag 240 mg/80 ml стерилен концентрат
ниволумаб/релатлимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки ml концентрат съдържа 12 mg ниволумаб и 4 mg релатлимаб.
Един флакон с 20 ml съдържа 240 mg ниволумаб и 80 mg релатлимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, пентетова киселина, полисорбат 80, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стерилен концентрат
20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
i.v. приложение
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1679/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Opdualag 240 mg/80 mg концентрат за инфузионен разтвор ниволумаб/релатлимаб (nivolumab/relatlimab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е винаги да носите картата на пациента с Вас.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Opdualag и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Opdualag
3. Как да използвате Opdualag
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Opdualag
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Opdualag и за какво се използва

Opdualag е лекарство против рак, което се използва за лечение на авансирал меланом (вид рак на кожата, който може да се разпространи на друго място в тялото). То може да се използва при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години.

Opdualag съдържа две активни вещества: ниволумаб и релатлимаб. Двете активни вещества са моноклонални антитела, протеини, предназначени за разпознаване и свързване със специфични целеви вещества в тялото. Ниволумаб се свързва с целеви протеин, наречен PD 1. Релатлимаб се свързва с целеви протеин, наречен LAG-3.

PD 1 и LAG-3 имат способността да изключват активността на Т-клетките (вид бели кръвни клетки, които са част от имунната система – естествената защита на организма). Като се свързват с двата протеина, ниволумаб и релатлимаб блокират техните действия и предотвратяват изключването на Т-клетките от тези два протеина. Това помага за повишаване на активността на Т-клетките срещу раковите клетки на меланом.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ви бъде приложен Opdualag

Не трябва да Ви се прилага Opdualag

- ако сте алергични към ниволумаб, релатлимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да получите Opdualag, тъй като то може да причини:

- Проблеми с белите дробове, като затруднено дишане или кашлица. Те може да бъдат признаци на възпаление на белите дробове (пневмонит или интерстициална белодробна болест).
- Диария (воднисти, кашави или меки изпражнения) или възпаление на червата (колит) със симптоми, като например стомашна болка и слуз или кръв в изпражненията.
- Възпаление на черния дроб (хепатит). Признаците и симптомите на хепатит може да включват отклонения в лабораторните показатели за чернодробна функция, пожълтяване на бялото на очите или кожата (жълтеница), болка в дясната страна на стомаха или умора.
- Възпаление на или проблеми с бъбреците. Признаците и симптомите може да включват отклонения в бъбречните функционални показатели или намалено количество на урината.
- Проблеми с жлезите, произвеждащи хормони (включително хипофизната жлеза, щитовидната жлеза и надбъбречните жлези), които може да повлияят на функционирането на тези жлези. Признаците и симптомите за нарушена функция на тези жлези може да включват умора (изтощение), промени в телесното тегло или главоболие и зрителни нарушения.
- Диабет, включително сериозен, понякога животозастрашаващ проблем, дължащ се на твърде висока киселинност на кръвта, вследствие на диабета (диабетна кетоацидоза). Симптомите може да включват по-засилено от обикновено чувство на глад или жажда, нужда от по-често уриниране, загуба на тегло, чувство на умора или затруднено мислене, сладникав или плодов дъх, сладък или метален вкус в устата или различна миризма на урината или потта, гадене или повръщане, болка в стомаха и дълбоко или учестено дишане.
- Възпаление на кожата, което може да доведе до появата на тежка кожна реакция (позната като токсична епидермална некролиза и синдром на Стивънс-Джонсън). Признаците и симптомите на тежка кожна реакция може да включват обрив, сърбеж и лющене на кожата (възможно е да завърши със смърт).
- Възпаление на сърдечния мускул (миокардит). Признаците и симптомите може да включват болка в гърдите, неправилен и/или учестен сърдечен ритъм, умора, подуване на глезените или задух.
- Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза. Рядко заболяване, при което имунната система произвежда твърде много от иначе нормалните клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити. Симптомите може да включват уголемен черен дроб и/или далак, кожен обрив, подуване на лимфните жлези, проблеми с дишането, лесна поява на синини, бъбречни отклонения и проблеми със сърцето.
- Отхвърляне на трансплантация на солиден орган.
- Реакция на присадката срещу приемателя след трансплантация на стволови клетки (при което трансплантираните клетки от донора атакуват Вашите собствени клетки). Ако сте получили такава трансплантация, Вашият лекар ще реши дали да получавате лечение с Opdualag. Реакцията на присадката срещу приемателя може да е тежка и да доведе до смърт.
- Реакции, свързани с инфузията, които може да включват задух, сърбеж или обрив, замаяност или повишена температура.

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате някои от тези признаци или симптоми, или ако те се влошат. Не се опитвайте да лекувате сами симптомите с други лекарства. Вашият лекар може

- да Ви даде други лекарства за предотвратяване на усложнения и облекчаване на симптомите,
- да пропусне Вашата следваща доза Opdualag,
- или изобщо да прекрати лечението Ви с Opdualag.

Обърнете внимание, че появата на тези признаци и симптоми може понякога да се забави и те да се развият седмици или месеци след приложението на последната доза. Преди лечението

Вашият лекар ще изследва общото Ви здравословно състояние. По време на лечението ще Ви бъдат правени и изследвания на кръвта.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Opdualag, ако:

- страдате от активно автоимунно заболяване (заболяване, при което организмът атакува собствените си клетки);
- имате очен меланом;
- са Ви казали, че ракът се е разпространил в мозъка;
- сте приемали лекарства, потискащи имунната система.

Деца и юноши

Opdualag не трябва да се използва при деца под 12-годишна възраст.

Други лекарства и Opdualag

Преди да Ви бъде приложен Opdualag, кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства, потискащи имунната система, като например кортикостероиди, тъй като тези лекарства може да повлияят на ефекта на Opdualag. Въпреки това, когато сте на лечение с Opdualag, Вашият лекар може да Ви назначи кортикостероиди с цел да се намалят някои възможни нежелани реакции, които може да получите по време на лечението.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или планирате да приемате други лекарства. Не приемайте други лекарства по време на лечението, без първо да се консултирате с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не използвайте Opdualag, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви каже изрично да го използвате. Ефектите на Opdualag при бременни жени не са известни, но е възможно активните вещества, ниволумаб и релатлимаб, да увредят плода.

- Ако сте жена с детероден потенциал, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечение с Opdualag и в продължение на най-малко 5 месеца след последната доза Opdualag.
- Ако забременеете по време на използването на Opdualag, информирайте Вашия лекар.

Не е известно дали Opdualag може да премине в кърмата и да окаже влияние върху кърмачето. Говорете с Вашия лекар за ползите и рисковете, преди да кърмите по време или след лечение с Opdualag.

Шофиране и работа с машини

Opdualag повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини; все пак е необходимо повишено внимание при извършване на тези дейности, докато не се уверите, че Opdualag няма нежелани ефекти при Вас.

Карта на пациента

Ще намерите основната информация от тази листовка и в картата на пациента, предоставена от Вашия лекар. Важно е винаги да носите тази карта за пациента и да я показвате на партньора си или на болногледачи.

3. Как да използвате Opdualag

Какво количество Opdualag се прилага

Препоръчителната доза на инфузия при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години е: 480 mg ниволумаб и 160 mg релатлимаб на всеки 4 седмици. Тази доза е установена за пациенти в юношеска възраст с тегло най-малко 30 kg.

В зависимост от Вашата доза преди употреба подходящото количество Opdualag може да се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. Opdualag може да се използва и неразреден.

Как се прилага Opdualag

Лечението с Opdualag ще се прилага в болница или клиника под наблюдението на опитен лекар.

Opdualag ще Ви се прилага като инфузия (капково вливане) във вената на всеки 4 седмици. Приложението на всяка инфузия отнема около 30 минути.

Вашият лекар ще продължи да Ви лекува с Opdualag, докато имате полза от него или докато нежеланите реакции не станат твърде тежки.

Ако сте пропуснали доза Opdualag

Много важно е да спазвате всички определени часове за получаване на Opdualag. Ако сте пропуснали определен час, попитайте Вашия лекар кога да се планира следващата доза.

Ако сте спрели употребата на Opdualag

Спирането на лечението може да спре ефекта на лекарството. Не спирайте лечението с Opdualag, преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Вашият лекар ще ги обсъди с Вас и ще Ви обясни рисковете и ползите от Вашето лечение.

Трябва да познавате важните симптоми на възпалението (описани в точка 2 в „Предупреждения и предпазни мерки“). Opdualag действа върху имунната система и може да причини възпаление в някои части на тялото. Възпалението може да причини сериозни увреждания на организма, като някои възпалителни състояния може да бъдат животозастрашаващи и да изискват лечение или спиране на лечението с Opdualag.

Следните нежелани реакции са съобщени при Opdualag:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекция на пикочните пътища (частите на тялото, в които се събира и отделя урината)
- намален брой на червените кръвни клетки (които пренасят кислород) и белите кръвни клетки (лимфоцити, неутрофили, левкоцити, които са важни в борбата с инфекциите)
- понижена функция на щитовидната жлеза (която може да причини умора или наддаване на тегло)
- намален апетит
- главоболие
- затруднено дишане, кашлица
- диария (воднисти, кашави или меки изпражнения), повръщане; гадене; стомашна болка; запек
- кожен обрив (понякога с мехури), промени в цвета на кожата на петна (витилиго), сърбеж
- болка в мускулите, костите и ставите
- чувство на умора или слабост, повишена температура.

Промените в резултатите от изследванията, направени от Вашия лекар, може да показват:

- отклонения в чернодробната функция (увеличени количества на чернодробните ензими алкална фосфатаза, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза в кръвта)

- отклонения в бъбречната функция (увеличени количества на креатинин в кръвта)
- понижени нива на натрия и магнезия и понижени или повишени нива на калция и калия.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекции на горните дихателни пътища (носа и горните дихателни пътища)
- намален брой на тромбоцитите (клетки, които участват в съсирването на кръвта), повишаване на броя на някои бели кръвни клетки
- намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези (жлези, разположени над бъбреците), възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка, свръхактивна щитовидната жлеза, възпаление на щитовидната жлеза
- диабет, понижени нива на кръвната захар; загуба на тегло, високи нива на отпадния продукт пикочна киселина в кръвта, понижени нива на протеина албумин в кръвта, дехидратация
- състояние на обърканост
- възпаление на нервите (което причинява изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка в ръцете и краката), замаяност, промени в усещането за вкус
- възпаление на окото (което причинява болка и зачервяване, проблеми със зрението или замъглено зрение), проблеми със зрението, сухота в очите, прекомерно производство на слъзи
- възпаление на сърдечния мускул
- възпаление на вена, което може да предизвика зачервяване, болезненост и подуване
- възпаление на белите дробове (пневмонит), което се характеризира с кашлица и затруднено дишане; назална конгестия (запушен нос)
- възпаление на червата (колит), възпаление на панкреаса, възпаление на стомаха (гастрит), затруднено преглъщане, афти и херпес; сухота в устата
- възпаление на черния дроб (хепатит)
- необичаен косопад или изтъняване на косата (алопеция), изолирана област с кожен растеж, която става червена и сърбяща (лихеноидна кератоза), чувствителност към светлина, суха кожа
- болки в ставите (артрит), мускулни спазми, мускулна слабост
- бъбречна недостатъчност (промени в количеството или цвета на урината, кръв в урината, подуване на глезените, загуба на апетит), високи нива на протеини в урината
- оток (подуване), грипоподобни симптоми, втрисане
- реакции, свързани с приложението на лекарството.

Промените в резултатите от изследванията, направени от Вашия лекар, може да показват:

- отклонения в чернодробната функция (високи нива в кръвта на отпадния продукт билирубин, по-високи нива в кръвта на чернодробния ензим гама-глутамил трансфераза)
- повишени нива на натрия и магнезия
- повишено ниво на тропонин (протеин, освобождаван в кръвта, когато сърцето е увредено)
- повишено ниво на ензима, който разгражда глюкоза (захар) (лактат дехидрогеназа), ензима, който разгражда мазнините (липаза), ензима, който разгражда нишестето (амилаза)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление и инфекция на фоликулите на космите
- нарушение, при което червените кръвни клетки се разрушават по-бързо, отколкото се образуват (хемолитична анемия)
- понижена функция на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка; понижена функция на жлезите, произвеждащи полови хормони
- възпаление на мозъка, което може да включва обърканост, повишена температура, проблеми с паметта или гърчове (енцефалит), временно възпаление на нервите, което предизвиква болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гиле-Баре), възпаление на очния нерв, което може да предизвика пълна или частична загуба на зрение
- възпалително нарушение, засягащо очите, кожата и тъпанчетата на ушите, мозъка и гръбначния мозък (болест на Фогт-Коянаги-Харада, зачервено око)
- събиране на течност около сърцето

- астма
 - възпаление на хранопровода
 - възпаление на жлъчния канал
 - кожни обриви и мехури по краката, ръцете и корема (пемфигOID), кожно заболяване с участъци удебелена зачервена кожа, често със сребристи люспи (псориазис), уртикария (сърбящ обрив)
 - възпаление на мускулите, предизвикващо слабост, подуване и болка, заболяване, при което имунната система атакува жлезите, произвеждащи телесни течности, като слъзи и слюнка (синдром на Съогрен), възпаление на мускулите, предизвикващо болка или скованост; възпаление на ставите (болезнено заболяване на ставите), заболяване, при което имунната система атакува своите собствени тъкани, което води до широко разпространено възпаление и увреждане на тъканите в засегнатите органи, като стави, кожа, мозък, бели дробове, бъбреци и кръвоносни съдове (системен лупус еритематодес)
 - възпаление на бъбреците
 - липса на сперматозоиди в семенната течност
 - натрупване на излишна течност около белите дробове.
- Промените в резултатите от изследванията, направени от Вашия лекар, може да показват:
- повишение на нивото на С-реактивния протеин
 - повишена скорост на утаяване на еритроцитите.

Редки (може да засегнат не повече от 1 на 1000 души)

- Липса или намаляване на храносмилателните ензими, произведени от панкреаса (панкреасна екзокринна недостатъчност)
- възпаление на тъканите, обвиващи белите дробове (плевра), сърцето (перикард) и корема (перитонеум).

Други нежелани реакции, които са съобщени с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Цьолиакия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глутен)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Opdualag

Opdualag ще Ви бъде приложен в болница или клиника и медицинските специалисти ще отговорят за неговото съхранение.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина. Неотвореният флакон може да се съхранява при контролирана стайна температура (до 25°C) за максимум 72 часа.

Не съхранявайте неизползвана част от инфузионния разтвор за повторна употреба.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Opdualag

- Активни вещества: ниволумаб и релатлимаб.
Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 12 mg ниволумаб и 4 mg релатлимаб.
Един флакон с 20 ml концентрат съдържа 240 mg ниволумаб и 80 mg релатлимаб.
- Други съставки: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, пентетова киселина, полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции.

Как изглежда Opdualag и какво съдържа опаковката

Opdualag концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистра до опалесцентна, безцветна до бледожълта течност, която практически не съдържа частици.
Предлага се в картонени опаковки, съдържащи един стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Limited

Tel: +44 (0)800 731 1736

medical.information@bms.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Opdualag се доставя като еднодозов флакон и не съдържа консерванти. Приготвянето трябва да се извършва от обучен персонал в съответствие с правилата на добрите практики, особено по отношение на асептичните условия.

Opdualag може да се използва за интравенозно приложение:

- без разреждане, след прехвърляне в контейнер за инфузия, като се използва подходяща стерилна спринцовка; или
- след разреждане съгласно следните указания:
 - концентрацията на крайния инфузионен разтвор трябва да варира между 3 mg/ml ниволумаб и 1 mg/ml релатлимаб до 12 mg/ml ниволумаб и 4 mg/ml релатлимаб.
 - общият обем на инфузията не трябва да надвишава 160 ml. За пациенти, тежащи по-малко от 40 kg, общият обем на инфузията не трябва да надвишава 4 ml на килограм телесно тегло.

Opdualag концентрат може да се разрежи с:

- натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор; или
- глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

Приготвяне на инфузията

- Огледайте Opdualag концентрат за наличие на частици или промяна на цвета. Не разклащайте флакона. Opdualag е бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа видими частици.
- Изтеглете необходимия обем Opdualag концентрат, като използвате подходяща стерилна спринцовка, и прехвърлете концентрата в стерилен контейнер за инфузия (етилвинил ацетат (EVA), поливинил хлорид (PVC) или полиолефин). Всеки флакон съдържа 21,3 ml разтвор, който включва препълване от 1,3 ml.
- При необходимост разрежете разтвора Opdualag с необходимия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. За лесно приготвяне концентратът може също директно да се прехвърли в предварително напълнен сак, съдържащ подходящия обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.
- Смесете внимателно инфузията чрез завъртане с ръка. Не разклащайте.

Приложение

Opdualag инфузия не трябва да се прилага като интравенозно струйно вливане или болус инжекция.

Opdualag инфузия се прилага интравенозно за период от 30 минути.

Препоръчва се използването на инфузионен набор и вграден или допълнителен филтър, стерилен, апиrogenен филтър с ниска степен на свързване с протеини (размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm).

Opdualag инфузия е съвместима с контейнери от EVA, PVC и полиолефин, PVC инфузионни системи и вградени филтри с мембрани от полиестерсулфон (PES), найлон и поливинилиден флуорид (PVDF) с размер на порите от 0,2 µm до 1,2 µm.

Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти чрез същата инфузионна система. След прилагане на дозата Opdualag промийте системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор.

Условия на съхранение и срок на годност

Неотворен флакон

Opdualag трябва да се **съхранява в хладилник** (2°C до 8°C). Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазват от светлина. Opdualag не трябва да се замразява. Неотвореният флакон може да се съхранява при контролирана стайна температура (до 25°C) за максимум 72 часа.

Не използвайте Opdualag след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

След приготвяне на инфузията

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване от момента на приготвяне, както следва (периодите включват времето за приложение):

Приготвяне на инфузията	Химична и физична стабилност в периода на използване	
	Съхранение при 2°C до 8°C, предпазен от светлина	Съхранение при стайна температура (≤ 25°C) и стайна светлина
Неразреден или разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор	30 дни	24 часа (от общо 30 дни съхранение)
Разреден с глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор	7 дни	24 часа (от общо 7 дни съхранение)

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор, независимо от разредителя, трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако приготвянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Изхвърляне

Не съхранявайте неизползвана част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за ниволумаб/релатлимаб, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за серозит и плеврален излив от клинични изпитвания и спонтанни съобщения, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между ниволумаб+релатлимаб и серозит и/или плеврален излив най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи ниволумаб+релатлимаб трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за ниволумаб/релатлимаб CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) ниволумаб/релатлимаб, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.