

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opdualag 240 mg/80 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 12 mg nivolumab και 4 mg relatlimab.

Ένα φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 240 mg nivolumab και 80 mg relatlimab.

Το nivolumab και το relatlimab είναι ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) που παράγονται σε κύτταρα Ωοθηκών Κινεζικού Κρικητού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο υγρό που είναι ουσιαστικά ελεύθερο σωματιδίων. Το διάλυμα έχει pH περίπου 5,8 και ωσμωμοριακότητα περίπου 310 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Opdualag ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου (μη χειρουργήσιμου ή μεταστατικού) μελανώματος σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με έκφραση του PD-L1 στα κύτταρα του όγκου < 1%.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Στους ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Opdualag πρέπει να δίδεται η κάρτα ασθενούς και να παρέχεται ενημέρωση σχετικά με τους κινδύνους του Opdualag (ανατρέξτε επίσης στο φύλλο οδηγιών χρήσης).

Δοκιμασία PD-L1

Οι ασθενείς θα πρέπει να επιλέγονται για θεραπεία με Opdualag με βάση την έκφραση του PD-L1 στα κύτταρα του όγκου, η οποία έχει επιβεβαιωθεί με μια επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω είναι 480 mg nivolumab και 160 mg relatlimab κάθε 4 εβδομάδες χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών. Αυτή η δόση έχει καθιερωθεί για εφήβους ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg (βλ. παράγραφο 5.2).

Η θεραπεία με Opdivalag θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος ή έως ότου η θεραπεία να μην είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή. Δεν συνιστάται κλιμάκωση ή μείωση της δόσης. Ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση ή οριστική διακοπή των δόσεων με βάση την ασφάλεια και την ανοχή κάθε ασθενούς. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για οριστική διακοπή ή αναστολή των δόσεων περιγράφονται στον Πίνακα 1. Οι λεπτομερείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας με Opdivalag

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα	Βαθμού 2 πνευμονίτιδα	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων) έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα, βελτιωθούν οι μη φυσιολογικές απεικονίσεις από τον ακτινολογικό έλεγχο και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή
	Βαθμού 3 ή 4 πνευμονίτιδα	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα	Βαθμού 2 ή 3 διάρροια ή κολίτιδα	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων) έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, εφόσον χρειαστεί
	Βαθμού 4 διάρροια ή κολίτιδα	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα	Αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) σε πάνω από 3 και έως και 5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ή Αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης σε πάνω από 1,5 και έως και 3 φορές το ULN	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων) έως ότου οι εργαστηριακές τιμές επιστρέψουν στα αρχικά επίπεδα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, εφόσον χρειαστεί
	Αυξήσεις της AST ή της ALT σε πάνω από 5 φορές το ULN ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα. ή Αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης σε πάνω από 3 φορές το ULN ή Ταυτόχρονες αυξήσεις της AST ή της ALT σε πάνω από 3 φορές το ULN και αύξηση της ολικής χολερυθρίνης σε πάνω από 2 φορές το ULN	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία	Βαθμού 2 ή 3 αύξηση της κρεατινίνης	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων) έως ότου η τιμή της κρεατινίνης επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή
	Βαθμού 4 αύξηση της κρεατινίνης	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές	Συμπτωματικός Βαθμού 2 ή 3 υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, υποφυσίτιδα Βαθμού 2 επινεφριδιακή ανεπάρκεια Βαθμού 3 διαβήτης	Αναστεύετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων) έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (εφόσον χρειαστεί για συμπτώματα οξείας φλεγμονής). Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί υπό την παρουσία θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ^α εφόσον δεν υπάρχουν συμπτώματα
	Βαθμού 4 υποθυρεοειδισμός Βαθμού 4 υπερθυρεοειδισμός Βαθμού 4 υποφυσίτιδα Βαθμού 3 ή 4 επινεφριδιακή ανεπάρκεια Βαθμού 4 διαβήτης	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία
Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες του δέρματος	Βαθμού 3 εξάνθημα	Αναστεύετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων) έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή
	Πιθανολογούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)	Αναστεύετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων)
	Βαθμού 4 εξάνθημα Επιβεβαιωμένα SJS/TEN	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4)
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα	Βαθμού 2 μυοκαρδίτιδα	Αναστεύετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων) έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ^β
	Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία
Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 3 (πρώτη εμφάνιση)	Αναστεύετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων)
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες Βαθμού 3, εμμένουσες Βαθμού 2 ή 3 παρά την τροποποίηση της θεραπείας, αδυναμία μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών στα 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία

Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας βασίζονται στα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο Έκδοση 5.0 (NCI-CTCAE v5).

^α Συστάσεις για τη χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης παρέχονται στην παράγραφο 4.4.

^β Η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με Opdualag σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγούμενες μυοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό δεν είναι γνωστή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Opdualag σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον πληθυσμό αυτό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον πληθυσμό αυτό.

Τρόπος χορήγησης

Το Opdualag προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση. Προορίζεται για χορήγηση μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 30 λεπτών.

Το Opdualag δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση ή ταχεία (bolus) ένεση.

Το Opdualag μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς να αραιωθεί ή μπορεί να αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) (βλ. παράγραφο 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή και το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αξιολόγηση της κατάστασης του PD-L1

Κατά την αξιολόγηση της κατάστασης του PD-L1 στον όγκο, είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται μια αξιόπιστη και επαρκώς επικυρωμένη μεθοδολογία.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανιστούν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες με το nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab, οι οποίες απαιτούν κατάλληλη αντιμετώπιση, συμπεριλαμβανομένων της έναρξης χορήγησης κορτικοστεροειδών και τροποποιήσεων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που προσβάλλουν περισσότερα από ένα οργανικά συστήματα μπορεί να εμφανιστούν ταυτόχρονα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς (τουλάχιστον για διάστημα 5 μηνών μετά την τελευταία δόση) δεδομένου ότι ανεπιθύμητες ενέργειες με το Opdualag ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Για τις πιθανολογούμενες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να πραγματοποιείται επαρκής αξιολόγηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, η χορήγηση του Opdualag πρέπει να αναστέλλεται και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Εάν για την αντιμετώπιση μίας ανεπιθύμητης ενέργειας χρησιμοποιηθεί ανοσοκαταστολή με κορτικοστεροειδή, με την εμφάνιση βελτίωσης θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σταδιακή μείωση της δόσης μέσα σε διάστημα τουλάχιστον 1 μηνός. Η σταδιακή μείωση με ταχείς ρυθμούς μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση ή επανεμφάνιση της ανεπιθύμητης ενέργειας. Εάν, παρά τη χρήση κορτικοστεροειδών, υπάρχει επιδείνωση ή δεν επέρχεται βελτίωση, μπορεί να προστεθεί μη κορτικοστεροειδική ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Η χορήγηση του Opdualag δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου ενόσω ο ασθενής λαμβάνει ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών ή άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Στους

ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να γίνεται προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών για την πρόληψη ευκαιριακών λοιμώξεων.

Το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση επανεμφάνισης οποιασδήποτε σοβαρής, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό, ανεπιθύμητης ενέργειας, καθώς και σε περίπτωση εμφάνισης οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας που είναι απειλητική για τη ζωή.

Πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό

Κατά τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab έχουν παρατηρηθεί σοβαρή πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας, όπως ακτινογραφικές μεταβολές (π.χ. εστιακές περιοχές θολερότητας δίκην θαμβής υάλου, πυκνωτικά διηθήματα), δύσπνοια και υποξία. Οι λοιμώδεις αιτιολογίες και οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση πνευμονίτιδας Βαθμού 3 ή 4, το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 2 έως 4 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση (συμπτωματικής) πνευμονίτιδας Βαθμού 2, η χορήγηση του Opdualag πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του Opdualag μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αυξάνεται σε 2 έως 4 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό

Κατά τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab έχει παρατηρηθεί σοβαρή διάρροια ή κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση διάρροιας και πρόσθετων συμπτωμάτων κολίτιδας, όπως κοιλιακό άλγος και παρουσία βλέννης ή/και αίματος στα κόπρανα. Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)/επανενεργοποίηση κυτταρομεγαλοϊού έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ανθεκτική σε κορτικοστεροειδή, σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα. Οι λοιμώδεις και οι λοιπές αιτίες της διάρροιας θα πρέπει να αποκλείονται, συνεπώς θα πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι και επιπρόσθετες εξετάσεις. Εάν επιβεβαιωθεί η διάγνωση ανθεκτικής σε κορτικοστεροειδή, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κολίτιδας, θα πρέπει να εξετάζεται η προσθήκη ενός εναλλακτικού ανοσοκατασταλτικού παράγοντα στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή η αντικατάσταση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Σε περίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας Βαθμού 4, το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Η θεραπεία με Opdualag πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας Βαθμού 3 και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του Opdualag μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η θεραπεία με Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Για διάρροια ή κολίτιδα Βαθμού 2, η θεραπεία με Opdualag θα πρέπει να αναστέλλεται. Σε περίπτωση εμμένουσας διάρροιας ή κολίτιδας, πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή σε δόση 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδύναμα μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του Opdualag μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον απαιτείται. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη

κορτικοστεροειδών, η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αυξάνεται σε 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό

Κατά τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab έχει παρατηρηθεί σοβαρή ηπατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας, όπως αυξήσεις των τρανσαμινασών και της ολικής χολερυθρίνης. Οι λοιμώδεις αιτιολογίες και οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Για αυξήσεις της AST ή της ALT σε πάνω από 5 φορές το ULN ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα, αύξηση της ολικής χολερυθρίνης σε πάνω από 3 φορές το ULN ή ταυτόχρονη αύξηση της AST ή της ALT σε πάνω από 3 φορές το ULN και αύξηση της ολικής χολερυθρίνης σε πάνω από 2 φορές το ULN, το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Για αυξήσεις της AST/ALT σε πάνω από 3 και έως και 5 φορές το ULN ή αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης σε πάνω από 1,5 και έως και 3 φορές το ULN, η θεραπεία με το Opdualag θα πρέπει να αναστέλλεται. Οι εμμένουσες αυξήσεις αυτών των εργαστηριακών τιμών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του Opdualag μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον απαιτείται. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αυξάνεται σε 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό

Κατά τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab έχουν παρατηρηθεί σοβαρή νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα νεφρίτιδας ή νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ασυμπτωματικές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού. Οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση αύξησης της κρεατινίνης ορού Βαθμού 4, το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση αύξησης της κρεατινίνης ορού Βαθμού 2 ή 3, η χορήγηση του Opdualag πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του Opdualag μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αυξάνεται σε 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Ενδοκρινοπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό

Κατά τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρινοπάθειες, περιλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού, της επινεφριδιακής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένης της δευτεροπαθούς ανεπάρκειας του φλοιού των επινεφριδίων), της υποφυσίτιδας (συμπεριλαμβανομένου του υποϋποφυσισμού) και του σακχαρώδους διαβήτη. Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά διαβητικής κετοξέωσης με τη μονοθεραπεία με nivolumab και θα μπορούσαν δυνητικά να εμφανιστούν με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab (βλ. παράγραφο 4.8.).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενδοκρινοπαθειών, καθώς και για υπεργλυκαιμία και αλλαγές στη θυρεοειδική λειτουργία (στην έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση). Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν κόπωση, κεφαλαλγία, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, κοιλιακό

άλγος, αλλαγές στη συνήθη λειτουργία του εντέρου και υπόταση ή μη ειδικά συμπτώματα τα οποία μπορεί να παραπέμπουν σε άλλα αίτια, όπως οι εγκεφαλικές μεταστάσεις ή η υποκείμενη νόσος. Εκτός αν έχει προσδιοριστεί άλλη αιτιολογία, τα σημεία ή συμπτώματα ενδοκρινολογίας θα πρέπει να θεωρούνται ως σχετιζόμενα με το ανοσοποιητικό.

Αυσλειτουργία του θυρεοειδούς

Σε περίπτωση συμπτωματικού υποθυρεοειδισμού, η χορήγηση του Opdualag πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά θεραπεία υποκατάστασης των θυρεοειδικών ορμονών, όπως απαιτείται. Σε περίπτωση συμπτωματικού υπερθυρεοειδισμού, η χορήγηση του Opdualag πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, όπως απαιτείται. Θα πρέπει, επίσης, να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης σε περίπτωση που πιθανολογείται οξεία φλεγμονή του θυρεοειδούς. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του Opdualag μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον απαιτείται. Η παρακολούθηση της θυρεοειδικής λειτουργίας θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση απειλητικού για τη ζωή (Βαθμού 4) υπερθυρεοειδισμού ή υποθυρεοειδισμού.

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση σοβαρής (Βαθμού 3) ή απειλητικής για τη ζωή (Βαθμού 4) επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Σε περίπτωση συμπτωματικής επινεφριδιακής ανεπάρκειας Βαθμού 2, η χορήγηση του Opdualag πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά φυσιολογική υποκατάσταση των κορτικοστεροειδών, όπως απαιτείται. Η παρακολούθηση της λειτουργίας των επινεφριδίων και των επιπέδων των ορμονών θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη υποκατάσταση κορτικοστεροειδών.

Υποφυσίτιδα

Το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή (Βαθμού 4) υποφυσίτιδας. Σε περίπτωση συμπτωματικής υποφυσίτιδας Βαθμού 2 ή 3, η χορήγηση του Opdualag πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά ορμονική υποκατάσταση, όπως απαιτείται. Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης σε περίπτωση που πιθανολογείται οξεία φλεγμονή της υπόφυσης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του Opdualag μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον απαιτείται. Η παρακολούθηση της λειτουργίας της υπόφυσης και των επιπέδων των ορμονών θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση.

Σακχαρώδης διαβήτης

Σε περίπτωση συμπτωματικού διαβήτη, η χορήγηση του Opdualag πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη, όπως απαιτείται. Η παρακολούθηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη. Το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση απειλητικού για τη ζωή διαβήτη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες του δέρματος που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό

Κατά τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab έχει παρατηρηθεί σοβαρό εξάνθημα (βλ. παράγραφο 4.8). Η χορήγηση του Opdualag θα πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος Βαθμού 3 και να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος Βαθμού 4. Το σοβαρό εξάνθημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Έχουν παρατηρηθεί σπάνια περιστατικά SJS και TEN, ορισμένα από τα οποία είχαν θανατηφόρο έκβαση, με τη μονοθεραπεία με nivolumab και θα μπορούσαν δυνητικά να εμφανιστούν κατά τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab. Εάν εμφανιστούν πιθανολογούμενα συμπτώματα ή σημεία SJS ή TEN, η θεραπεία με το Opdualag θα πρέπει να αναστέλλεται και ο ασθενής να παραπέμπεται σε εξειδικευμένη μονάδα για αξιολόγηση και θεραπεία. Εάν ο ασθενής έχει

επιβεβαιωμένη SJS ή TEN με τη χρήση του Opdualag, συνιστάται η οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του Opdualag σε έναν ασθενή ο οποίος έχει εμφανίσει στο παρελθόν σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοδιεγερτικούς αντικαρκινικούς παράγοντες.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα

Έχει παρατηρηθεί σοβαρή σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα κατά τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab. Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας απαιτεί υψηλό δείκτη υποψίας. Οι ασθενείς με καρδιακά ή καρδιοπνευμονικά συμπτώματα πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή μυοκαρδίτιδα. Εάν υπάρχει υποψία μυοκαρδίτιδας, θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα η χορήγηση υψηλής δόσης στεροειδών (πρεδνιζόνη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ή μεθυλπρεδνιζολόνη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα) και καρδιολογική αξιολόγηση με διαγνωστικό έλεγχο σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Όταν επιβεβαιωθεί η διάγνωση μυοκαρδίτιδας, η θεραπεία με το Opdualag θα πρέπει να αναστέλλεται ή να διακόπτεται οριστικά όπως περιγράφεται παρακάτω.

Σε περίπτωση μυοκαρδίτιδας Βαθμού 3 ή 4, το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 2 έως 4 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση μυοκαρδίτιδας Βαθμού 2, η χορήγηση του Opdualag πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του Opdualag μπορεί να συνεχιστεί ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αυξάνεται σε 2 έως 4 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2.).

Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες κλινικά σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab: ραγοειδίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυοσίτιδα/ραβδομυόλυση, εγκεφαλίτιδα, αιμολυτική αναιμία, σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

Οι ακόλουθες πρόσθετες κλινικά σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab ή nivolumab σε συνδυασμό με άλλους εγκεκριμένους παράγοντες: απομυελίνωση, αυτοάνοση νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της πάρεσης του προσωπικού νεύρου και του απαγωγού νεύρου), μυσθένεια gravis, μυσθενικό σύνδρομο, άσηπτη μηνιγγίτιδα, γαστρίτιδα, σαρκοείδωση, δωδεκαδακτυλίτιδα, υποπαραθυρεοειδισμός και μη λοιμώδης κυστίτιδα.

Για τις πιθανολογούμενες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να πραγματοποιείται επαρκής αξιολόγηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, η χορήγηση του Opdualag πρέπει να αναστέλλεται και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του Opdualag μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Το Opdualag πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση επανεμφάνισης οποιασδήποτε σοβαρής, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό, ανεπιθύμητης ενέργειας, καθώς και σε περίπτωση εμφάνισης οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας που είναι απειλητική για τη ζωή.

Άλλες σημαντικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων

Μετά τη διάθεση του προϊόντος στην αγορά αναφέρθηκε απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με

relatlimab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του συμπαγούς οργάνου στους λήπτες μοσχευμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η σχέση του οφέλους της θεραπείας με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου.

Έχει παρατηρηθεί αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση (HLH) με το nivolumab ως μονοθεραπεία, το nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab και το nivolumab σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες και έχει αναφερθεί ένα θανατηφόρο συμβάν με το nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις όταν χορηγείται nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab. Εάν επιβεβαιωθεί η HLH, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab και να αρχίσει θεραπεία για την HLH.

Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με nivolumab πριν ή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ταχείας έναρξης και σοβαρής νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD), ορισμένες εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση. Η θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής GVHD και θανάτου σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε αλλογενή HSCT, ιδιαίτερα σε εκείνους με προηγούμενο ιστορικό GVHD. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η σχέση του οφέλους της θεραπείας με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab έναντι του πιθανού κινδύνου.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή αντίδρασης στην έγχυση, η έγχυση του Opdivag πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια αντίδραση στην έγχυση μπορούν να λάβουν Opdivag υπό στενή παρακολούθηση και προληπτική θεραπεία σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για την προφύλαξη έναντι αντιδράσεων στην έγχυση.

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από τη βασική κλινική μελέτη του προχωρημένου μελανώματος

Ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο, ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής θεραπείας με μέτρια ή υψηλή δόση κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων, μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα, ενεργές ή μη αντιμετωπισμένες μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχνοειδή μήνιγγα και ασθενείς με ιστορικό μυοκαρδίτιδας, αυξημένα επίπεδα τροπονίνης > 2 φορές το ULN ή βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG \geq 2, αποκλείστηκαν από τη βασική κλινική μελέτη του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab. Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Κάρτα ασθενούς

Ο συνταγογράφων ιατρός θα πρέπει να συζητά με τον ασθενή σχετικά με τους κινδύνους της θεραπείας με το Opdivag. Ο ασθενής θα παραλάβει την κάρτα ασθενούς και θα του δοθούν οδηγίες να έχει πάντοτε μαζί του την κάρτα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το nivolumab και το relatlimab είναι και τα δύο ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα και, ως εκ τούτου, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Καθώς τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν μεταβολίζονται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) ή άλλα ένζυμα που μεταβολίζουν δραστικές ουσίες, η αναστολή ή η επαγωγή αυτών των ενζύμων από συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του relatlimab ή του nivolumab.

Το nivolumab και το relatlimab δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική άλλων δραστικών ουσιών που μεταβολίζονται από ένζυμα του CYP, δεδομένης της έλλειψης σημαντικής ρύθμισης των κυτταροκινών από το nivolumab και το relatlimab και, συνεπώς, της απουσίας επίδρασης στην έκφραση του ενζύμου του κυτοχρώματος P450.

Συστηματική ανοσοκαταστολή

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και άλλων ανοσοκατασταλτικών στην αρχή, πριν από την έναρξη του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab, πρέπει να αποφεύγεται καθώς υπάρχει το ενδεχόμενο να επηρεάσουν τη φαρμακοδυναμική δράση. Ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά μετά από την έναρξη του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab για την αντιμετώπιση σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Δεν συνιστάται η χρήση του Opdualag σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν το κλινικό όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου. Αποτελεσματική αντισύλληψη θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τουλάχιστον 5 μήνες μετά από την τελευταία δόση του Opdualag.

Κύηση

Τα δεδομένα από τη χρήση του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Με βάση το μηχανισμό δράσης του και στοιχεία από μελέτες σε ζώα, το nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα που έλαβαν nivolumab έχουν δείξει εμβρυϊκή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG4 διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα και το nivolumab και το relatlimab είναι IgG4. Επομένως, το nivolumab και το relatlimab έχουν τη δυνατότητα να περάσουν από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβryo. Το Opdualag δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης, εκτός εάν το κλινικό όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το nivolumab ή/και το relatlimab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ανθρώπινες IgGs είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών μετά τον τοκετό, ενώ μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις αμέσως μετά. Συνεπώς, ο κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη διάρκεια αυτής της σύντομης περιόδου. Στη συνέχεια, το Opdualag μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητο.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης του nivolumab ή/και του relatlimab στη γονιμότητα. Επομένως, είναι άγνωστη η επίδραση του nivolumab ή/και του relatlimab στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Opdualag έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η κόπωση και η ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8), θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων έως ότου βεβαιωθούν ότι το Opdualag δεν τους επηρεάζει δυσμενώς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κόπωση (41%), μυοσκελετικό άλγος (32%), εξάνθημα (29%), αρθραλγία (26%), διάρροια (26%), κνησμός (26%), κεφαλαλγία (20%), ναυτία (19%), βήχας

(16%), μειωμένη όρεξη (16%), υποθυρεοειδισμός (16%), κοιλιακό άλγος (14%), λεύκη (13%), πυρεξία (12%), δυσκοιλιότητα (11%), ουρολοίμωξη (11%), δύσπνοια (10%) και έμετος (10%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι επινεφριδιακή ανεπάρκεια (1,4%), αναιμία (1,4%), οσφυαλγία (1,1%), κολίτιδα (1,1%), διάρροια (1,1%), μυοκαρδίτιδα (1,1%), πνευμονία (1,1%) και ουρολοίμωξη (1,1%). Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3-5 σε ασθενείς με προχωρημένο (μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό) μελάνωμα ήταν 43% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab και 35% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab.

Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab έχει αξιολογηθεί σε 355 ασθενείς με προχωρημένο (μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό) μελάνωμα (μελέτη CA224047). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στο σύνολο δεδομένων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 19,94 μηνών, παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παραπάνω και στον Πίνακα 2 βασίζονται στις συχνότητες ανεπιθύμητων συμβάντων όλων των αιτιών. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και ανά συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	ουρολοίμωξη
Συχνές	λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές	θυλακίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	αναιμία ^a , λεμφοπενία ^a , ουδετεροπενία ^a , λευκοπενία ^a
Συχνές	θρομβοπενία ^a , ηωσινοφιλία
Όχι συχνές	αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός
Συχνές	επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υποφυσίτιδα, υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα
Όχι συχνές	υποϋποφυσισμός, υπογοναδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη
Συχνές	σακχαρώδης διαβήτης, υπογλυκαιμία ^a , σωματικό βάρος μειωμένο, υπερουριχαιμία, υπολευκωματιναιμία, αφυδάτωση
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	συγχυτική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
Συχνές	περιφερική νευροπάθεια, ζάλη, δυσγευσία
Όχι συχνές	εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, οπτική νευρίτιδα
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	ραγοειδίτιδα, οπτική δυσλειτουργία, ξηροφθαλμία, αυξημένη δακρύρροια
Όχι συχνές	νόσος Vogt-Koyanagi-Harada, οφθαλμική υπεραιμία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	μυοκαρδίτιδα
Όχι συχνές	περικαρδιακή συλλογή
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	φλεβίτιδα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας
Συχνές	πνευμονίτιδα ^β , ρινική συμφόρηση
Όχι συχνές	άσθμα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα
Συχνές	κολίτιδα, παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, δυσφαγία, στοματίτιδα, ξηροστομία
Όχι συχνές	οισοφαγίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	ηπατίτιδα
Όχι συχνές	χολαγγειίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	εξάνθημα, λεύκη, κνησμός
Συχνές	αλωπεκία, λειχηνοειδής κεράτωση, αντίδραση φωτοευαισθησίας, ξηροδερμία
Όχι συχνές	πεμφιγοειδές, ψωρίαση, κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος, αρθραλγία
Συχνές	αρθρίτιδα, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία
Όχι συχνές	μυοσίτιδα, σύνδρομο Sjogren, ρευματική πολυμυαλγία, ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθματώδης λύκος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία
Όχι συχνές	νεφρίτιδα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές	αζωοσπερμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	κόπωση, πυρεξία
Συχνές	οίδημα, γριπώδης συνδρομή, ρίγη
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	αυξημένη AST ^α , αυξημένη ALT ^α , υπονατρίαμια ^α , αυξημένη κρεατινίνη ^α , αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ^α , υπερκαλιαιμία ^α , υπασβεστιαμία ^α , υπομαγνησιαμία ^α , υπερασβεστιαμία ^α , υποκαλιαιμία ^α
Συχνές	αυξημένη χολερυθρίνη ^α , υπερνατρίαμια ^α , υπερμαγνησιαμία ^α , τροπονίνη αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, λιπάση αυξημένη, αμυλάση αυξημένη
Όχι συχνές	c-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση

^α Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση στις εργαστηριακές μετρήσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης.

^β Έχει αναφερθεί θανατηφόρο περιστατικό στην κλινική μελέτη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab, εμφανίστηκε πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας και της πνευμονικής διήθησης, σε 5,1% των ασθενών. Η επίπτωση συμβάντων Βαθμού 3/4 ήταν 0,8%. Θανατηφόρα συμβάντα εμφανίστηκαν σε 0,28% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 28 εβδομάδες (εύρος: 3,6-94,4). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 83,3% των ασθενών με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 12,0 εβδομάδες (εύρος: 2,1-29,7⁺). Η πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό οδήγησε σε οριστική διακοπή του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab σε 1,7% των ασθενών και χρειάστηκε να χορηγηθεί υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη ≥ 40 mg την ημέρα ή ισοδύναμο) σε 55,6% των ασθενών με πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό.

Κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab, εμφανίστηκαν διάρροια, κολίτιδα ή συχνές κενώσεις, σε 15,8% των ασθενών. Η επίπτωση συμβάντων Βαθμού 3/4 ήταν 2,0%. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 14 εβδομάδες (εύρος: 0,1-95,6). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 92,7% των ασθενών με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 3,9 εβδομάδες (εύρος: 0,1-136,9⁺). Η κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό οδήγησε σε οριστική διακοπή του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab σε 2,0% των ασθενών και χρειάστηκε να χορηγηθεί υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη ≥ 40 mg την ημέρα ή ισοδύναμο) σε 33,9% των ασθενών με κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό.

Ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab, εμφανίστηκαν μη φυσιολογικές τιμές εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας, σε 13,2% των ασθενών. Η επίπτωση συμβάντων Βαθμού 3/4 ήταν 3,9%. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 11 εβδομάδες (εύρος: 2,0-144,9). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 78,7% των ασθενών με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 6,1 εβδομάδες (εύρος: 1,0-88,1⁺). Η ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό οδήγησε σε οριστική διακοπή του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab σε 2,0% των ασθενών και χρειάστηκε να χορηγηθεί υψηλή δόση κορτικοστεροειδών σε 38,3% των ασθενών με ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό.

Νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab, εμφανίστηκε νεφρίτιδα ή νεφρική δυσλειτουργία σε 4,5% των ασθενών. Η επίπτωση συμβάντων Βαθμού 3/4 ήταν 1,4%. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 21 εβδομάδες (εύρος: 1,9-127,9). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 81,3% των ασθενών με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 8,1 εβδομάδες (εύρος: 0,9-91,6⁺). Η νεφρίτιδα και η νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό οδήγησαν σε οριστική διακοπή του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab σε 1,1% των ασθενών και χρειάστηκε να χορηγηθεί υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη ≥ 40 mg την ημέρα ή ισοδύναμο) σε 25,0% των ασθενών με νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό.

Ενδοκρिनοπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab, εμφανίστηκαν ενδοκρिनοπάθειες σε 26% των ασθενών.

Διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένου υποθυρεοειδισμού ή υπερθυρεοειδισμού, προέκυψαν σε 20,8% των ασθενών. Δεν υπήρχε επίπτωση διαταραχών του θυρεοειδούς Βαθμού 3/4. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της οξείας ανεπάρκειας του φλοιού των επινεφριδίων) εμφανίστηκε στο 4,8% των ασθενών. Η επίπτωση συμβάντων επινεφριδιακής ανεπάρκειας Βαθμού 3/4 εμφανίστηκε σε 1,4%. Δεν υπήρχε επίπτωση υποϋποφυσισμού Βαθμού 3/4. Υποφυσίτιδα εμφανίστηκε στο 1,1% των ασθενών. Η επίπτωση συμβάντων υποφυσίτιδας Βαθμού 3/4 ήταν 0,3%. Εμφανίστηκε σακχαρώδης διαβήτης (συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1) στο 0,3% των ασθενών. Η επίπτωση συμβάντων σακχαρώδους διαβήτη Βαθμού 3/4 ήταν 0,3%.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αυτών των ενδοκρिनοπαθειών ήταν 13 εβδομάδες (εύρος: 1,0-73,0). Υποχώρηση σημειώθηκε στο 27,7% των ασθενών. Ο χρόνος έως την υποχώρηση κυμάνθηκε από 0,4 έως 176,0⁺ εβδομάδες. Οι ενδοκρινοπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό οδήγησαν σε οριστική διακοπή του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab σε 1,1% των ασθενών και χρειάστηκε να χορηγηθεί υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη ≥ 40 mg την ημέρα ή ισοδύναμο) σε 7,4% των ασθενών με ενδοκρινοπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό.

Ανεπιθύμητες ενέργειες του δέρματος που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab, εμφανίστηκε εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένων κνησμού και λεύκης, σε 45,1% των ασθενών. Η επίπτωση συμβάντων Βαθμού 3/4 ήταν 1,4%. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 8 εβδομάδες (εύρος: 0,1-116,4). Υποχώρηση σημειώθηκε στο 47,5% των ασθενών. Ο χρόνος έως την υποχώρηση κυμαινόταν από 0,1-166,9⁺ εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του δέρματος που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό οδήγησαν σε οριστική διακοπή του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab σε 0,3%

των ασθενών και χρειάστηκε να χορηγηθεί υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη ≥ 40 mg την ημέρα ή ισοδύναμο) σε 3,8% των ασθενών με ανεπιθύμητες ενέργειες του δέρματος που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab, εμφανίστηκε μυοκαρδίτιδα σε 1,4% των ασθενών. Η επίπτωση συμβάντων Βαθμού 3/4 ήταν 0,6%. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 4,14 εβδομάδες (εύρος: 2,1-6,3). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 100% των ασθενών με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 3 εβδομάδες (1,9-14,0). Η μυοκαρδίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab σε 1,4% των ασθενών και χρειάστηκε να χορηγηθεί υψηλή δόση κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη ≥ 40 mg την ημέρα ή ισοδύναμο) σε 100% των ασθενών με μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab, εμφανίστηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αντιδράσεις στην έγχυση σε 6,8% των ασθενών. Όλα τα περιστατικά ήταν Βαθμού 1/2.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 3,6% για την αναιμία, 5,2% για τη λεμφοπενία, 0,3% για την ουδετεροπενία, 0,6% για την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 2,9% για την αυξημένη AST, 3,5% για την αυξημένη ALT, 0,3% για την αυξημένη ολική χολερυθρίνη, 0,9% για την αυξημένη κρεατινίνη, 1,5% για την υπονατρίαμια, 1,8% για την υπερκαλιαιμία, 0,3% για την υποκαλιαιμία, 0,9% για την υπερασβεστιαμία, 0,6% για την υπασβεστιαμία, 0,9% για την υπερμαγνησιαμία και 0,6% για την υπομαγνησιαμία.

Ανοσογονικότητα

Στη μελέτη CA224047, από τους ασθενείς που ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου, η επίπτωση εμφανιζόμενων κατά την θεραπεία αντισωμάτων κατά του relatlimab και εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά του relatlimab στην ομάδα του Opdualag ήταν 5,6% (17/301) και 0,3% (1/301), αντίστοιχα. Η επίπτωση εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία αντισωμάτων κατά του nivolumab και εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά του nivolumab στην ομάδα του Opdualag ήταν 4,0% (12/299) και 0,3% (1/299), αντίστοιχα, ποσοστά παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στην ομάδα του nivolumab, 6,7% (19/283) και 0,4% (1/283), αντίστοιχα. Δεν υπήρξαν στοιχεία μεταβολής του προφίλ της ΦΚ, της αποτελεσματικότητας ή της ασφάλειας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του nivolumab ή του relatlimab.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Συνολικά, δεν αναφέρθηκαν διαφορές ως προς την ασφάλεια μεταξύ ηλικιωμένων (≥ 65 ετών) και νεότερων ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1.).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να ξεκινά αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XY03.

Μηχανισμός δράσης

Το Opdivalag είναι ένας συνδυασμός σταθερής δόσης (FDC) του nivolumab, ενός αναστολέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου θανάτου-1 (anti-PD-1) και του relatlimab, ενός αναστολέα του γονιδίου-3 ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων (anti-LAG-3).

Η πρόσδεση των συνδετών PD-1, PD-L1 και PD-L2 στον υποδοχέα PD-1 που βρίσκεται στα κύτταρα T, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και την παραγωγή κυτταροκινών. Σε ορισμένους όγκους προκύπτει αυξορρύθμιση των συνδετών PD-1 και η σηματοδότηση μέσω αυτής της οδού μπορεί να συμβάλλει στην αναστολή της ανοσοεπιτήρησης των όγκων μέσω των ενεργών T κυττάρων. Το nivolumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4, το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα PD-1, αναστέλλει την αλληλεπίδραση με τους συνδέτες του PD-L1 και PD-L2 και μειώνει την διαμεσολαβούμενη από την οδό PD-1 αναστολή της ανοσοαπόκρισης, συμπεριλαμβανομένης της αντινεοπλασματικής ανοσοαπόκρισης. Σε νεοπλασματικά μοντέλα ποντικών με συγγενές γονιδίωμα (syngeneic), η αναστολή της δράσης της PD-1 οδήγησε σε μειωμένη ανάπτυξη του όγκου.

Το relatlimab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4, το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα LAG-3, αναστέλλει την αλληλεπίδρασή του με τους συνδέτες, συμπεριλαμβανομένου του MHC II, και μειώνει την διαμεσολαβούμενη από την οδό LAG-3 αναστολή της ανοσοαπόκρισης. Ο ανταγωνισμός αυτής της οδού προάγει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και την έκκριση κυτταροκινών.

Ο συνδυασμός του nivolumab (anti-PD-1) και του relatlimab (anti-LAG-3) έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη ενεργοποίηση των T κυττάρων σε σύγκριση με τη δράση κάθε μεμονωμένου αντισώματος. Σε νεοπλασματικά μοντέλα ποντικών με συγγενές γονιδίωμα, ο αποκλεισμός του LAG-3 ενισχύει την αντινεοπλασματική δράση του αποκλεισμού του PD-1, αναστέλλοντας την ανάπτυξη όγκων και προάγοντας την υποχώρηση του όγκου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τυχαιοποιημένη, φάσης 2/3 μελέτη του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab έναντι του nivolumab σε ασθενείς με μη αντιμετωπισμένο στο παρελθόν μεταστατικό ή μη χειρουργήσιμο μελάνωμα (CA224047)
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab για την αντιμετώπιση ασθενών με μη αντιμετωπισμένο στο παρελθόν μεταστατικό ή μη χειρουργήσιμο μελάνωμα αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 2/3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (CA224047). Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1, και ιστολογικά επιβεβαιωμένο μελάνωμα σταδίου III (μη χειρουργήσιμο) ή σταδίου IV σύμφωνα με την έκδοση 8 του συστήματος σταδιοποίησης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC). Οι ασθενείς επιτρεπόταν να είχαν λάβει προηγούμενη επικουρική ή νεοεπικουρική θεραπεία για το μελάνωμα (Η θεραπεία με anti-PD-1, anti-CTLA-4 ή BRAF-MEK επιτρεπόταν εφόσον υπήρχε διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών μεταξύ της τελευταίας δόσης της θεραπείας και της ημερομηνίας υποτροπής. Η θεραπεία με ιντερφερόνη επιτρεπόταν εφόσον η τελευταία δόση ήταν τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση). Ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο, ιστορικό μυοκαρδίτιδας, αυξημένα επίπεδα τροπονίνης > 2 φορές το ULN ή βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG \geq 2, ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής θεραπείας με μέτρια ή υψηλή δόση κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων, μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα και ενεργές ή μη αντιμετωπισμένες μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχνοειδή μήνιγγα αποκλείστηκαν από τη μελέτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνολικά 714 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη είτε nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab (n = 355) ή nivolumab (n = 359). Οι ασθενείς στο σκέλος του συνδυασμού λάμβαναν 480 mg nivolumab/160 mg relatlimab σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 4 εβδομάδες. Στο σκέλος θεραπείας με nivolumab, οι ασθενείς λάμβαναν nivolumab 480 mg κάθε 4 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο ($\geq 1\%$ έναντι $< 1\%$) με χρήση της δοκιμασίας PD-L1 IHC 288 pharmDx και την έκφραση του LAG-3 ($\geq 1\%$ έναντι < 1) όπως προσδιορίστηκε από μία αναλυτικώς επικυρωμένη δοκιμασία LAG-3 IHC, την κατάσταση ως προς τη μετάλλαξη BRAF V600 και το στάδιο M σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC), έκδοση 8 (M0/M1any[0] έναντι M1any[1]). Η θεραπεία των ασθενών συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Οι αξιολογήσεις του όγκου, σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST), έκδοση 1.1, διεξήχθησαν 12 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και συνεχίστηκαν κάθε 8 εβδομάδες έως και 52 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 12 εβδομάδες έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή τη διακοπή της θεραπείας, όποιο συνέβαινε αργότερα. Το κύριο καταληκτικό σημείο της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου που προσδιορίστηκε βάσει τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής επανεξέτασης (BICR). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) βάσει BICR. Η σειρά ιεραρχικού στατιστικού ελέγχου ήταν η PFS, κατόπιν η OS και στη συνέχεια η ORR. Τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αξιολογήθηκαν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT). Δεν διεξήχθη επίσημος έλεγχος της ORR, καθώς η επίσημη σύγκριση της OS δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς στον πληθυσμό ITT ήταν ομοίμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 63 έτη (εύρος: 20-94) με το 47% να είναι ≥ 65 ετών και το 19% να είναι ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκοί (97%) και άνδρες (58%). Η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (67%) ή 1 (33%). Η πλειονότητα των ασθενών είχαν νόσο Σταδίου IV κατά AJCC (92%). Το 38,9% είχαν M1c, το 2,4% είχαν νόσο M1d, το 8,7% είχαν λάβει προηγούμενες συστηματικές θεραπείες, το 36% είχαν αρχικό επίπεδο LDH μεγαλύτερο από το ULN κατά την ένταξη στη μελέτη. Το τριάντα εννιά τις εκατό των ασθενών είχαν θετικό για τη μετάλλαξη BRAF μελάνωμα. Το 75% είχαν LAG-3 $\geq 1\%$ και το 41% των ασθενών είχαν $\geq 1\%$ έκφραση του PD-L1 στη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων. Μεταξύ των ασθενών με ποσοτικά προσδιορίσιμη έκφραση του PD-L1 στον όγκο, η κατανομή των ασθενών ήταν εξισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $< 1\%$ ήταν γενικά εξισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Κατά την κύρια ανάλυση στον πληθυσμό ITT με διάμεση παρακολούθηση 13,21 μηνών (εύρος: 0-33,1 μήνες), παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS με διάμεση PFS 10,12 μήνες στην ομάδα του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab συγκριτικά με 4,63 μήνες στην ομάδα του nivolumab (HR = 0,75, 95% CI: 0,62, 0,92; p = 0,0055). Κατά το χρονικό διάστημα της προκαθορισμένης τελικής ανάλυσης OS στον πληθυσμό ITT, με διάμεση παρακολούθηση 19,3 μηνών, η OS δεν ήταν στατιστικά σημαντική (HR = 0,80, 95% CI: 0,64, 1,01).

Προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων με έκφραση του PD-L1 $< 1\%$

Τα κύρια αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα για την υποομάδα ασθενών με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $< 1\%$, προερχόμενα από μια διερευνητική ανάλυση με διάμεση παρακολούθηση 17,78 μήνες (εύρος: 0,26-40,64 μήνες), συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο < 1% (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^α		0,68 (0,53, 0,86)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	6,7 (4,7, 12,0)	3,0 (2,8, 4,5)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	42,3 (35,1, 49,4)	26,9 (20,9, 33,3)
Συνολική επιβίωση^β		
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^α		0,78 (0,59, 1,04)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	NR (27,4, NR)	27,0 (17,1, NR)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	73,9 (67,4, 79,4)	67,4 (60,6, 73,3)
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	59,6 (52,2, 66,2)	53,1 (45,8, 59,9)
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (%)	36,4	24,1
(95% CI)	(29,8, 43,3)	(18,5, 30,4)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Ποσοστό σταθερής νόσου (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^α Αναλογία κινδύνου βάσει μη διαστρωματωποιημένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox.

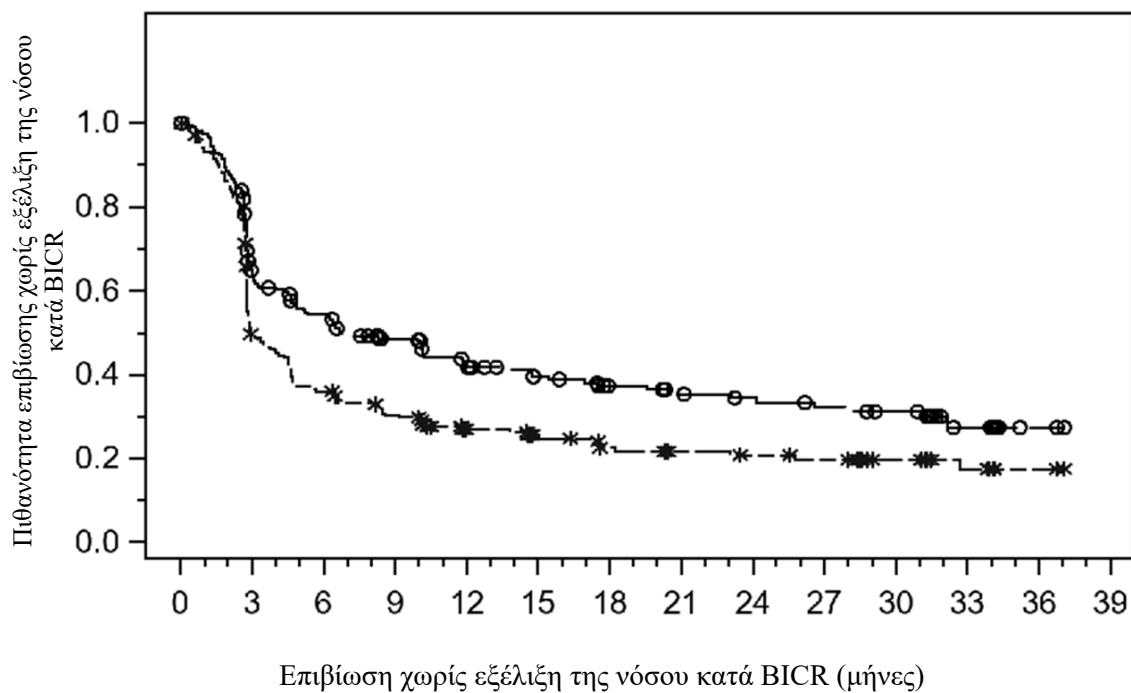
^β Τα αποτελέσματα OS δεν είναι ακόμα ώριμα.

Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 17,78 μήνες.

NR = δεν επετεύχθη

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο < 1% παροσιάζονται στις Εικόνες 1 και 2, αντίστοιχα.

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier PFS σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο < 1% (CA224047)

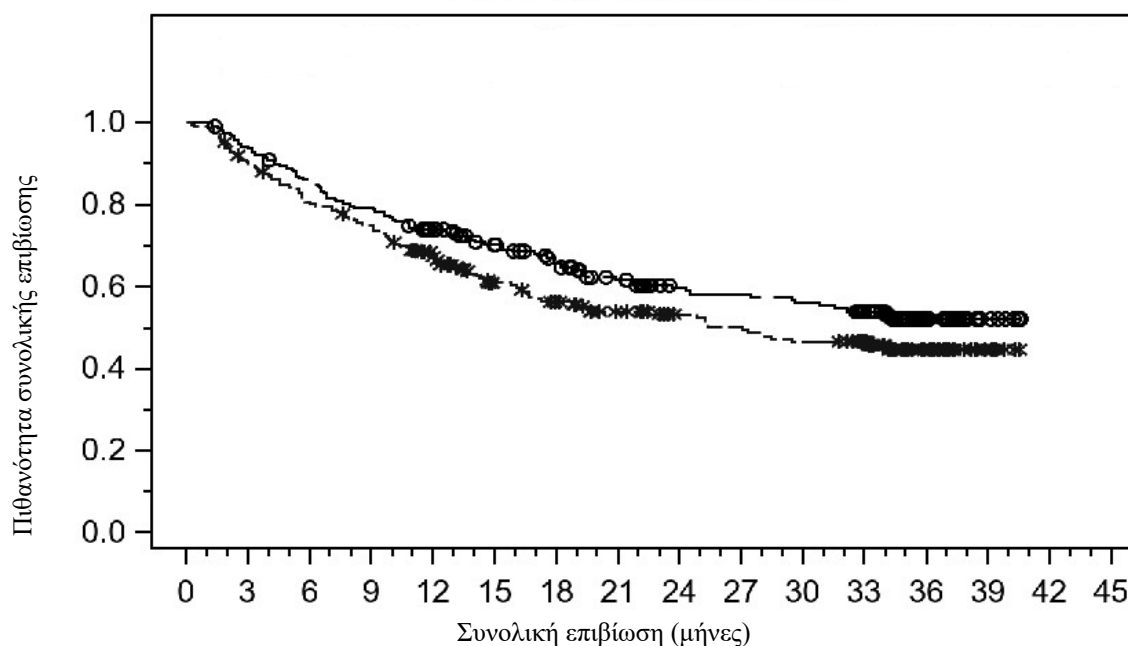


Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

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

- Nivolumab/relatlimab (συμβάντα: 124/209), διάμεση τιμή (95% CI): 6,67 μήνες (4,67, 11,99)
- *--- Nivolumab (συμβάντα: 155/212), διάμεση τιμή (95% CI): 2,96 μήνες (2,79, 4,50)

Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier OS σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο < 1% (CA224047)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

Nivolumab/relatlimab

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

Nivolumab

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

—○— Nivolumab/relatlimab (συμβάντα: 89/209), διάμεση τιμή (95% CI): N.A. (27.43, N.A.)

---*--- Nivolumab (συμβάντα: 104/212), διάμεση τιμή (95% CI): 27,04 μήνες (17,12, N.A.)

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) του relatlimab μετά τη χορήγηση του nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab χαρακτηρίστηκε σε ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου που έλαβαν δόσεις relatlimab 20 έως 800 mg κάθε 2 εβδομάδες και 160 έως 1.440 mg κάθε 4 εβδομάδες είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με δόσεις nivolumab 80 ή 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του relatlimab επετεύχθησαν εντός 16 εβδομάδων με σχήμα χορήγησης κάθε 4 εβδομάδες και η συστηματική συσσώρευση ήταν 1,9-πλάσια. Η μέση συγκέντρωση (C_{avg}) του relatlimab μετά την πρώτη δόση αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη δόση, σε δόσεις ≥ 160 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Πίνακας 4: Γεωμετρική μέση τιμή (CV%) των εκθέσεων σε σταθερή κατάσταση στο nivolumab και το relatlimab μετά από συνδυασμό σταθερής δόσης 480 mg nivolumab και 160 mg relatlimab κάθε 4 εβδομάδες

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

Βάσει αναλύσεων πληθυσμιακής ΦΚ, η διάρκεια έγχυσης του FDC nivolumab και relatlimab των 30 λεπτών και των 60 λεπτών προβλεπόταν να παράγει παρόμοιες (διαφορετικές κατά < 1%) εκθέσεις nivolumab και relatlimab.

Στη μελέτη CA224047, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση C_{min} του nivolumab σε σταθερή κατάσταση στο σκέλος nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab ήταν παρόμοια με αυτή στο σκέλος του nivolumab με αναλογία γεωμετρικών μέσων 0,931 (95% CI: 0,855-1,013).

Κατανομή

Η γεωμετρική μέση τιμή (CV%) για τον όγκο κατανομής του nivolumab σε σταθερή κατάσταση είναι 6,65 l (19,2%) και του relatlimab είναι 6,65 l (19,8%).

Βιομετασχηματισμός

Το nivolumab και το relatlimab είναι θεραπευτικά mAb IgG4 τα οποία αναμένεται να καταβολίζονται σε μικρά πεπτίδια, αμινοξέα και μικρούς υδατάνθρακες μέσω ενδοκυττάρωσης διαμεσολαβούμενης από λυσοσώματα ή υποδοχείς.

Αποβολή

Η κάθαρση του nivolumab είναι κατά 21,1% χαμηλότερη [γεωμετρικός μέσος (CV%), 7,57 ml/ώρα (40,1%)] σε σταθερή κατάσταση από ό,τι μετά την πρώτη δόση [9,59 ml/ώρα (40,3%)] και ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) είναι 26,5 ημέρες (36,4%).

Η κάθαρση του relatlimab είναι κατά 9,7% χαμηλότερη [γεωμετρικός μέσος (CV%), 5,48 ml/ώρα (41,3%)] σε σταθερή κατάσταση από ό,τι μετά την πρώτη δόση [6,06 ml/ώρα (38,9%)]. Μετά τη χορήγηση relatlimab 160 mg και nivolumab 480 mg κάθε 4 εβδομάδες, η γεωμετρική μέση (CV%) αποτελεσματική ημιζωή ($t_{1/2}$) του relatlimab είναι 26,2 ημέρες (37%).

Ειδικοί πληθυσμοί

Μια ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ υπέδειξε ότι οι ακόλουθοι παράγοντες δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση του nivolumab και του relatlimab: ηλικία (εύρος: 17 έως 92 ετών), φύλο, [άνδρες (1.056) και γυναίκες (657)] ή φυλή [Καυκάσιοι (1.655), Αφροαμερικανοί (167) και Ασιάτες (41)]. Το σωματικό βάρος (εύρος: 37 έως 170 kg) ήταν μια σημαντική συμμεταβλητή στη ΦΚ του nivolumab και του relatlimab. Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση βάσει ανάλυσης της σχέσης έκθεσης-ανταπόκρισης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κάθαρση του nivolumab και ο όγκος κατανομής σε εφήβους ασθενείς με συμπαγείς όγκους ήταν κατά 36% και 16% χαμηλότερα, αντίστοιχα, από ό,τι των ενηλίκων ασθενών αναφοράς. Δεν είναι γνωστό αν ισχύει το ίδιο για ασθενείς με μελάνωμα και αν η κάθαρση του relatlimab και ο όγκος κατανομής είναι επίσης χαμηλότερα σε εφήβους από ό,τι σε ενήλικες. Ωστόσο, με βάση προσομοιώσεις πληθυσμιακής ΦΚ, η έκθεση εφήβων βάρους τουλάχιστον 30 kg στο nivolumab και στο relatlimab αναμένεται να έχει παρόμοια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με την έκθεση ενηλίκων στην ίδια συνιστώμενη δόση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση του nivolumab και του relatlimab αξιολογήθηκε μέσω μιας ανάλυσης πληθυσμιακής ΦΚ σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση του nivolumab ή του relatlimab μεταξύ των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση του nivolumab και του relatlimab αξιολογήθηκε μέσω μιας ανάλυσης πληθυσμιακής ΦΚ σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη [TB] μικρότερη από ή ίση με το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN] και AST μεγαλύτερη από το ULN ή TB μεγαλύτερη από 1 έως 1,5 φορές το ULN και οποιαδήποτε AST) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (TB μεγαλύτερη από 1,5 έως 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε AST) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση του nivolumab ή του relatlimab μεταξύ των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία και των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Ανοσογονικότητα

Το παρατηρηθέν χαμηλό ποσοστό επίπτωσης των αντισωμάτων κατά του nivolumab και των αντισωμάτων κατά του relatlimab που εμφανίστηκαν κατά τη θεραπεία δεν είχε επιδράσεις στη ΦΚ του nivolumab και του relatlimab.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab

Δεν διεξήχθησαν μελέτες σε ζώα με το nivolumab σε συνδυασμό με relatlimab για την αξιολόγηση δυνητικής καρκινογονικότητας, γονοτοξικότητας ή αναπαραγωγικής ή αναπτυξιακής τοξικότητας.

Σε μια μελέτη διάρκειας 1 μηνός σε πιθήκους που έλαβαν δόσεις nivolumab και relatlimab, παρατηρήθηκε φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα (χοριοειδές πλέγμα, αγγειακό σύστημα, μήνιγγες, νωτιαίος μυελός) και στο αναπαραγωγικό σύστημα (επιδιδυμίδα, σπερματοδόχοι κύστες και όρχεις). Παρόλο που δεν προσδιορίστηκαν όρια ασφάλειας για αυτές τις επιδράσεις με τον συνδυασμό, παρατηρήθηκαν σε δόσεις για τις οποίες θεωρείται ότι τα επίπεδα έκθεσης είναι πολύ υψηλότερα (13 φορές για το nivolumab και 97 φορές για το relatlimab) συγκριτικά με αυτά που επιτεύχθηκαν στους ασθενείς.

Relatlimab

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ζώα σχετικά με την επίδραση του relatlimab στην κύηση και την αναπαραγωγή. Σε μια μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε ποντικούς με χρήση αντισωμάτων anti-LAG-3 ποντικού, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη μητέρα ή την ανάπτυξη. Οι επιδράσεις του relatlimab στην προγεννητική και τη μεταγεννητική ανάπτυξη δεν έχουν αξιολογηθεί. Ωστόσο, βάσει του μηχανισμού δράσης, ο αποκλεισμός του LAG-3 με το relatlimab μπορεί να έχει παρόμοιο αρνητικό αποτέλεσμα όπως το nivolumab στην κύηση. Δεν διεξήχθησαν μελέτες γονιμότητας με το relatlimab.

Nivolumab

Σε μοντέλα ποντικών για την κύηση έχει αποδειχθεί ότι ο αποκλεισμός της οδού PD-1/PD-L1 διαταράσσει την ανοχή στο έμβρυο και αυξάνει την εμβρυϊκή απώλεια. Οι επιδράσεις του nivolumab στην προγεννητική και τη μεταγεννητική ανάπτυξη αξιολογήθηκαν σε πιθήκους που έλαβαν nivolumab δύο φορές την εβδομάδα από την έναρξη της οργανογένεσης στο πρώτο τρίμηνο έως τον τοκετό, σε επίπεδα έκθεσης 8 ή 35 φορές υψηλότερα από εκείνα που παρατηρούνται με την κλινική δόση των 3 mg/kg του nivolumab (με βάση την AUC). Δοσοεξαρτώμενη αύξηση των αποβολών και αυξημένη νεογνική θνησιμότητα σημειώθηκε από την αρχή του τρίτου τριμήνου.

Οι υπόλοιποι απόγονοι των θηλυκών που έλαβαν nivolumab επιβίωσαν έως την προγραμματισμένη ολοκλήρωση της κύησης, χωρίς σχετιζόμενα με τη θεραπεία κλινικά σημεία, αλλοιώσεις στη φυσιολογική ανάπτυξη, επιδράσεις στο βάρος των οργάνων ή μακροσκοπικές και μικροσκοπικές παθολογοανατομικές μεταβολές. Τα αποτελέσματα για τους δείκτες ανάπτυξης, όπως και οι παράμετροι τερατογένεσης, οι νευροσυμπεριφορικές παράμετροι, οι ανοσολογικές παράμετροι και οι κλινικοπαθολογικές παράμετροι για όλη τη μεταγεννητική περίοδο των 6 μηνών ήταν συγκρίσιμα με αυτά της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, με βάση το μηχανισμό δράσης τους, η έκθεση του εμβρύου στο nivolumab και, ομοίως, στο relatlimab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό διαταραχών ή να μεταβάλλει τη φυσιολογική ανοσολογική ανταπόκριση, ενώ σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές έχουν αναφερθεί σε ποντικούς με εξουδετερωμένο (knockout) γονίδιο PD-1 και PD-1/LAG-3. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με το nivolumab.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Σακχαρόζη
Πεντετικό οξύ (διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το Orpdualag δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Μετά την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση από τον χρόνο παρασκευής έχει αποδειχθεί ως εξής (οι χρόνοι περιλαμβάνουν την περίοδο χορήγησης):

Παρασκεύασμα έγχυσης	Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση	
	Αποθήκευση στους 2 °C έως 8 °C προστατευμένο από το φως	Αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου (≤ 25 °C) και φως δωματίου
Μη αραιωμένο ή αραιωμένο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	30 ημέρες	24 ώρες (συνολικής αποθήκευσης 30 ημερών)
Αραιωμένο με 50 mg/ml (5%) ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης	7 ημέρες	24 ώρες (συνολικής αποθήκευσης 7 ημερών)

Από μικροβιολογικής άποψης, το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση, ανεξάρτητα από τον διαλύτη, πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η παρασκευή πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες (βλ. παράγραφο 6.6).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Τα μη ανοιγμένα φιαλίδια μπορούν να αποθηκευτούν σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για έως και 72 ώρες.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία ενός φιαλιδίου των 25 ml (γυαλί Τύπου I) με πώμα (επικάλυψη από βουτυλικό καουτσούκ) και κίτρινο αποσπώμενο καπάκι από αλουμίνιο. Κάθε φιαλίδιο είναι πληρωμένο με 21,3 ml διαλύματος, όπου συμπεριλαμβάνεται όγκος υπερπλήρωσης 1,3 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Opdualag παρέχεται ως φιαλίδιο μίας δόσης και δεν περιέχει συντηρητικά. Η παρασκευή θα πρέπει να πραγματοποιείται από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα όσον αφορά την ασηψία.

Το Opdualag μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενδοφλέβια χορήγηση:

- χωρίς αραιώση, αφού μεταφερθεί σε έναν περιέκτη έγχυσης χρησιμοποιώντας μια κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα, ή
- μετά από αραιώση σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες:
 - η τελική συγκέντρωση έγχυσης θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 3 mg/ml nivolumab και 1 mg/ml relatlimab έως 12 mg/ml nivolumab και 4 mg/ml relatlimab
 - ο συνολικός όγκος της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 160 ml. Για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg, ο συνολικός όγκος της έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 4 ml ανά χιλιόγραμμα σωματικού βάρους του ασθενούς.

Το πυκνό διάλυμα Opdualag μπορεί να αραιωθεί με:

- ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή
- ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Προετοιμασία της έγχυσης

- Ελέγξτε το πυκνό διάλυμα Opdualag για την παρουσία σωματιδίων ή αποχρωματισμού. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Το Opdualag είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο αν το διάλυμα είναι νεφελώδες, αποχρωματισμένο ή περιέχει εξωγενή σωματιδιακή ύλη.
- Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο πυκνού διαλύματος Opdualag χρησιμοποιώντας μια κατάλληλη αποστειρωμένη σύριγγα και μεταφέρετε το πυκνό διάλυμα σε έναν αποστειρωμένο, ενδοφλέβιο περιέκτη (από οξικό αιθυλοβινυλεστέρα (EVA), πολυβινυλοχλωρίδιο [PVC] ή πολυολεφίνη).
- Εάν χρειάζεται, αραιώστε το διάλυμα Opdualag με τον απαιτούμενο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Για ευκολία παρασκευής, το πυκνό διάλυμα μπορεί επίσης να μεταφερθεί απευθείας σε ένα προγεμισμένο σάκο που περιέχει τον κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%).
- Αναμείξτε προσεκτικά το διάλυμα έγχυσης με κυκλικές κινήσεις με το χέρι. Μην ανακινείτε.

Χορήγηση

Η έγχυση του Opdualag δεν πρέπει να πραγματοποιείται με τη μορφή ενδοφλέβιας ένεσης ή ταχείας (bolus) ένεσης.

Χορηγήστε το Opdualag με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών.

Συνιστάται να χρησιμοποιείτε ένα σετ έγχυσης και ένα εν σειρά ή πρόσθετο, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο (μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm).

Η έγχυση του Opdualag είναι συμβατή με περιέκτες από EVA, PVC και πολυολεφίνη, σετ έγχυσης από PVC και εν σειρά φίλτρα με μεμβράνες από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES), νάιλον και μεμβράνες από φθοριούχο πολυβινυλιδένιο (PVDF) με μέγεθος πόρων από 0,2 μm έως 1,2 μm. Μην συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα διαμέσου της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Μετά τη χορήγηση της δόσης του Opdualag, εκπλύνετε τη γραμμή με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Απόρριψη

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1679/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή των βιολογικώς δραστικών ουσιών

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος-Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Opdualag, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς /φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το Opdualag, έχουν πρόσβαση ή τους έχει παρασχεθεί η κάρτα ασθενούς.

Η κάρτα ασθενούς θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Ότι η θεραπεία με το Opdualag ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο για:
 - Πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Ενδοκρινοπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
 - Νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
 - Ανεπιθύμητες δερματικές ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
 - Μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
- Σημεία ή συμπτώματα της κατάστασης που προκαλεί ανησυχία αναφορικά με την ασφάλεια και τότε θα πρέπει να αναζητείται φροντίδα από έναν επαγγελματία υγείας
- Στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που συνταγογράφησε το Opdualag

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με τη μορφή και το περιεχόμενο του παραπάνω εκπαιδευτικού υλικού με την Εθνική Αρμόδια Αρχή πριν από την κυκλοφορία του Opdualag σε κάθε Κράτος-Μέλος.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opdualag 240 mg/80 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
nivolumab/relatlimab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 12 mg nivolumab και 4 mg relatlimab.
Ένα φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 240 mg nivolumab και 80 mg relatlimab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πεντετικό οξύ, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.
Μόνο για μία χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1679/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opdualag 240 mg/80 mg στείρο πυκνό διάλυμα
nivolumab/relatlimab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 12 mg nivolumab και 4 mg relatlimab.
Ένα φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 240 mg nivolumab και 80 mg relatlimab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πεντετικό οξύ, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Στείρο πυκνό διάλυμα
20 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
IV χρήση.
Μόνο για μία χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1679/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Opdualag 240 mg/80 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση nivolumab/relatlimab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να έχετε πάντα μαζί σας την κάρτα ασθενούς.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Opdualag και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Opdualag
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Opdualag
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Opdualag
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Opdualag και ποια είναι η χρήση του

Το Opdualag είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος που μπορεί να εξαπλωθεί και σε άλλα μέρη του σώματος). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες και σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

Το Opdualag περιέχει δύο δραστικές ουσίες: το nivolumab και το relatlimab. Και οι δύο δραστικές ουσίες είναι μονοκλωνικά αντισώματα, δηλ. πρωτεΐνες σχεδιασμένες για να αναγνωρίζουν μια ειδική ουσία-στόχο στον οργανισμό και να συνδέονται σε αυτή.

Το nivolumab συνδέεται σε μία πρωτεΐνη-στόχο που καλείται PD-1. Το relatlimab συνδέεται σε μία πρωτεΐνη-στόχο που καλείται LAG-3.

Η PD-1 και η LAG-3 μπορούν να απενεργοποιήσουν τη δράση των Τ κυττάρων (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος, της φυσικής άμυνας του οργανισμού). Με την σύνδεσή τους στις δύο πρωτεΐνες, το nivolumab και το relatlimab αποκλείουν τη δράση τους και τις αποτρέπουν από το να απενεργοποιούν τα Τ κύτταρά σας. Αυτό βοηθά στην αύξηση της δράσης των Τ κυττάρων κατά των καρκινικών κυττάρων του μελανώματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Opdualag

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Opdualag

- σε περίπτωση αλλεργίας στο nivolumab, το relatlimab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε αμφιβολίες.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Opdualag, διότι μπορεί να προκαλέσει:

- Προβλήματα με τους πνεύμονές σας, όπως δυσκολία στην αναπνοή ή βήχα. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία φλεγμονής των πνευμόνων (πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια).
- Διάρροια (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα) ή φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα) με συμπτώματα όπως πόνος του στομάχου και παρουσία βλέννας ή αίματος στα κόπρανα.
- Φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα). Τα σημεία και τα συμπτώματα της ηπατίτιδας μπορεί να περιλαμβάνουν μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος (ίκτερος), πόνος στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας ή κόπωση.
- Φλεγμονή ή προβλήματα με τους νεφρούς σας. Στα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας ή μείωση στην ποσότητα ούρων.
- Προβλήματα με τους ενδοκρινείς σας αδένες (συμπεριλαμβανομένων της υπόφυσης, του θυρεοειδούς και των επινεφριδίων) τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν τη λειτουργία των εν λόγω αδένων. Στα σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας των εν λόγω αδένων μπορεί να περιλαμβάνονται κόπωση (υπερβολική κούραση), μεταβολές στο σωματικό βάρος ή πονοκέφαλος και διαταραχές της όρασης.
- Διαβήτη, συμπεριλαμβανομένου ενός σοβαρού, ορισμένες φορές απειλητικού για τη ζωή προβλήματος λόγω της παρουσίας οξέος στο αίμα που παράγεται από τον διαβήτη (διαβητική κετοξέωση). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εντονότερο αίσθημα πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, απώλεια σωματικού βάρους, αίσθημα κόπωσης ή προβλήματα διαύγειας, αναπνοή με γλυκιά ή φρουτώδη οσμή, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα, τάση για εμετό ή εμετός, πόνος στο στομάχι και βαθιά ή ταχεία αναπνοή.
- Φλεγμονή του δέρματος που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή δερματική αντίδραση (γνωστή ως τοξική επιδερμική νεκρόλυση και σύνδρομο Stevens-Johnson). Στα σημεία και τα συμπτώματα της σοβαρής δερματικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνονται εξάνθημα, κνησμός και ξεφλούδισμα του δέρματος (πιθανώς θανατηφόρο).
- Φλεγμονή του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδα). Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν θωρακικό άλγος, ακανόνιστους ή/και γρήγορους καρδιακούς παλμούς, κόπωση, πρήξιμο στους αστραγάλους ή δύσπνοια.
- Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση. Μια σπάνια νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σας σύστημα παράγει υπερβολικά πολλά, φυσιολογικά κατά τα άλλα, κύτταρα καταπολέμησης των λοιμώξεων, που ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν διόγκωση του ήπατος ή/και του σπληνός, δερματικό εξάνθημα, διόγκωση λεμφαδένων, προβλήματα αναπνοής, εύκολη ανάπτυξη μολωπισμών, νεφρικές ανωμαλίες και καρδιακά προβλήματα.
- Απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου.
- Νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (κατά την οποία τα μεταμοσχευμένα κύτταρα από τον δωρητή επιτίθενται στα δικά σας κύτταρα). Αν έχετε λάβει ένα από αυτά τα μοσχεύματα, ο γιατρός σας θα εξετάσει κατά πόσον θα πρέπει να λάβετε θεραπεία με Opdualag. Η νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή μπορεί να είναι σοβαρή και να οδηγήσει στο θάνατο.
- Αντιδράσεις στην έγχυση, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, κνησμό ή εξάνθημα, ζάλη ή πυρετό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν εμφανίσετε κάποια από τα παραπάνω σημεία ή συμπτώματα ή αν αυτά επιδεινωθούν. Μην προσπαθήσετε να θεραπεύσετε μόνοι σας τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα. Ο γιατρός σας μπορεί

- να σας δώσει άλλα φάρμακα ώστε να προληφθούν οι επιπλοκές και να μειωθούν τα συμπτώματά σας,
- να παραλείψει την επόμενη δόση του Opdualag,
- ή να διακόψει τελείως τη θεραπεία με το Opdualag.

Επισημαίνεται ότι αυτά τα σημεία και συμπτώματα ορισμένες φορές παρουσιάζονται καθυστερημένα και μπορεί να εμφανιστούν εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Πριν από τη

θεραπεία, ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική κατάσταση της υγείας σας. Θα κάνετε επίσης εξετάσεις αίματος πριν από τη θεραπεία σας.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Opdualag εάν:

- έχετε κάποιο αυτοάνοσο νόσημα (μία κατάσταση στην οποία ο οργανισμός επιτίθεται στα δικά του κύτταρα),
- έχετε οφθαλμικό μελάνωμα,
- σας έχουν πει ότι ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλό σας,
- λαμβάνετε φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

Παιδιά και έφηβοι

Το Opdualag δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Άλλα φάρμακα και Opdualag

Προτού σας χορηγηθεί το Opdualag, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως κορτικοστεροειδή, καθώς αυτά τα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τη δράση του Opdualag. Ωστόσο, ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Opdualag, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει κορτικοστεροειδή για τη μείωση οποιωνδήποτε πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να εμφανίσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Μην παίρνετε άλλα φάρμακα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας.

Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην χρησιμοποιήσετε το Opdualag αν είστε έγκυος, εκτός εάν σας το πει συγκεκριμένα ο γιατρός σας. Οι επιδράσεις του Opdualag σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές, αλλά είναι πιθανό οι δραστηριές ουσίες, το nivolumab και το relatlimab, να προκαλέσουν βλάβες στο αγέννητο μωρό.

- Πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Opdualag και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά από την τελευταία δόση του Opdualag, εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος.
- Αν μείνετε έγκυος ενόσω χρησιμοποιείτε το Opdualag, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν το Opdualag μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και να επηρεάσει το μωρό που θηλάζει. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους πριν ξεκινήσετε το θηλασμό κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Opdualag.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Opdualag έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, να είστε προσεκτικοί όταν εκτελείτε αυτές τις δραστηριότητες έως ότου βεβαιωθείτε ότι το Opdualag δεν σας επηρεάζει δυσμενώς.

Κάρτα ασθενούς

Τα κύρια μηνύματα από αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης θα τα βρείτε επίσης στην κάρτα ασθενούς που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να έχετε πάντα αυτήν την κάρτα ασθενούς μαζί σας και να τη δείξετε στον (στην) σύντροφό σας ή στους φροντιστές σας.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Opdualag

Πόσο Opdualag χορηγείται

Η συνιστώμενη δόση με έγχυση σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω είναι 480 mg nivolumab και 160 mg relatlimab κάθε 4 εβδομάδες. Η δόση αυτή έχει καθιερωθεί για εφήβους ασθενείς βάρους τουλάχιστον 30 kg.

Ανάλογα με τη δόση σας, η κατάλληλη ποσότητα του Opdualag μπορεί να αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) πριν από τη χρήση. Το Opdualag μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί μη αραιωμένο.

Πώς χορηγείται το Opdualag

Η θεραπεία με Opdualag θα σας χορηγηθεί σε ένα νοσοκομείο ή κλινική υπό την επίβλεψη έμπειρου γιατρού.

Το Opdualag θα σας χορηγείται με τη μορφή έγχυσης (στάγδην) σε μία φλέβα κάθε 4 εβδομάδες. Για τη χορήγηση κάθε έγχυσης απαιτούνται περίπου 30 λεπτά.

Ο γιατρός σας θα συνεχίσει τη θεραπεία σας με το Opdualag για όσο διάστημα εξακολουθείτε να ωφελείστε από αυτήν ή μέχρι οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν πολύ σοβαρές.

Αν χάσετε μια δόση του Opdualag

Είναι πολύ σημαντικό για εσάς να τηρήσετε όλα τα ραντεβού σας για να λάβετε το Opdualag. Αν χάσετε ένα ραντεβού, ρωτήστε τον γιατρό σας τότε μπορεί να προγραμματιστεί η επόμενη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Opdualag

Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Μην διακόψετε τη θεραπεία με Opdualag εκτός αν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Να είστε σε επαγρύπνηση για σημαντικά συμπτώματα φλεγμονής (περιγράφονται στην παράγραφο 2 με τίτλο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Το Opdualag δρα στο ανοσοποιητικό σας σύστημα και μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή σε διάφορα μέρη του οργανισμού σας. Η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στον οργανισμό σας και μερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις ενδέχεται να είναι απειλητικές για τη ζωή και να απαιτείται θεραπεία ή διακοπή του Opdualag.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Opdualag:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- ουρολοίμωξη (λοίμωξη στα μέρη του σώματος που συλλέγουν και αποβάλλουν τα ούρα)
- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο) και λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκυττάρων, ουδετεροφίλων, λευκοκυττάρων, τα οποία είναι σημαντικά στην καταπολέμηση των λοιμώξεων)
- υποδραστήριος θυρεοειδής αδένας (που μπορεί να προκαλέσει κόπωση ή αύξηση βάρους)
- μειωμένη όρεξη
- πονοκέφαλος
- δύσπνοια, βήχας
- διάρροια (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα), εμετός, ναυτία, πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα
- δερματικό εξάνθημα (ορισμένες φορές με φυσαλίδες), αλλαγή χρώματος του δέρματος σε κηλίδες (λεύκη), κνησμός
- πόνος στους μύες, τα οστά και τις αρθρώσεις
- αίσθηση κούρασης ή αδυναμίας, πυρετός.

Οι αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων που διεξήγαγε ο γιατρός σας μπορεί να δείξουν:

- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία (αυξημένες ποσότητες των ηπατικών ενζύμων αλκαλική φωσφατάση, ασπάρτική αμινοτρανσφεράση, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης στο αίμα σας)
- μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία (αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα σας)
- μείωση νατρίου και μαγνησίου και μείωση ή αύξηση ασβεστίου και καλίου.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (μύτης και ανώτερων αεραγωγών)
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια (αδένες που βρίσκονται πάνω από τους νεφρούς), φλεγμονή της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, υπερδραστήριος θυρεοειδής αδένας, φλεγμονή του θυρεοειδούς αδένα
- διαβήτη, χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, απώλεια βάρους, υψηλά επίπεδα του παραπροϊόντος ουρικού οξέος στο αίμα, μειωμένα επίπεδα της πρωτεΐνης λευκωματίνης στο αίμα, αφυδάτωση
- συγγυτική κατάσταση
- φλεγμονή των νεύρων (που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, πόνο των χεριών και των ποδιών με αίσθημα κνησμού ή καψίματος), ζάλη, αλλαγή στην αίσθηση της γεύσης
- φλεγμονή των οφθαλμών (η οποία προκαλεί πόνο και ερυθρότητα, προβλήματα όρασης ή θαμπή όραση), προβλήματα στην όραση, ξηροφθαλμία, υπερβολική παραγωγή δακρύων
- φλεγμονή του καρδιακού μυός
- φλεγμονή μιας φλέβας, η οποία μπορεί να προκαλέσει ερυθρότητα, ευαισθησία και οίδημα
- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα), που χαρακτηρίζεται από βήχα και δυσκολία στην αναπνοή, ρινική συμφόρηση (βουλωμένη μύτη)
- φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα), φλεγμονή του παγκρέατος, φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα), δυσκολία στην κατάποση, στοματικά έλκη και επιχείλιος έρπης, ξηροστομία
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- ασυνήθιστη τριχόπτωση ή αραίωση των μαλλιών (αλωπεκία), απομονωμένη περιοχή ανάπτυξης δέρματος που γίνεται κόκκινη και κνησμώδης (λειχηνοειδής κεράτωση), φωτοευαισθησία, ξηροδερμία
- επώδυνες αρθρώσεις (αρθρίτιδα), μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία
- νεφρική ανεπάρκεια (αλλαγές στην ποσότητα ή στο χρώμα των ούρων, παρουσία αίματος στα ούρα, πρησμένοι αστράγαλοι, απώλεια όρεξης), υψηλά επίπεδα πρωτεϊνών στα ούρα
- οίδημα (πρήξιμο), γριπώδη συμπτώματα, ρίγη
- αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση του φαρμάκου.

Οι αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων που διεξήγαγε ο γιατρός σας μπορεί να δείξουν:

- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία (υψηλότερα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, που αποτελεί άχρηστο προϊόν, υψηλότερα επίπεδα του ηπατικού ενζύμου γ-γλουταμυλτρανσφεράσης στο αίμα)
- αύξηση σε νάτριο και μαγνήσιο
- αυξημένο επίπεδο τροπονίνης (μια πρωτεΐνη που απελευθερώνεται στο αίμα όταν η καρδιά έχει υποστεί βλάβη)
- αυξημένο επίπεδο του ενζύμου που διασπά τη γλυκόζη (σάκχαρο) (γαλακτική αφυδρογονάση), του ενζύμου που διασπά τα λίπη (λιπάση), του ενζύμου που διασπά το άμυλο (αμυλάση)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- φλεγμονή και λοίμωξη των τριχοθυλακίων
- διαταραχή κατά την οποία τα ερυθροκύτταρα καταστρέφονται ταχύτερα από ό,τι δημιουργούνται (αιμολυτική αναιμία)
- υποδραστήρια λειτουργία της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, υποδραστήρια λειτουργία των αδένων που παράγουν τις φυλετικές ορμόνες
- φλεγμονή του εγκεφάλου, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει σύγχυση, πυρετό, προβλήματα μνήμης ή επιληπτικές κρίσεις (εγκεφαλίτιδα), μια προσωρινή φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί πόνο, αδυναμία και παράλυση στα άκρα (σύνδρομο Guillain-Barré), φλεγμονή του οπτικού νεύρου που μπορεί να προκαλέσει πλήρη ή μερική απώλεια της όρασης

- μία φλεγμονώδης διαταραχή που προσβάλλει τους οφθαλμούς, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (νόσος Vogt-Koyanagi-Harada), ερυθρότητα οφθαλμού
- υγρό γύρω από την καρδιά
- άσθμα
- φλεγμονή του οισοφάγου (σωλήνας που συνδέει τον φάρυγγα με το στομάχι)
- φλεγμονή του χοληφόρου πόρου
- δερματικά εξανθήματα και φυσαλίδες στα πόδια, τα χέρια και την κοιλιά (πεμφιγοειδές), δερματοπάθεια με ερυθρές δερματικές πλάκες που εμφανίζουν πάχυνση, συχνά με αργυρόχρωμες φολίδες (ψωρίαση), κνίδωση (κνησμάδες, τραχύ εξάνθημα)
- φλεγμονή των μυών που προκαλεί αδυναμία, οίδημα και πόνο, νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους αδένες που δημιουργούν υγρασία για το σώμα, όπως δάκρυα και σάλιο (σύνδρομο Sjogren), φλεγμονή των μυών που προκαλεί πόνο και δυσκαμψία, φλεγμονή των αρθρώσεων (επώδυνη αρθρίτιδα), νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους δικούς του ιστούς προκαλώντας εκτεταμένη φλεγμονή και βλάβη στους ιστούς των προσβεβλημένων οργάνων, όπως οι αρθρώσεις, το δέρμα, ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες, οι νεφροί και τα αιμοφόρα αγγεία (συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος)
- φλεγμονή των νεφρών
- απουσία σπερματοζωαρίων στο σπέρμα.

Οι αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων που διεξήγαγε ο γιατρός σας μπορεί να δείξουν:

- αυξημένο επίπεδο c-αντιδρώσας πρωτεΐνης
- αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Opdualag

Το Opdualag θα σας χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική και υπεύθυνοι για τη φύλαξή του θα είναι οι επαγγελματίες υγείας.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να αποθηκευτεί σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για έως και 72 ώρες.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Opdualag

- Οι δραστικές ουσίες είναι το nivolumab και το relatlimab.
Κάθε ml πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 12 mg nivolumab και 4 mg relatlimab.
Ένα φιαλίδιο πυκνού διαλύματος των 20 ml περιέχει 240 mg nivolumab και 80 mg relatlimab.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πεντετικό οξύ, πολυσορβικό 80 (E433), ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Opdualag και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το πυκνό διάλυμα Opdualag για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο υγρό που είναι ουσιαστικά ελεύθερο σωματιδίων.

Διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν ένα γυάλινο φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd.
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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Limited
Tel: +44 (0)800 731 1736
medical.information@bms.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το Opdualag παρέχεται ως φιαλίδιο μίας δόσης και δεν περιέχει συντηρητικά. Η παρασκευή θα πρέπει να πραγματοποιείται από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα όσον αφορά την ασηψία.

Το Opdualag μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενδοφλέβια χορήγηση:

- χωρίς αραίωση, αφού μεταφερθεί σε έναν περιέκτη έγχυσης χρησιμοποιώντας μια κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα, ή
- μετά από αραίωση σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες:
 - η τελική συγκέντρωση έγχυσης θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 3 mg/ml nivolumab και 1 mg/ml relatlimab έως 12 mg/ml nivolumab και 4 mg/ml relatlimab.
 - ο συνολικός όγκος της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 160 ml. Για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg, ο συνολικός όγκος της έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 4 ml ανά χιλιογράμμο σωματικού βάρους του ασθενούς.

Το πυκνό διάλυμα Opdualag μπορεί να αραιωθεί με:

- ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή
- ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Προετοιμασία της έγχυσης

- Ελέγξτε το πυκνό διάλυμα Opdualag για την παρουσία σωματιδίων ή αποχρωματισμού. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Το Opdualag είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο αν το διάλυμα είναι νεφελώδες, αποχρωματισμένο ή περιέχει εξωγενή σωματιδιακή ύλη.
- Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο πυκνού διαλύματος Opdualag χρησιμοποιώντας μια κατάλληλη αποστειρωμένη σύριγγα και μεταφέρετε το πυκνό διάλυμα σε έναν αποστειρωμένο, ενδοφλέβιο περιέκτη (από οξικό αιθυλοβινυλεστέρα (EVA), πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) ή πολυολεφίνη). Κάθε φιαλίδιο είναι πληρωμένο με 21,3 ml διαλύματος, όπου συμπεριλαμβάνεται όγκος υπερπλήρωσης 1,3 ml.
- Εάν χρειάζεται, αραιώστε το διάλυμα Opdualag με τον απαιτούμενο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Για ευκολία παρασκευής, το πυκνό διάλυμα μπορεί επίσης να μεταφερθεί απευθείας σε ένα προγεμισμένο σάκο που περιέχει τον κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%).
- Αναμείξτε προσεκτικά το διάλυμα έγχυσης με κυκλικές κινήσεις με το χέρι. Μην ανακινείτε.

Χορήγηση

Η έγχυση του Opdualag δεν πρέπει να πραγματοποιείται με τη μορφή ενδοφλέβιας ένεσης ή ταχείας (bolus) ένεσης.

Χορηγήστε το Opdualag με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών.

Συνιστάται να χρησιμοποιείτε ένα σετ έγχυσης και ένα εν σειρά ή πρόσθετο, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο (μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm).

Η έγχυση του Opdualag είναι συμβατή με περιέκτες από EVA, PVC και πολυολεφίνη, σετ έγχυσης από PVC και εν σειρά φίλτρα με μεμβράνες από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES), νάιλον και μεμβράνες από φθοριούχο πολυβινυλιδένιο (PVDF) με μέγεθος πόρων από 0,2 μm έως 1,2 μm.

Μην συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα διαμέσου της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Μετά τη χορήγηση της δόσης του Opdualag, εκπλύνετε τη γραμμή με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Συνθήκες αποθήκευσης και διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Το Orpdualag πρέπει να **φυλάσσεται σε ψυγείο** (2 °C έως 8 °C). Τα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως. Το Orpdualag δεν θα πρέπει να καταψύχεται.

Το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να αποθηκευτεί σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για έως και 72 ώρες.

Να μη χρησιμοποιείτε το Orpdualag μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μετά από την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση από τον χρόνο παρασκευής έχει αποδειχθεί ως εξής (οι χρόνοι περιλαμβάνουν την περίοδο χορήγησης):

Παρασκεύασμα έγχυσης	Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση	
	Αποθήκευση στους 2 °C έως 8 °C προστατευμένο από το φως	Αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου (≤ 25 °C) και φως δωματίου
Μη αραιωμένο ή αραιωμένο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	30 ημέρες	24 ώρες (συνολικής αποθήκευσης 30 ημερών)
Αραιωμένο με 50 mg/ml (5%) ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης	7 ημέρες	24 ώρες (συνολικής αποθήκευσης 7 ημερών)

Από μικροβιολογικής άποψης, το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση, ανεξάρτητα από το διαλύτη, πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η παρασκευή πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Απόρριψη

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.