

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 12 mg nivolumaba i 4 mg relatlimaba.
Jedna bočica od 20 ml sadrži 240 mg nivolumaba i 80 mg relatlimaba.

Nivolumab i relatlimab ljudska su imunoglobulinska G4 (IgG4) monoklonska protutijela koja se proizvode u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta tekućina koja može sadržavati zanemarive količine sitnih čestica.

Otopina ima pH od približno 5,8 i osmolalnost od približno 310 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Opdualag je indiciran za primjenu u prvoj liniji liječenja uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih s ekspresijom PD-L1 na tumorskim stanicama < 1 %.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju raka.

Bolesnicima koji se liječe lijekom Opdualag mora se dati kartica s upozorenjima za bolesnika te ih se mora upozoriti na rizike liječenja lijekom Opdualag (vidjeti i uputu o lijeku).

PD-L1 testiranje

Bolesnike treba odabrati za liječenje lijekom Opdualag na temelju tumorske ekspresije PD-L1 potvrđene putem validiranog testa (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Doziranje

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 godina i starije je 480 mg nivolumaba i 160 mg relatlimaba svaka 4 tjedna primijenjeno intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 30 minuta. Ta je doza određena za adolescentne bolesnike teške najmanje 30 kg (vidjeti dio 5.2).

Liječenje lijekom Opdualag treba nastaviti sve dok je primjetna klinička korist ili do trenutka kad bolesnik više ne može podnositi liječenje. Ne preporučuje se povećanje ni smanjenje doze. Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, možda će biti potrebno odgoditi ili prekinuti

primjenu lijeka. Smjernice za trajni prekid liječenja ili odgodu primjene doze opisane su u Tablici 1. Detaljne smjernice za zbrinjavanje imunološki uzrokovanih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

Tablica 1: Preporučene modifikacije liječenja lijekom Opdualag

Imunološki uzrokovana nuspojava	Težina	Modifikacija liječenja
Imunološki uzrokovan pneumonitis	Pneumonitis 2. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku, dok se ne poboljšaju radiografske abnormalnosti i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima
	Pneumonitis 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan kolitis	Proljevi ili kolitis 2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima, ako je ono potrebno
	Proljevi ili kolitis 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan hepatitis	Aspartat aminotransferaza (AST) ili alanin aminotransferaza (ALT) više od 3 i do 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) ili ukupan bilirubin više od 1,5 i do 3 puta iznad GGN	Odgoditi primjenu doze(a) dok se laboratorijske vrijednosti ne vrate na početne i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima, ako je ono potrebno
	AST ili ALT više od 5 puta iznad GGN bez obzira na početnu vrijednost ili ukupan bilirubin više od 3 puta iznad GGN ili istodobno povišenje vrijednosti AST ili ALT više od 3 puta iznad GGN i povišenje ukupnog bilirubina na više od 2 puta iznad GGN	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan nefritis i disfunkcija bubrega	Povišenje razine kreatinina 2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se razina kreatinina ne vrati na početnu vrijednost i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima
	Povišenje razine kreatinina 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovane endokrinopatije	Simptomatska hipotireoza, hipertireoza, hipofizitis 2. ili 3. stupnja Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 2. stupnja Dijabetes 3. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima (ako je ono potrebno za liječenje simptoma akutne upale). Liječenje treba nastaviti uz hormonsku nadomjesnu terapiju ^a pod uvjetom da nema nikakvih simptoma
	Hipotireoza 4. stupnja Hipertireoza 4. stupnja Hipofizitis 4. stupnja Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 3. ili 4. stupnja Dijabetes 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje

Imunološki uzrokovana nuspojava	Težina	Modifikacija liječenja
Imunološki uzrokovane kožne nuspojave	Osip 3. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima
	Sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)	Odgoditi primjenu doze(a)
	Osip 4. stupnja Potvrđen SJS/TEN	Trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.4)
Imunološki uzrokovan miokarditis	Miokarditis 2. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima ^b
	Miokarditis 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Ostale imunološki uzrokovane nuspojave	3. stupnja (prvi nastup)	Odgoditi primjenu doze(a)
	4. stupnja ili rekurentna nuspojava 3. stupnja; nuspojava 2. ili 3. stupnja koja ne prolazi unatoč modifikacijama liječenja; nemogućnost smanjenja doze kortikosteroida na 10 mg prednizona ili ekvivalent na dan	Trajno prekinuti liječenje

Napomena: Stupnjevi toksičnosti u skladu su s verzijom 5.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v5).

^a Preporuka za primjenu hormonske nadomjesne terapije navedena je u dijelu 4.4.

^b Sigurnost ponovnog uvođenja lijeka Opdualag u bolesnika koji su prethodno imali imunološki uzrokovan miokarditis nije poznata.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Opdualag u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su preosudni da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u toj populaciji.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije su preosudni da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u toj populaciji.

Način primjene

Opdualag je namijenjen samo za intravensku primjenu. Primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 30 minuta.

Opdualag se ne smije primijeniti brзом niti bolusnom intravenskom injekcijom.

Opdualag se može primijeniti bez razrjeđivanja ili se može prije primjene razrijediti 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju (vidjeti dio 6.6).

Za upute o pripremi i rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Procjena PD-L1 statusa

Prilikom procjene PD-L1 statusa tumora, važno je odabrati dobro validiranu i robusnu metodologiju.

Imunološki uzrokovane nuspojave

Kod primjene nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom može doći do imunološki uzrokovanih nuspojava koje treba na prikladan način zbrinuti, što uključuje i uvođenje liječenja kortikosteroidima i modifikacije liječenja (vidjeti dio 4.2).

Istodobno se mogu javiti imunološki uzrokovane nuspojave koje zahvaćaju više od jednog tjelesnog sustava.

Bolesnike je potrebno kontinuirano nadzirati (najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze) jer nuspojava lijeka Opdualag može nastupiti u bilo kojem trenutku tijekom terapije ili nakon prekida terapije.

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave treba napraviti odgovarajuću procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave potrebno je odgoditi primjenu lijeka Opdualag i primijeniti kortikosteroide. Ako se za liječenje nuspojave primjenjuje imunosupresija kortikosteroidima, njihova se doza mora smanjivati postupno tijekom najmanje 1 mjeseca nakon poboljšanja. Naglo smanjenje doze može dovesti do pogoršanja ili ponovnog povrata nuspojave. Ako unatoč primjeni kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, potrebno je uvesti i imunosupresivnu terapiju koja ne uključuje kortikosteroide.

Liječenje lijekom Opdualag ne smije se nastaviti dok bolesnik prima imunosupresivne doze kortikosteroida ili drugog imunosupresivnog lijeka. Bolesnicima koji primaju imunosupresivnu terapiju može se profilaktički davati antibiotike radi sprječavanja oportunističkih infekcija.

Liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti ako se bilo koja od teških imunološki uzrokovanih nuspojava povrti i ako nastupi bilo koja imunološki uzrokovana nuspojava opasna po život.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

Kod liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom primijećeni su teški pneumonitis ili intersticijska bolest pluća, uključujući slučaj sa smrtnih ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa poput radiografskih promjena (npr. fokalnih zasjenjenja nalik na mliječno staklo, mrljastih infiltrata), dispneje i hipoksije. Moraju se isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću.

U slučaju pneumonitisa 3. ili 4. stupnja, liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona.

U slučaju (simptomatskog) pneumonitisa 2. stupnja potrebno je odgoditi primjenu lijeka Opdualag i uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje liječenje lijekom Opdualag može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu

kortikosteroida treba povećati na dozu ekvivalentnu 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona, a liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovan kolitis

Kod liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom primijećeni su težak proljev ili kolitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg nastupa proljeva i dodatnih simptoma kolitisa, poput boli u abdomenu te sluzi i/ili krvi u stolici. U bolesnika s imunološki uzrokovanim kolitisom refraktornim na kortikosteroide prijavljeni su slučajevi citomegalovirusne (CMV) infekcije/reaktivacije citomegalovirusa. Potrebno je isključiti infektivne i druge etiologije proljeva te se stoga moraju provesti odgovarajuće laboratorijske pretrage i dodatni pregledi. Ako se potvrdi dijagnoza imunološki uzrokovanog kolitisa refraktornog na kortikosteroide, treba razmotriti uvođenje nekog drugog imunosupresiva kao dodatka kortikosteroidnoj terapiji ili promjenu kortikosteroidne terapije.

U slučaju proljeva ili kolitisa 4. stupnja liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

U slučaju proljeva ili kolitisa 3. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu lijeka Opdualag i uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje liječenje lijekom Opdualag može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti.

U slučaju proljeva ili kolitisa 2. stupnja liječenje lijekom Opdualag potrebno je odgoditi. Ako proljev ili kolitis potraju, treba ih zbrinuti kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje liječenje lijekom Opdualag može se, ako je potrebno, nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na dozu ekvivalentnu 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, a liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovan hepatitis

Kod liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom primijećen je težak hepatitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hepatitisa, poput povišenih razina transaminaza i ukupnog bilirubina. Potrebno je isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću.

Ako se AST ili ALT povisi više od 5 puta iznad GGN bez obzira na početnu vrijednost, ukupni bilirubin na više od 3 puta iznad GGN odnosno ako se AST ili ALT povisi više od 3 puta iznad GGN uz istodobno povišenje bilirubina više od 2 puta iznad GGN, liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

Ako se AST/ALT povisi više od 3 i do 5 puta iznad GGN ili se ukupni bilirubin povisi više od 1,5 i do 3 puta iznad GGN, liječenje lijekom Opdualag potrebno je odgoditi. Ako povišenja tih laboratorijskih vrijednosti potraju, treba ih zbrinuti kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje liječenje lijekom Opdualag može se, ako je potrebno, nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na dozu ekvivalentnu 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, a liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovan nefritis i bubrežna disfunkcija

Kod liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom primijećeni su težak nefritis i disfunkcija bubrega (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma nefritisa ili disfunkcije bubrega. U većine bolesnika prisutno je asimptomatsko povećanje razine kreatinina u serumu. Potrebno je isključiti etiologije povezane s bolešću.

U slučaju povišenja razine kreatinina 4. stupnja liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

U slučaju povišenja razine kreatinina 2. ili 3. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu lijeka Opdualag i uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje liječenje lijekom Opdualag može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na dozu ekvivalentnu 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, a liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

Kod liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom primijećene su teške endokrinopatije, uključujući hipotireozu, hipertireozu, insuficijenciju nadbubrežne žlijezde (uključujući sekundarnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde), hipofizitis (uključujući hipopituitarizam) i dijabetes. Slučajevi dijabetičke ketoacidoze primijećeni su kod monoterapije nivolumabom te bi do njih moglo doći i kod terapije nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma endokrinopatija, hiperglikemije te mogućih promjena u funkciji štitnjače (na početku liječenja, periodički tijekom liječenja te prema potrebi na temelju kliničke procjene). U bolesnika se mogu javiti umor, glavobolja, promjene mentalnog statusa, bol u abdomenu, neuobičajena aktivnost crijeva i hipotenzija, ili nespecifični simptomi koji mogu nalikovati drugim uzrocima, poput metastaza u mozgu ili podležeće bolesti. Ako se ne utvrdi neka druga etiologija, znakove ili simptome endokrinopatija treba smatrati imunološki uzrokovanim.

Disfunkcija štitnjače

U slučaju simptomatske hipotireoze potrebno je odgoditi primjenu lijeka Opdualag i po potrebi uvesti nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače. U slučaju simptomatske hipertireoze potrebno je odgoditi primjenu lijeka Opdualag i po potrebi uvesti antitireoidni lijek. Ako se sumnja na akutnu upalu štitnjače, treba razmotriti i primjenu kortikosteroida u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje liječenje lijekom Opdualag može se, ako je potrebno, nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Potrebno je nastaviti pratiti funkciju štitnjače kako bi se osigurala primjena odgovarajuće hormonske nadomjesne terapije. Primjena lijeka Opdualag mora se trajno prekinuti u slučaju po život opasne hipertireoze ili hipotireoze (4. stupanj).

Insuficijencija nadbubrežne žlijezde

Liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti u slučaju teške (3. stupanj) ili po život opasne (4. stupanj) insuficijencije nadbubrežne žlijezde. U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežne žlijezde 2. stupnja potrebno je odgoditi primjenu lijeka Opdualag i po potrebi uvesti fiziološku nadomjesnu terapiju kortikosteroidima. Potrebno je nastaviti pratiti funkciju nadbubrežne žlijezde i razine hormona kako bi se osigurala primjena odgovarajuće kortikosteroidne nadomjesne terapije.

Hipofizitis

Primjena lijeka Opdualag mora se trajno prekinuti u slučaju po život opasnog hipofizitisa (4. stupanj). U slučaju simptomatskog hipofizitisa 2. ili 3. stupnja potrebno je odgoditi primjenu lijeka Opdualag i po potrebi uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju. Ako se sumnja na akutnu upalu hipofize, treba razmotriti i primjenu kortikosteroida u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje liječenje lijekom Opdualag može se, ako je potrebno, nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Potrebno je nastaviti pratiti funkciju hipofize i razine hormona kako bi se osigurala primjena odgovarajuće hormonske nadomjesne terapije.

Dijabetes melitus

U slučaju simptomatskog dijabetesa potrebno je odgoditi primjenu lijeka Opdualag i po potrebi uvesti inzulinsku nadomjesnu terapiju. Potrebno je nastaviti pratiti razinu šećera u krvi kako bi se osigurala

primjena odgovarajuće inzulinske nadomjesne terapije. Primjena lijeka Opdualag mora se trajno prekinuti u slučaju po život opasnog dijabetesa.

Imunološki uzrokovane kožne nuspojave

Kod liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom primijećen je težak osip (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Opdualag potrebno je odgoditi u slučaju osipa 3. stupnja te prekinuti u slučaju osipa 4. stupnja. Težak osip treba zbrinuti visokim dozama kortikosteroida ekvivalentnima 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

Kod monoterapije nivolumabom primijećeni su rijetki slučajevi SJS-a i TEN-a, od kojih neki sa smrtnim ishodom te bi do njih moglo doći i kod terapije nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom. Ako se pojave simptomi ili znakovi SJS-a ili TEN-a, liječenje lijekom Opdualag treba odgoditi, a bolesnika uputiti u specijaliziranu jedinicu na procjenu i liječenje. Ukoliko se kod bolesnika potvrdi SJS ili TEN uz primjenu lijeka Opdualag, preporučuje se trajan prestanak liječenja (vidjeti dio 4.2).

Potreban je oprez kada se primjena lijeka Opdualag razmatra u bolesnika koji su već doživjeli tešku ili po život opasnu nuspojavu na koži tijekom prethodnog liječenja drugim lijekovima za liječenje raka koji stimuliraju imunološki sustav.

Imunološki uzrokovan miokarditis

Kod liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom primijećen je teški imunološki uzrokovan miokarditis. Za postavljanje dijagnoze miokarditisa potreban je visok indeks sumnje. Bolesnike sa srčanim ili srčano-plućnim simptomima treba ocijeniti zbog mogućeg miokarditisa. Ako se posumnja na miokarditis, treba odmah uvesti visoku dozu steroida (prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili metilprednizolon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan) te bez odgode potražiti savjet kardiologa i učiniti dijagnostičku obradu u skladu s važećim kliničkim smjernicama. Kada se dijagnoza miokarditisa potvrdi, liječenje lijekom Opdualag potrebno je odgoditi ili trajno prekinuti kako je opisano u nastavku.

U slučaju miokarditisa 3. ili 4. stupnja, liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona (vidjeti dio 4.2).

U slučaju miokarditisa 2. stupnja potrebno je odgoditi primjenu lijeka Opdualag i uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, može se razmotriti nastavak liječenja lijekom Opdualag nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na dozu ekvivalentnu 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona, a liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Ostale imunološki uzrokovane nuspojave

Sljedeće klinički značajne imunološki uzrokovane nuspojave rijetko su prijavljivane u bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom: uveitis, pankreatitis, Guillain-Barréov sindrom, miozitis/rabdomioliza, encefalitis, hemolitička anemija, sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

Sljedeće klinički značajne imunološki uzrokovane nuspojave rijetko su prijavljivane u bolesnika liječenih nivolumabom u monoterapiji ili nivolumabom u kombinaciji s drugim odobrenim lijekovima: demijelinizacija, autoimuna neuropatija (uključujući parezu ličnog živca i živca odmicača oka), miastenija gravis, miastenični sindrom, aseptički meningitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, hipoparatiroidizam i neinfektivni cistitis.

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave treba napraviti odgovarajuću procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave potrebno je odgoditi primjenu lijeka Opdualag i primijeniti kortikosteroide. Nakon što nastupi poboljšanje liječenje lijekom Opdualag može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Liječenje lijekom Opdualag mora se trajno prekinuti ako se bilo koja od teških imunološki uzrokovanih nuspojava povрати i ako nastupi bilo koja imunološki uzrokovana nuspojava opasna po život.

Ostala važna upozorenja i mjere opreza, uključujući učinke skupine

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je odbacivanje transplantiranog solidnog organa u bolesnika koji su se liječili PD-1 inhibitorima. Liječenje nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom može povećati rizik od odbacivanja solidnih organa u bolesnika kojima su transplantirani. U tih bolesnika potrebno je procijeniti korist od liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom u odnosu na rizik od mogućeg odbacivanja organa.

Kod liječenja nivolumabom u monoterapiji, nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom i nivolumabom u kombinaciji s drugim lijekovima primijećena je hemofagocitna limfocitocitoza (HLH), a događaj sa smrtnim ishodom prijavljen je pri primjeni nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom. Potreban je oprez kod primjene nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom. Ako je potvrđen HLH, potrebno je prekinuti primjenu nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom i započeti s liječenjem HLH-a.

U bolesnika liječenih nivolumabom prije ili nakon alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) prijavljeni su slučajevi u kojima je brzo nastupila teška reakcija presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD), od kojih su neki imali smrtni ishod. Liječenje nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom može povećati rizik od teškog GVHD-a i smrti u bolesnika prethodno podvrgnutih alogenom HSCT-u, prvenstveno onih koji imaju GVHD u anamnezi. U tih bolesnika potrebno je procijeniti korist od liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom u odnosu na potencijalni rizik.

Reakcije na infuziju

U kliničkim ispitivanjima nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom prijavljene su teške reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8). U slučaju teške ili po život opasne reakcije na infuziju, mora se prekinuti infuzija lijeka Opdualag i primijeniti odgovarajuća medicinska terapija. Bolesnici s blagim ili umjerenim reakcijama na infuziju mogu primati Opdualag uz strogi nadzor i primjenu preventivne terapije sukladno nacionalnim smjernicama za profilaksu reakcija na infuziju.

Bolesnici isključeni iz pivotalnog ispitivanja uznapredovalog melanoma

Bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjima koja zahtijevaju sistemsko liječenje umjerenim ili visokim dozama kortikosteroida ili imunosupresivima, uvealnim melanomom, aktivnim ili neliječenim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama te oni s anamnezom miokarditisa, povišenim razinama troponina > 2 puta iznad GGN ili funkcionalnim ECOG statusom ≥ 2 (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) isključeni su iz pivotalnog kliničkog ispitivanja nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom. S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab u kombinaciji s relatlimabom u tim populacijama treba primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera mogućih koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Kartica za bolesnika

Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima liječenja lijekom Opdualag. Bolesnik će dobiti karticu za bolesnika i upute o tome da je uvijek mora nositi sa sobom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nivolumab i relatlimab ljudska su monoklonska protutijela te na njima stoga nisu vršena ispitivanja interakcija. Budući da se monoklonska protutijela ne metaboliziraju enzimima citokroma P450 (CYP) ni drugim enzimima koji metaboliziraju djelatne tvari, ne očekuje se da će inhibicija ili indukcija tih enzima uzrokovana istodobnom primjenom drugih lijekova utjecati na farmakokinetiku relatlimaba ili nivolumaba.

Ne očekuje se da će nivolumab i relatlimab utjecati na farmakokinetiku drugih djelatnih tvari koje se metaboliziraju enzimima CYP na temelju činjenice da nivolumab i relatlimab ne moduliraju citokine u značajnoj mjeri te stoga nemaju učinka na ekspresiju enzima citokroma P450.

Sistemska imunosupresija

Treba izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida i drugih imunosupresiva na početku liječenja, prije uvođenja nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom, jer ti lijekovi mogu utjecati na njegovo farmakodinamičko djelovanje. Međutim, sistemski kortikosteroidi i drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon uvođenja nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Ne preporučuje se koristiti Opdualag u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim u slučajevima kada klinička korist nadmašuje mogući rizik. Učinkovitu kontracepciju treba koristiti najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Opdualag.

Trudnoća

Podaci o primjeni nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom u trudnica ograničeni su. Na temelju njegova mehanizma djelovanja i podataka iz ispitivanja na životinjama, nivolumab u kombinaciji s relatlimabom može uzrokovati štetne posljedice za plod ako se primijeni u trudnica. Ispitivanja na životinjama koje su primale nivolumab ukazala su na embriofetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Poznato je da ljudski IgG4 prolazi placentalnu barijeru, a nivolumab i relatlimab su IgG4. Stoga može doći do prijenosa nivolumaba i relatlimaba s majke na plod u razvoju. Ne preporučuje se koristiti Opdualag tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim u slučajevima kada klinička korist nadmašuje mogući rizik.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se nivolumab i/ili relatlimab u majčino mlijeko. Poznato je da se ljudski IgG izlučuje u majčino mlijeko tijekom prvih nekoliko dana po porodu, uz smanjenje koncentracije ubrzo nakon toga; posljedično, rizik po dojeno dijete ne može se isključiti u tom kratkom razdoblju. Nakon toga, Opdualag se može primjenjivati tijekom dojenja ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak nivolumaba i/ili relatlimaba na plodnost. Stoga je učinak nivolumaba i/ili relatlimaba na plodnost muškaraca i žena nepoznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Opdualag malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućih nuspojava poput umora i omaglice (vidjeti dio 4.8), bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni kada upravljaju vozilima ili rade sa strojevima dok ne budu sigurni da Opdualag ne utječe štetno na njih.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nivolumab u kombinaciji s relatlimabom povezuje se s imunološki uzrokovanim nuspojavama (vidjeti „Opis odabranih nuspojava” u nastavku). Smjernice za zbrinjavanje tih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

Najčešće nuspojave su: umor (41%), mišićno-koštana bol (32%), osip (29%), artralgija (26%), proljev (26%), svrbež (26%), glavobolja (20%), mučnina (19%), kašalj (16%), smanjen tek (16%), hipotiroidizam (16%), bol u abdomenu (14%), vitiligo (13%), pireksija (12%), zatvor (11%), infekcija mokraćnih puteva (11%), dispneja (10%) i povraćanje (10%).

Najčešće ozbiljne nuspojave su insuficijencija nadbubrežne žlijezde (1,4%), anemija (1,4%), bol u leđima (1,1%), kolitis (1,1%), proljev (1,1%), miokarditis (1,1%), upala pluća (1,1%) i infekcija mokraćnih puteva (1,1%). Incidencija nuspojava 3-5 stupnja u bolesnika s uznapredovalim

melanomom (neresektabilnim ili metastatskim) bila je 43% za bolesnike liječene nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom i 35% za bolesnike liječene nivolumabom.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom procijenjena je u 355 bolesnika s uznapredovalim (neresektabilnim ili metastatskim) melanomom (ispitivanje CA224047). Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom uz medijan praćenja od 19,94 mjeseci prikazane su u Tablici 2. Prethodno navedene učestalosti i učestalosti navedene u Tablici 2 temelje se na učestalostima štetnih događaja iz svih uzroka. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave u kliničkim ispitivanjima

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	infekcija mokraćnih puteva
Često	infekcija gornjih dišnih puteva
Manje često	folikulitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	anemija ^a , limfopenija ^a , neutropenija ^a , leukopenija ^a
Često	trombocitopenija ^a , eozinofilija
Manje često	hemolitička anemija
Endokrini poremećaji	
Vrlo često	hipotireoza
Često	insuficijencija nadbubrežne žlijezde, hipofizitis, hipertireoza, tireoiditis
Manje često	hipopituitarizam, hipogonadizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	smanjen tek
Često	dijabetes mellitus, hipoglikemija ^a , smanjenje tjelesne težine, hiperuricemija, hipoalbuminemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	zbunjenost
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	glavobolja
Često	periferna neuropatija, omaglica, disgeuzija
Manje često	encefalitis, Guillain-Barréov sindrom, optički neuritis
Poremećaji oka	
Često	uveitis, oštećenje vida, suhoća oka, pojačano suzenje
Manje često	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, hiperemija oka
Srčani poremećaji	
Često	miokarditis
Manje često	perikardijalni izljev
Krvožilni poremećaji	
Često	flebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	
Vrlo često	dispneja, kašalj
Često	pneumonitis ^b , začepljenje nosa
Manje često	astma
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, konstipacija
Često	kolitis, pankreatitis, gastritis, disfagija, stomatitis, suha usta
Manje često	ezofagitis

Poremećaji jetre i žuči	
Često	hepatitis
Manje često	kolangitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip, vitiligo, svrbež
Često	alopecija, lihenoidna keratoza, reakcija fotoosjetljivosti, suha koža
Manje često	pemfigoid, psorijaza, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	mišićno-koštana bol, artralgiya
Često	artritis, mišićni spazmi, mišićna slabost
Manje često	miozitis, Sjogrenov sindrom, reumatska polimijalgija, reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	zatajenje bubrega, proteinurija
Manje često	nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često	azoospermija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor, pireksija
Često	edem, bolest slična gripu, zimica
Pretrage	
Vrlo često	povišene razine AST-a ^a , povišene razine ALT-a ^a , hiponatrijemija ^a , povišene razine kreatinina ^a , povišene razine alkalne fosfataze ^a , hiperkalijemija ^a , hipokalcijemija ^a , hipomagnezijemija ^a , hiperkalcijemija ^a , hipokalijemija ^a
Često	povišene razine bilirubina ^a , hipernatrijemija ^a , hipermagnezijemija ^a , povišene razine troponina, povišene razine gama-glutamil transferaze, povišene razine laktat dehidrogenaze u krvi, povišene razine lipaze, povišene razine amilaze
Manje često	povišene vrijednosti c-reaktivnog proteina, povišena stopa sedimentacije crvenih krvnih stanica
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Često	reakcija na infuziju

^a Učestalosti laboratorijskih pojmova odražavaju udio bolesnika u kojih je došlo do pogoršanja laboratorijskih parametara u odnosu na početne vrijednosti.

^b Prijavljeni je slučaj sa smrtnim ishodom u kliničkom ispitivanju.

Opis odabranih nuspojava

Imunološki uzrokovan pneumonitis

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom incidencija pneumonitisa, uključujući intersticijsku bolest pluća i plućne infiltrate, iznosila je 5,1% bolesnika. Incidencija događaja 3./4. stupnja bila je 0,8%. Do smrtnih ishoda došlo je do 0,28% bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 28 tjedana (raspon: 3,6-94,4). Nuspojave su se povukle u 83,3% bolesnika, a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 12,0 tjedana (raspon: 2,1 – 29,7⁺). Imunološki uzrokovan pneumonitis doveo je do trajnog prekida liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom u 1,7% bolesnika i zahtijevao je visoke doze kortikosteroida (prednizon \geq 40 mg na dan ili ekvivalent) u 55,6% bolesnika s imunološki uzrokovanim pneumonitisom.

Imunološki uzrokovan kolitis

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom proljev, kolitis ili često pražnjenje crijeva pojavili su se u 15,8% bolesnika. Incidencija događaja 3./4. stupnja bila je 2,0%. Medijan vremena do nastupa iznosio je 14 tjedana (raspon: 0,1 – 95,6). Nuspojave su se povukle u 92,7% bolesnika, a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 3,9 tjedana (raspon: 0,1 – 136,9⁺). Imunološki uzrokovan kolitis doveo je do trajnog prekida liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom u 2,0% bolesnika i zahtijevao je visoke doze kortikosteroida (prednizon \geq 40 mg na dan ili ekvivalent) u 33,9% bolesnika s imunološki uzrokovanim kolitisom.

Imunološki uzrokovan hepatitis

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije pojavila su se u 13,2% bolesnika. Incidencija događaja 3./4. stupnja bila je 3,9%. Medijan vremena do nastupa iznosio je 11 tjedana (raspon: 2,0 – 144,9). Nuspojave su se povukle u 78,7% bolesnika, a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 6,1 tjedan (raspon: 1,0 – 88,1⁺). Imunološki uzrokovan hepatitis doveo je do trajnog prekida liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom u 2,0% bolesnika i zahtijevao je visoke doze kortikosteroida u 38,3% bolesnika s imunološki uzrokovanim hepatitisom.

Imunološki uzrokovan nefritis i bubrežna disfunkcija

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom nefritis ili bubrežna disfunkcija pojavili su se u 4,5% bolesnika. Incidencija događaja 3./4. stupnja bila je 1,4%. Medijan vremena do nastupa iznosio je 21 tjedan (raspon: 1,9 – 127,9). Nuspojave su se povukle u 81,3% bolesnika, a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 8,1 tjedana (raspon: 0,9 – 91,6⁺). Imunološki uzrokovani nefritis i bubrežna disfunkcija doveli su do trajnog prekida liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom u 1,1% bolesnika i zahtijevali su visoke doze kortikosteroida (prednizon \geq 40 mg na dan ili ekvivalent) u 25,0% bolesnika s imunološki uzrokovanim nefritisom i bubrežnom disfunkcijom.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom endokrinopatije su se pojavile u 26% bolesnika.

Poremećaji štitnjače, uključujući hipotireozu i hipertireozu, pojavili su se u 20,8% bolesnika. Nije bilo poremećaja štitnjače 3./4. stupnja. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde (uključujući akutnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde) prijavljena je u 4,8% bolesnika. Incidencija događaja insuficijencije nadbubrežne žlijezde 3./4. stupnja bila je 1,4%. Nije bilo hipopituitarizma 3./4. stupnja. Hipofizitis se javio u 1,1% bolesnika. Incidencija događaja hipofizitisa 3./4. stupnja bila je 0,3%. Dijabetes melitus (uključujući dijabetes melitus tipa 1) pojavio se u 0,3% bolesnika. Incidencija događaja dijabetesa 3./4. stupnja bila je 0,3%.

Medijan vremena do nastupa tih endokrinopatija iznosio je 13 tjedana (raspon: 1,0-73,0). Nuspojave su se povukle u 27,7% bolesnika). Vrijeme do njihova povlačenja kretalo se u rasponu od 0,4 do 176,0⁺ tjedana. Imunološki uzrokovane endokrinopatije dovele su do trajnog prekida liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom u 1,1% bolesnika i zahtijevale su visoke doze kortikosteroida (prednizon \geq 40 mg na dan ili ekvivalent) u 7,4% bolesnika s imunološki uzrokovanim endokrinopatijama.

Imunološki uzrokovane kožne nuspojave

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom osip, uključujući svrbež i vitiligo, pojavio se u 45,1% bolesnika. Incidencija događaja 3./4. stupnja bila je 1,4%. Medijan vremena do nastupa iznosio je 8 tjedana (raspon: 0,1 – 116,4). Nuspojave su se povukle u 47,5% bolesnika. Vrijeme do njihova povlačenja kretalo se u rasponu od 0,1 do 166,9⁺ tjedana. Imunološki uzrokovane kožne nuspojave dovele su do trajnog prekida liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom u 0,3% bolesnika i zahtijevale su visoke doze kortikosteroida (prednizon \geq 40 mg na dan ili ekvivalent) u 3,8% bolesnika s imunološki uzrokovanim kožnim nuspojavama.

Imunološki uzrokovan miokarditis

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom miokarditis se pojavio u 1,4% bolesnika. Incidencija događaja 3./4. stupnja bila je 0,6%. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,14 tjedna (raspon: 2,1-6,3). Nuspojave su se povukle u 100% bolesnika, a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 3 tjedna (1,9 – 14,0). Miokarditis je doveo do trajnog prekida liječenja nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom u 1,4% bolesnika i zahtijevao je visoke doze kortikosteroida (prednizon \geq 40 mg na dan ili ekvivalent) u 100% bolesnika s imunološki uzrokovanim miokarditisom.

Reakcije povezane s infuzijom

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom reakcije preosjetljivosti/reakcije na infuziju pojavile su se u 6,8% bolesnika. Svi su događaji bili 1./2. stupnja.

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja početnih laboratorijskih vrijednosti do 3. ili 4. stupnja bio je sljedeći: 3,6% za anemiju, 5,2% za limfopeniju, 0,3% za neutropeniju, 0,6% za povišene razine alkalne fosfataze, 2,9% za povišene razine AST-a, 3,5% za povišene razine ALT-a, 0,3% za povišene razine ukupnog bilirubina, 0,9% za povišene razine kreatinina, 1,5% za hiponatrijemiju, 1,8% za hiperkalijemiju, 0,3% za hipokalijemiju, 0,9% za hiperkalcijemiju, 0,6% za hipokalcijemiju, 0,9% za hipermagnezijemiju i 0,6% za hipomagnezijemiju.

Imunogenost

U ispitivanju CA224047 u bolesnika u kojih se mogla odrediti prisutnost protutijela na lijek, incidencija protutijela na relatlimab koja su se razvila tijekom liječenja odnosno neutralizirajućih protutijela na relatlimab u skupini liječenoj lijekom Opdualag bila je 5,6% (17/301) odnosno 0,3% (1/301). Incidencija protutijela na nivolumab koja su se razvila tijekom liječenja odnosno neutralizirajućih protutijela na nivolumab u skupini liječenoj lijekom Opdualag bila je 4,0% (12/299) odnosno 0,3% (1/299), vrijednosti slične onima dobivenim u skupini liječenoj nivolumabom, 6,7% (19/283) odnosno 0,4% (1/283). Nije bilo znakova promjena farmakokinetike, djelotvornosti ni sigurnosnog profila povezanih s razvojem protutijela na nivolumab odnosno protutijela na relatlimab.

Posebne populacije

Starije osobe

Sveukupno nisu prijavljene razlike u sigurnosti između starijih osoba (≥ 65 godina) i mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojave te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XY03.

Mehanizam djelovanja

Opdualag je fiksna kombinacija doza (engl. *fixed dose combination*, FDC) nivolumaba, inhibitora vezivanja proteina programirane stanične smrti-1 (protutijelo na PD-1) i relatlimaba, inhibitora gena za aktivaciju limfocita-3 (engl. *lymphocyte-activation gene-3*, LAG-3) (protutijelo na LAG-3).

Vezivanjem receptora PD-1 koji se eksprimira na T-stanicama s ligandima PD-L1 i PD-L2 inhibira se proliferacija T-stanica i proizvodnja citokina. Kod nekih tumora dolazi do pozitivne regulacije liganda PD-1 te signaliziranje tim putem može doprinijeti inhibiciji aktivnog imunološkog nadzora tumora koji provode T-stanice. Nivolumab je ljudsko IgG4 monoklonsko protutijelo koje se vezuje za receptor PD-1, blokira interakciju s njegovim ligandima PD-L1 i PD-L2 te potiskuje inhibiciju imunološkog odgovora sustava putem PD-1, uključujući protutumorski odgovor imunološkog sustava. U singeničnim mišjim tumorskim modelima blokiranje aktivnosti PD-1 dovelo je do smanjena rasta tumora.

Relatlimab je ljudsko IgG4 monoklonsko protutijelo koje se vezuje za receptor LAG-3, blokira njegovu interakciju s ligandima uključujući glavni sustav tkivne podudarnosti razreda II (engl. *major histocompatibility complex*, MHC II) te potiskuje inhibiciju imunološkog odgovora putem LAG-3. Antagonizam tog puta promovira proliferaciju T-stanica i izlučivanje citokina.

Kombinacija nivolumaba (protutijelo na PD-1) i relatlimaba (protutijelo na LAG-3) rezultira pojačanom aktivacijom T-stanica u usporedbi sa samostalnim djelovanjem bilo kojeg od navedenih protutijela. U singeničnim mišjim tumorskim modelima blokiranje aktivnosti LAG-3 potencira protutumorsku aktivnost blokiranja PD-1, inhibirajući rast tumora i promovirajući njegovu regresiju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Randomizirano ispitivanje faze 2/3 nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom naspram nivolumaba u bolesnika s prethodno neliječenim metastatskim ili neresektabilnim melanomom (CA224047)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom za liječenje bolesnika s prethodno neliječenim metastatskim ili neresektabilnim melanomom ispitivane su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 2/3 (CA224047). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1 i histološki potvrđen melanom stadija III (neresektabilan) ili stadija IV prema 8. izdanju klasifikacije Američkog udruženja za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC). Prethodna adjuvantna ili neoadjuvantna terapija melanoma bila je dopuštena (terapija protutijelom na PD-1, protutijelom na CTLA-4 ili terapija BRAF-MEK bila je dopuštena ako je posljednja doza terapije primijenjena najmanje 6 mjeseci prije recidiva; terapija interferonom ako je posljednja doza terapije primijenjena najmanje 6 tjedana prije randomizacije). Bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću, anamnezom miokarditisa, povišenim razinama troponina > 2 puta iznad GGN ili funkcionalnim ECOG statusom ≥ 2 , medicinskim stanjima koja zahtijevaju sistemsko liječenje umjerenim ili visokim dozama kortikosteroida ili imunosupresivima, uvealnim melanomom i aktivnim ili neliječenim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama bili su isključeni iz ispitivanja (vidjeti dio 4.4).

Ukupno je 714 bolesnika bilo randomizirano za primanje nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom ($n = 355$) ili nivolumaba ($n = 359$). Bolesnici u skupini liječenoj kombiniranom terapijom primali su 480 mg nivolumaba / 160 mg relatlimaba tijekom 60 minuta svaka 4 tjedna. Bolesnici u skupini liječenoj nivolumabom u monoterapiji primali su nivolumab u dozi od 480 mg svaka 4 tjedna. Randomizacija je bila stratificirana prema statusu tumorske ekspresije PD-L1 ($\geq 1\%$ naspram $< 1\%$) primjenom testa PD-L1 IHC 28-8 pharmDx i ekspresije LAG-3 ($\geq 1\%$ naspram $< 1\%$), što se određivalo analitički validiranim testom LAG-3 IHC, statusu mutacije BRAF V600 i metastatskom stadiju prema 8. izdanju klasifikacije AJCC (M0/M1bilo koji [0] naspram M1bilo koji [1]). Bolesnici su liječeni do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Procjene tumora prema verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) provedene su 12 tjedana nakon randomizacije, a zatim svakih 8 tjedana tijekom prva 52 tjedna te potom svakih 12 tjedana do progresije bolesti ili prekida liječenja, ovisno o tome što se dogodilo kasnije. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema ocjeni BICR-a. Hijerarhijski redoslijed statističkog testiranja bio je PFS, zatim OS te potom ORR. Primarne i sekundarne mjere ishoda procijenjene su u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intention to treat*, ITT). Formalno testiranje ORR-a nije provedeno jer formalna usporedba s OS-om nije bila statistički značajna.

Početne su značajke u ITT populaciji bile ravnomjerno raspoređene između skupina. Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 20-94), uz 47% bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i 19% u dobi od ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (97%) i muškarci (58%). Funkcionalni ECOG status na početku ispitivanja iznosio je 0 (67%) ili 1 (33%). Većina bolesnika imala je bolest stadija IV prema AJCC klasifikaciji (92%); 38,9% imalo je bolest stadija M1c, njih 2,4% bolest stadija M1d, njih 8,7% prethodno je primalo sistemsko liječenje, a u 36% bolesnika vrijednost LDH na početku ispitivanja

bila je iznad GGN. Trideset i devet posto bolesnika imalo je melanom pozitivan na mutaciju BRAF; 75% bolesnika imalo je LAG-3 \geq 1%, a 41% bolesnika ekspresiju PD-L1 na tumorskoj staničnoj membrani \geq 1%. Bolesnici s mjerljivom tumorskom ekspresijom PD-L1 bili su ravnomjerno raspodijeljeni u obje liječene skupine. Demografske skupine i početne značajke bolesti u bolesnika s PD-L1 ekspresijom $<$ 1% u pravilu su bile ravnomjerno raspoređene između terapijskih skupina.

U trenutku primarne analize u ITT populaciji s medijanom praćenja od 13,21 mjeseci (raspon: 0 - 33,1 mjesec), primijećeno je statistički značajno poboljšanje PFS-a uz medijan PFS-a od 10,12 mjeseci u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s relatlimabom naspram 4,63 mjeseca u skupini koja je primala nivolumab (HR = 0,75, 95% CI: 0,62; 0,92; p = 0,0055). U vrijeme unaprijed određene konačne analize OS-a u ITT populaciji, s medijanom praćenja od 19,3 mjeseca, OS nije bio statistički značajan (HR = 0,80; 95% CI: 0,64; 1,01).

Analiza unaprijed specificirane podskupine prema ekspresiji PD-L1 $<$ 1%

Ključni rezultati za djelotvornost za podskupinu bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 $<$ 1% iz eksploracijske analize s medijanom praćenja od 17,78 mjeseci (raspon: 0,26 – 40,64 mjeseci) prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s ekspresijom PD-L1 na tumorskim stanicama $<$ 1% (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Omjer hazarda (95% CI) ^a		0,68 (0,53; 0,86)
Medijan u mjesecima (95% CI)	6,7 (4,7; 12,0)	3,0 (2,8; 4,5)
Stopa (95% CI) na 12 mjeseci	42,3 (35,1; 49,4)	26,9 (20,9; 33,3)
Ukupno preživljenje^b		
Omjer hazarda (95% CI) ^a		0,78 (0,59; 1,04)
Medijan u mjesecima (95% CI)	ND (27,4; ND)	27,0 (17,1; ND)
Stopa (95% CI) na 12 mjeseci	73,9 (67,4; 79,4)	67,4 (60,6; 73,3)
Stopa (95% CI) na 24 mjeseca	59,6 (52,2; 66,2)	53,1 (45,8; 59,9)
Stopa ukupnog odgovora (%)	36,4	24,1
(95% CI)	(29,8; 43,3)	(18,5; 30,4)
Stopa potpunog odgovora (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Stopa djelomičnog odgovora (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Stopa stabilne bolesti (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Omjer hazarda na temelju nestratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

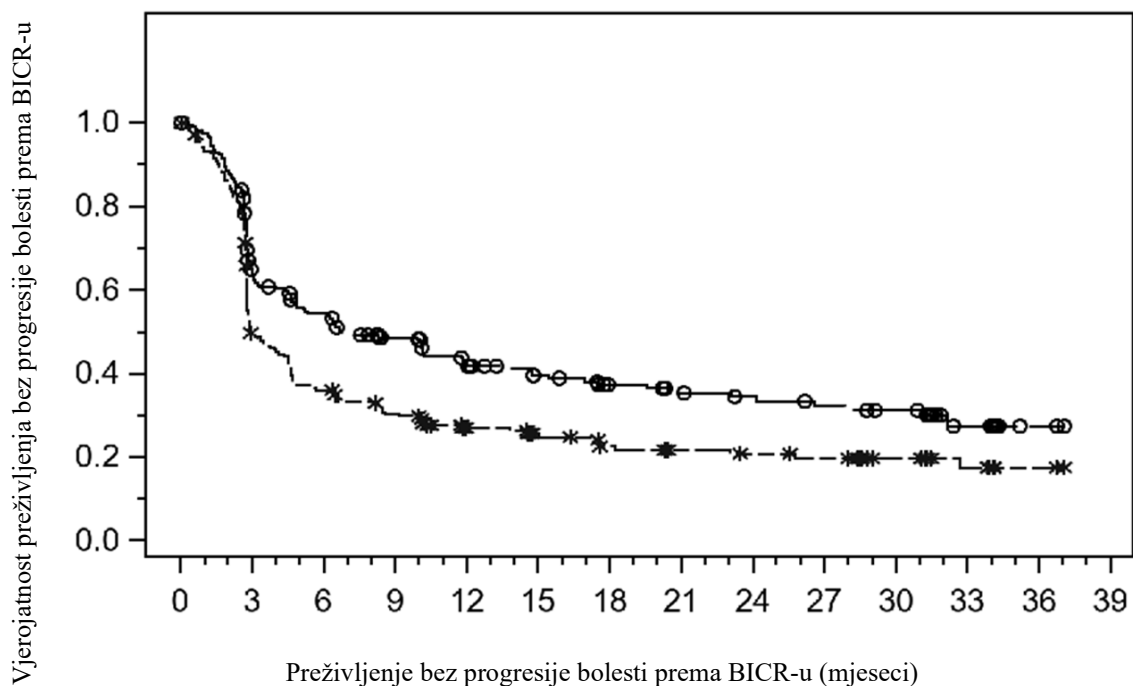
^b Rezultati za OS još nisu zreli.

Medijan praćenja: 17,78 mjeseci.

ND = nije dosegnuto.

Kaplan-Meierove krivulje za PFS i OS u bolesnika s ekspresijom PD-L1 na tumorskim stanicama $<$ 1% prikazane su na Slikama 1 i 2.

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti u bolesnika s ekpresijom PD-L1 na tumorskim stanicama < 1% (CA224047)

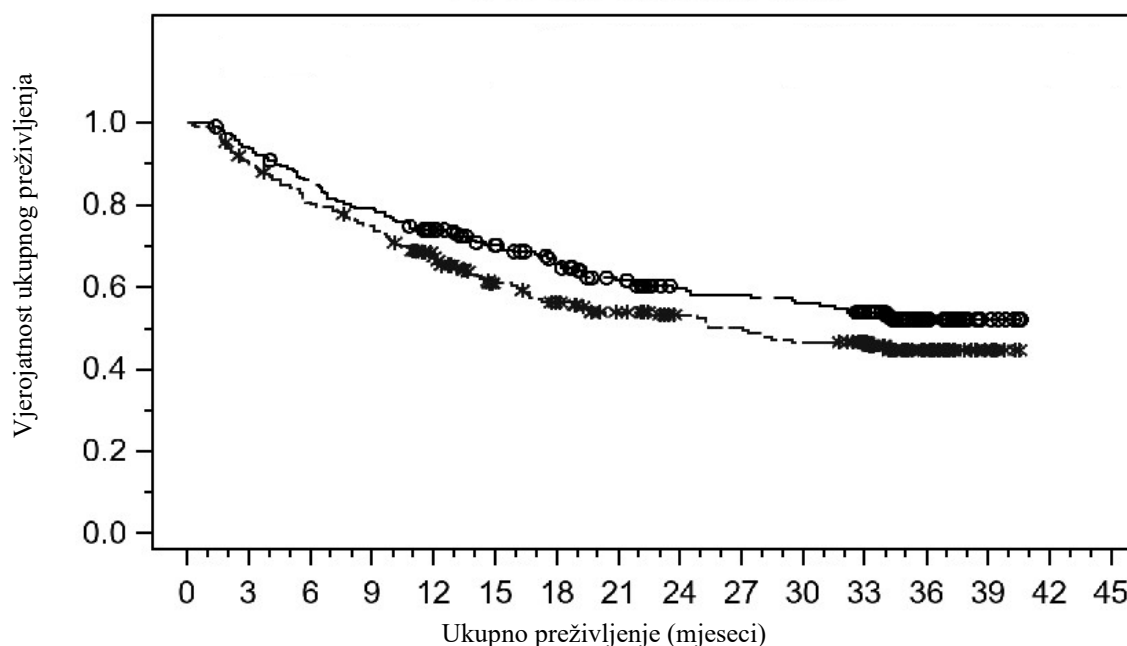


Broj ispitanika pod rizikom

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 (događaji: 124/209), medijan (95% CI): 6,67 mjeseci (4,67; 11,99)
- *--- Nivolumab (događaji: 155/212), medijan (95% CI): 2,96 mjeseci (2,79; 4,50)

Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja u bolesnika s ekspresijom PD-L1 na tumorskim stanicama < 1% (CA224047)



Broj ispitanika pod rizikom

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 (događaji: 89/209), medijan (95% CI): ND (27,43; ND)

---*--- Nivolumab (događaji: 104/212), medijan (95% CI): 27,04 mjeseci (17,12; ND)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika relatlimaba nakon primjene nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom opisana je u bolesnika s različitim vrstama raka koji su primali doze relatlimaba od 20 do 800 mg svaka 2 tjedna i 160 do 1440 mg svaka 4 tjedna kao monoterapiju ili u kombinaciji s nivolumabom u dozama od 80 ili 240 mg svaka 2 tjedna ili 480 mg svaka 4 tjedna.

Koncentracije relatlimaba u stanju dinamičke ravnoteže (engl. *steady-state*) postignute su do 16. tjedna u režimu svaka 4 tjedna, a sistemska akumulacija bila je 1,9-struka. Prosječna koncentracija (C_{prosjeck}) relatlimaba nakon prve doze povećavala se proporcionalno dozi pri dozama od ≥ 160 mg svaka 4 tjedna.

Tablica 4: Geometrijska srednja vrijednost (CV%) izloženosti nivolumabu i relatlimabu u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene fiksne kombinacije doza od 480 mg nivolumaba i 160 mg relatlimaba svaka 4 tjedna

	C_{maks} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{prosjeck} ($\mu\text{g/ml}$)
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)

Na temelju analiza populacijske farmakokinetike, nakon infuzija fiksne kombinacije doza nivolumaba i relatlimaba tijekom 30 min i 60 min predviđa se slična izloženost nivolumabu i relatlimabu (< 1% razlike).

U ispitivanju CA224047 geometrijska srednja vrijednost C_{min} nivolumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je u skupini liječenoj nivolumabom u kombinaciji s relatlimabom slična onoj u skupini

liječenju nivolumabom u monoterapiji s omjerom geometrijskih srednjih vrijednosti od 0,931 (95% CI: 0,855 – 1,013).

Distribucija

Geometrijska srednja vrijednost (CV%) za volumen distribucije nivolumaba u stanju dinamičke ravnoteže je 6,65 l (19,2%), a u slučaju relatlimaba iznosi 6,65 l (19,8%).

Biotransformacija

Nivolumab i relatlimab su terapijska monoklonska protutijela IgG4 te se očekuje da će ih lizosomi ili receptorski posredovana endocitoza katabolizirati u male peptide, aminokiseline i male ugljikohidrate.

Eliminacija

Klirens nivolumaba je 21,1% niži [geometrijska srednja vrijednost (CV%), 7,57 ml/h (40,1%)] u stanju dinamičke ravnoteže nego nakon prve doze [9,59 ml/h (40,3%)] a terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) je 26,5 dana (36,4%).

Klirens relatlimaba je 9,7% niži [geometrijska srednja vrijednost (CV%), 5,48 ml/h (41,3%)] u stanju dinamičke ravnoteže nego nakon prve doze [6,06 ml/h (38,9%)]. Nakon primjene relatlimaba u dozi od 160 mg i nivolumaba u dozi od 480 mg svaka 4 tjedna geometrijska srednja vrijednost (CV%) efektivnog poluvijeka ($t_{1/2}$) relatlimaba je 26,2 dana (37%).

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike upućuje na to da sljedeći faktori nemaju klinički značajan učinak na klirens nivolumaba i relatlimaba: dob (raspon: 17 do 92 godine), spol [muški (1056) i ženski (657)] ni rasa [bijela (1655), afroamerička (167) i azijska (41)]. Tjelesna težina (raspon: 37 do 170 kg) bila je značajan kovarijat farmakokinetike nivolumaba i relatlimaba, ali na temelju analize izloženosti i odgovora (engl. *exposure-response analysis*) nema klinički relevantan utjecaj.

Pedijatrijska populacija

Ograničeni podaci upućuju na to da su klirens i volumen distribucije nivolumaba u adolescenata sa solidnim tumorima bili 36% odnosno 16% niži od onih u odraslih referentnih bolesnika. Nije poznato vrijedi li isto za bolesnike s melanomom i jesu li klirens i volumen distribucije relatlimaba također niži u adolescenata nego u odraslih. Očekuje se, međutim, da će izloženost nivolumabu i relatlimabu, na temelju simulacija populacijske farmakokinetike, kod adolescenata teških najmanje 30 kg imati sličnu sigurnost i djelotvornost kao u odraslih jednake težine pri primjeni jednake preporučene doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećene funkcije bubrega na klirens nivolumaba i relatlimaba ocjenjivao se u analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika s blago do umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom u usporedbi s bolesnicima normalne bubrežne funkcije. Nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu nivolumaba ni relatlimaba između bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i onih s normalnom bubrežnom funkcijom.

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja jetrene funkcije na klirens nivolumaba i relatlimaba ocjenjivao se u analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin [UB] niži od gornje granice normalnog [GGN] ili jednak toj granici i AST viši od GGN ili UB viši od 1 do 1,5 puta GGN i bilo koja razina AST-a) ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (UB viši od 1,5 do 3 puta GGN i bilo koja razina AST-a) u usporedbi s bolesnicima u kojih jetrena funkcija nije bila oštećena. Nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu nivolumaba ni relatlimaba između bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije i onih s normalnom jetrenom funkcijom.

Imunogenost

Opažena niska stopa incidencije protutijela na nivolumab koja su se razvila tijekom liječenja i protutijela na relatlimab koja su se razvila tijekom liječenja nije utjecala na farmakokinetiku nivolumaba i relatlimaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nivolumab u kombinaciji s relatlimabom

Ispitivanja nivolumaba u kombinaciji s relatlimabom na životinjama radi procjene moguće karcinogenosti, genotoksičnosti ili reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu provedena.

U 1-mjesečnom ispitivanju na majmunima koji su primali doze nivolumaba i relatlimaba primijećeni su upalni procesi u središnjem živčanom sustavu (koroidni splet, krvožilje, moždane ovojnice, kralježnična moždina) i u reproduktivnom sustavu (pasjemenik, sjemeni mjehurići i testisi). Iako nisu utvrđene sigurnosne granice za ove učinke s kombinacijom, oni su se pojavili pri dozama koje pretpostavljaju znatno više razine izloženosti (13 puta za nivolumab i 97 puta za relatlimab) od onih dosegnutih kod bolesnika.

Relatlimab

Nema dostupnih podataka o učinku relatlimaba na trudnoću i reprodukciju u životinja. U ispitivanju embriofetalne toksičnosti u miševa uz primjenu mišjih protutijela na LAG-3 nisu primijećeni učinci na majku niti na razvoj. Učinci relatlimaba na prenatalni i postnatalni razvoj nisu se procjenjivali; ipak, na temelju mehanizma djelovanja blokiranja gena LAG-3 relatlimabom može imati jednak negativan učinak na trudnoću kao nivolumab. Ispitivanja plodnosti uz primjenu relatlimaba nisu provedena.

Nivolumab

Mišji modeli skotnosti pokazali su da blokiranje puta PD-1/PD-L1 u mišjim modelima smanjuje toleranciju na plod i povećava gubitak plodova. Učinci nivolumaba na prenatalni i postnatalni razvoj ocjenjivali su se u ženki majmuna koje su primale nivolumab dvaput tjedno od početka organogeneze u prvom tromjesečju do okota, uz razine izloženosti koje su bile 8 ili 35 puta veće od onih primijećenih nakon primjene kliničke doze nivolumaba od 3 mg/kg (na temelju AUC-a). Od trećeg je tromjesečja primijećeno o dozi ovisno povećanje gubitka plodova te povećana neonatalna smrtnost.

Preostala mladunčad ženki liječenih nivolumabom preživjela je do planirana usmrćivanja, a tijekom tog razdoblja nisu primijećeni klinički znakovi povezani s liječenjem, promjene u normalnom razvoju, učinci na težinu organa niti makroskopske i mikroskopske patološke promjene. Rezultati za indekse rasta kao i teratogene, neurobihevijske, imunološke i kliničke patološke parametre tijekom 6-mjesečnog postnatalnog razdoblja bili su usporedivi s kontrolnom skupinom. Međutim, s obzirom na njihov mehanizam djelovanja, izloženost ploda nivolumabu te slično tome i relatlimabu može povećati rizik od razvoja imunološki uzrokovanih poremećaja ili promjene normalnog imunološkog odgovora, pa su tako u miševa kojima je inaktiviran (engl. *knockout*) PD-1 i PD-1/LAG-3 prijavljeni imunološki uzrokovani poremećaji. Nisu provedena ispitivanja učinka nivolumaba na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
saharoza
pentetatna kiselina (dietilentriaminpentaacetatna kiselina)
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Opdualag se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon pripreme infuzije

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni u sljedećim uvjetima od trenutka pripreme infuzije (navedeno vrijeme uključuje i razdoblje primjene infuzije):

Priprema infuzije	Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni	
	Čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićeno od svjetlosti	Čuvanje na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C) i sobnoj svjetlosti
Nerazrijeđena ili razrijeđena 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju	30 dana	24 sata (od ukupno 30 dana čuvanja)
Razrijeđena 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju	7 dana	24 sata (od ukupno 7 dana čuvanja)

S mikrobiološkog stajališta pripremljenu otopinu za infuziju, neovisno o upotrijebljenoj otopini za razrjeđivanje, potrebno je odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C osim ako se priprema odvijala u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima (vidjeti dio 6.6).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvorena bočica može se čuvati na kontroliranoj sobnoj temperaturi do 25 °C tijekom najviše 72 sata.

Uvjete čuvanja nakon pripreme infuzije vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje s jednom bočicom od 25 ml (staklo tipa I), s čepom (obloženim butilnom gumom) i aluminijskim prstenom sa žutom „flip-off” kapicom. Svaka je bočica napunjena s 21,3 ml otopine, što obuhvaća višak sadržaja od 1,3 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opdualag se isporučuje kao bočica s jednom dozom i ne sadrži konzervanse. Pripremu treba provoditi obučeno osoblje u skladu s pravilima dobre prakse, posebno u pogledu asepsa.

Opdualag se može upotrijebiti za intravensku primjenu:

- bez razrjeđivanja, nakon prijenosa u infuzijski spremnik uz pomoć odgovarajuće sterilne štrcaljke; ili
- nakon razrjeđivanja, prema sljedećim uputama:
 - konačna koncentracija infuzije trebala bi biti u rasponu od 3 mg/ml nivolumaba i 1 mg/ml relatlimaba do 12 mg/ml nivolumaba i 4 mg/ml relatlimaba
 - ukupni volumen infuzije ne smije biti veći od 160 ml. Za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg ukupni volumen infuzije ne smije biti veći od 4 ml po kilogramu bolesnikove težine.

Koncentrat lijeka Opdualag može se razrijediti:

- 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju; ili
- 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju

Priprema infuzije

- Provjerite sadrži li koncentrat lijeka Opdualag čestice i je li promijenio boju. Nemojte tresti bočicu. Opdualag je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži bilo kakve strane čestice.
- Izvucite potrebni volumen koncentrata lijeka Opdualag odgovarajućom sterilnom štrcaljkom i prenesite koncentrat u sterilni spremnik za intravensku primjenu (etilvinilacetat (EVA), polivinilklorid (PVC) ili poliolefin).
- Ako je potrebno, razrijedite Opdualag potrebnim volumenom 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za injekciju. Za lakšu pripremu, koncentrat može biti direktno prenesen u vrećicu prethodno napunjenu prikladnim volumenom 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju od ili 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za injekciju.
- Nježno promiješajte infuziju okrećući je u rukama. Nemojte je tresti.

Primjena

Infuzija lijeka Opdualag ne smije se primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom.

Infuziju lijeka Opdualag primijenite intravenski tijekom razdoblja od 30 minuta.

Upotrijebite infuzijski komplet te sterilan i nepirogen *in-line* ili *add-on* filter male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora od 0,2 µm do 1,2 µm).

Infuzija lijeka Opdualag kompatibilna je sa spremnicima od EVA-a, PVC-a i poliolefina, infuzijskim kompletima od PVC-a i *in-line* filterima koji imaju polietersulfonske (PES), najlonske i polivinilidenfluoridne (PVDF) membrane s veličinom pora od 0,2 µm do 1,2 µm.

Ne primjenjujte druge lijekove istodobno putem iste infuzijske linije.

Nakon primjene doze lijeka Opdualag isperite liniju 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju.

Zbrinjavanje

Neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za kasniju ponovnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1679/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja mora se pobrinuti da u svakoj zemlji članici u kojoj će Opdualag biti na tržištu svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati i primjenjivati lijek Opdualag imaju pristup kartici / dobiju karticu za bolesnika.

Kartica za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Liječenje lijekom Opdualag može povećati rizik od:
 - imunološki uzrokovanog pneumonitisa
 - imunološki uzrokovanog kolitisa
 - imunološki uzrokovanog hepatitisa
 - imunološki uzrokovanih endokrinopatija
 - imunološki uzrokovanog nefritisa i bubrežne disfunkcije
 - imunološki uzrokovanih kožnih nuspojava
 - imunološki uzrokovanog miokarditisa
 - drugih imunološki uzrokovanih nuspojava
- Znakove i simptome pojedinih sigurnosnih problema i naputak o tome kada potražiti pomoć zdravstvenog radnika
- Kontaktne podatke liječnika koji je propisao Opdualag

Nositelj odobrenja mora se o formatu i sadržaju gore navedenog edukacijskog materijala dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom prije stavljanja lijeka Opdualag u promet u svakoj pojedinoj državi članici.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat za otopinu za infuziju
nivolumab/relatlimab

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 12 mg nivolumaba i 4 mg relatlimaba.
Jedna bočica od 20 ml sadrži 240 mg nivolumaba i 80 mg relatlimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, saharoza, pentetatna kiselina, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1679/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Opdualag 240 mg/80 mg sterilni koncentrat
nivolumab/relatlimab

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 12 mg nivolumaba i 4 mg relatlimaba.
Jedna bočica od 20 ml sadrži 240 mg nivolumaba i 80 mg relatlimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, saharoza, pentetatna kiselina, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sterilni koncentrat
20 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1679/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat za otopinu za infuziju nivolumab/relatlimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Važno je da nosite karticu za bolesnika uvijek sa sobom.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Opdualag i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Opdualag
3. Kako primjenjivati Opdualag
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Opdualag
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Opdualag i za što se koristi

Opdualag je lijek protiv raka koji se koristi za liječenje uznapredovalog melanoma (jedne vrste raka kože koji se može proširiti drugdje po tijelu) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih.

Opdualag sadrži dvije djelatne tvari: nivolumab i relatlimab. Obje djelatne tvari su monoklonska protutijela, proteini dizajnirani da prepoznaju i pričvrste se na specifične ciljane tvari u tijelu. Nivolumab se veže za ciljani protein koji se naziva PD-1. Relatlimab se veže za ciljani protein koji se naziva LAG-3.

PD-1 i LAG-3 mogu zaustaviti aktivnost T-stanica (jedne vrste bijelih krvnih stanica koje čine dio imunološkog sustava, prirodnog obrambenog sustava tijela). Vežanjem na ta dva proteina, nivolumab i relatlimab blokiraju njihovu aktivnost i onemogućuju isključivanje Vaših T-stanica. Tako se pojačava aktivnost T-stanica protiv stanica melanoma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Opdualag

Ne smijete primiti Opdualag

- ako ste alergični na nivolumab, relatlimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Opdualag jer on može uzrokovati:

- plućne tegobe, poput otežanog disanja ili kašlja. To mogu biti znakovi upale pluća (pneumonitisa ili intersticijske bolesti pluća).
- proljev (vodenaste, rijetke ili meke stolice) ili upalu crijeva (kolitis), sa simptomima poput bolova u trbuhu te sluzi ili krvi u stolici.

- upalu jetre (hepatitis). Znakovi i simptomi hepatitisa mogu uključivati odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije, žutu boju očiju ili kože (žutica), bol u desnoj strani trbuha ili umor.
- upalu bubrega ili bubrežne tegobe. Znakovi i simptomi mogu uključivati odstupanja u nalazima testova bubrežne funkcije ili smanjenu količinu mokraće.
- tegobe sa žlijezdama koje proizvode hormone (uključujući hipofizu, štitnjaču i nadbubrežne žlijezde), koje mogu utjecati na rad tih žlijezda. Znakovi i simptomi koji pokazuju da te žlijezde ne rade pravilno mogu uključivati izrazit umor, promjenu tjelesne težine ili glavobolju te smetnje vida.
- šećernu bolest, uključujući ozbiljan i ponekad po život opasan problem zbog kiseline u krvi koja nastaje kao posljedica šećerne bolesti (dijabetička ketoacidoza). Simptomi mogu uključivati jači osjećaj gladi ili žeđi nego obično, potrebu za češćim mokrenjem, smanjenje tjelesne težine, osjećaj umora ili poteškoće s jasnim razmišljanjem, zadah slatkog ili voćnog mirisa, sladak ili metalan okus u ustima, promijenjen miris mokraće ili znoja, mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu i duboko ili ubrzano disanje.
- upalu kože, koja može uzrokovati tešku kožnu reakciju (poznatu pod nazivom toksična epidermalna nekroliza i Stevens-Johnsonov sindrom). Znakovi i simptomi teške kožne reakcije mogu uključivati osip, svrbež i ljuštenje kože (koje može biti smrtonosno).
- upalu srčanog mišića (miokarditis). Znakovi i simptomi mogu uključivati bol u prsnom košu, nepravilne i/ili ubrzane otkucaje srca, umor, oticanje gležnjeva ili nedostatak zraka.
- hemofagocitnu limfohistiocitozu. Rijetka bolest kod koje Vaš imunski sustav stvara previše histiocita i limfocita, stanica čija je inače normalna uloga sudjelovanje u borbi protiv infekcija. Simptomi mogu uključivati povećanu jetru i/ili slezenu, kožni osip, natečene limfne čvorove, probleme s disanjem, lako stvaranje modrica, poremećaje bubrega i probleme sa srcem.
- odbacivanje presađenog solidnog organa (unutarnjeg organa čvrste građe).
- reakcije presatka protiv primatelja nakon presađivanja matičnih stanica (slučaj kada stanice presađene od davatelja napadaju Vaše vlastite stanice). Ako ste primili takvo presađivanje, Vaš će liječnik razmisliti o tome treba li Vas liječiti lijekom Opdualag. Reakcije presatka protiv primatelja mogu biti teške i dovesti do smrti.
- reakcije na infuziju koje mogu uključivati nedostatak zraka, svrbež ili osip, omaglicu ili vrućicu.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od tih znakova ili simptoma ili ako se oni pogoršaju. Nemojte pokušavati sami liječiti simptome drugim lijekovima. Liječnik će Vam možda:

- dati druge lijekove kako bi spriječio komplikacije i ublažio simptome
- preskočiti Vašu sljedeću dozu lijeka Opdualag
- ili posve obustaviti liječenje lijekom Opdualag.

Imajte na umu da ti znakovi i simptomi ponekad mogu biti odgođeni pa se mogu razviti tjednima ili mjesecima nakon posljednje doze. Liječnik će prije liječenja provjeriti Vaše opće zdravstveno stanje. Osim toga, tijekom liječenja će se provoditi i krvne pretrage.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Opdualag:

- ako imate aktivnu autoimunu bolest (stanje kod kojega tijelo napada vlastite stanice)
- ako imate melanom oka
- ako Vam je rečeno da se rak proširio na mozak
- ako ste uzimali lijekove koji potiskuju imunološki sustav.

Djeca i adolescenti

Opdualag se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina.

Drugi lijekovi i Opdualag

Prije nego što primite Opdualag, obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo kakve lijekove koji potiskuju imunološki sustav, poput kortikosteroida, jer ti lijekovi mogu utjecati na učinak lijeka Opdualag. Međutim, nakon što započnete liječenje lijekom Opdualag, liječnik će Vam možda dati kortikosteroide kako bi ublažio nuspojave koje bi mogle nastupiti tijekom liječenja.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, ako ste nedavno uzeli ili planirate uzeti bilo koje druge lijekove. Nemojte uzimati nijedan drugi lijek tijekom liječenja ako o tome niste prethodno razgovarali sa svojim liječnikom.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte primati Opdualag tijekom trudnoće, osim ako Vam to izričito kaže Vaš liječnik. Učinci lijeka Opdualag u trudnica nisu poznati, ali moguće je da djelatne tvari, nivolumab i relatlimab, naškode nerođenom djetetu.

- Ako postoji mogućnost da zatrudnite, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok se liječite lijekom Opdualag i još najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Opdualag.
- Ako zatrudnite dok primete Opdualag, obavijestite o tome svog liječnika.

Nije poznato može li Opdualag prijeći u majčino mlijeko i utjecati na bebu koja se doji. Prije nego počnete dojit za vrijeme liječenja ili nakon liječenja lijekom Opdualag obratite se svom liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Opdualag ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, ali ipak budite oprezni dok izvodite te aktivnosti sve dok ne budete sigurni da Opdualag ne utječe štetno na Vas.

Kartica za bolesnika

Ključne informacije iz ove upute o lijeku pronaći ćete i u kartici za bolesnika koju Vam je dao Vaš liječnik. Važno je da tu karticu za bolesnika uvijek nosite sa sobom i da je pokažete svome partneru ili njegovateljima.

3. Kako primjenjivati Opdualag

Koliko lijeka Opdualag ćete primiti

Preporučena doza u obliku infuzije u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih je 480 mg nivolumaba i 160 mg relatlimaba svaka 4 tjedna. Ta je doza određena za adolescentne bolesnike teške najmanje 30 kg.

Ovisno o Vašoj dozi, odgovarajuća količina lijeka Opdualag možda će se prije primjene razrijediti 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju. Opdualag se također može koristiti nerazrijeđen.

Kako se primjenjuje Opdualag

Opdualag ćete primiti u bolnici ili klinici, pod nadzorom iskusnog liječnika.

Opdualag će se primjenjivati infuzijom (kapanjem) u venu svaka 4 tjedna. Davanje svake infuzije traje oko 30 minuta.

Liječnik će Vas nastaviti liječiti lijekom Opdualag sve dok od njega budete imali koristi ili do trenutka kada nuspojave postanu previše teške.

Ako ste propustili dozu lijeka Opdualag

Vrlo je važno da dolazite na sve dogovorene termine za primjenu lijeka Opdualag. Ako propustite termin, pitajte svog liječnika kada biste mogli dogovoriti termin za sljedeću dozu.

Ako prestanete primati Opdualag

Prekid liječenja mogao bi zaustaviti učinak ovog lijeka. Nemojte prekinuti liječenje lijekom Opdualag bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome te će Vam objasniti rizike i koristi liječenja.

Pripazite na važne simptome upale (opisane u dijelu 2 „Upozorenja i mjere opreza“). Opdualag djeluje na imunološki sustav i može uzrokovati upalu u nekim dijelovima tijela. Upala može ozbiljno naškoditi Vašem organizmu, a neka upalna stanja mogu biti opasna po život te zahtijevati liječenje ili prestanak primjene lijeka Opdualag.

Sljedeće nuspojave prijavljene su kada se primjenjivao Opdualag:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija mokraćnih puteva (dijelovi tijela koji skupljaju i izbacuju mokraću)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (koje prenose kisik) i bijelih krvnih stanica (limfocita, neutrofila, leukocita; koje su važne za borbu protiv infekcija)
- smanjena aktivnost štitnjače (koja može izazvati umor ili povećanje tjelesne težine)
- smanjen tek
- glavobolja
- otežano disanje, kašalj
- proljev (vodenaste, rijetke ili meke stolice), povraćanje, mučnina, bol u truhu, zatvor
- kožni osip, ponekad s mjehurićima, mrljaste promjene boje kože (vitiligo), svrbež
- bol u mišićima, kostima i zglobovima
- osjećaj umora ili slabosti, vrućica.

Promjene u rezultatima pretraga koje provodi Vaš liječnik mogu pokazati:

- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije (povećane količine jetrenih enzima alkalne fosfataze, aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze u krvi)
- odstupanja u nalazima testova bubrežne funkcije (povećane količine kreatinina u krvi)
- snižene vrijednosti natrija i magnezija i snižene ili povišene vrijednosti kalcija i kalija.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcije gornjih dišnih puteva
- smanjen broj krvnih pločica (stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi), povećan broj nekih bijelih krvnih stanica
- smanjeno lučenje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde (žlijezde smještene iznad bubrega), upala hipofize (hipofizitis), žlijezde koja se nalazi na bazi mozga, pojačana aktivnost štitnjače, upala štitnjače
- dijabetes, niske razine šećera u krvi, smanjenje tjelesne težine, visoke razine otpadnog proizvoda mokraćne kiseline u krvi, snižene razine proteina albumina u krvi, dehidracija
- zbunjenost
- upala živaca (koja uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama), omaglica, izmjene osjeta okusa
- upala oka (koja uzrokuje bol i crvenilo, probleme s vidom i zamagljen vid), problemi s vidom, suhe oči, prekomjerno suženje
- upala srčanog mišića
- upala vene koja može uzrokovati crvenilo, osjetljivost na dodir i oticanje
- upala pluća (pneumonitis) koju karakteriziraju kašalj i otežano disanje; nosna kongestija (začepljenje nosa)
- upala crijeva (kolitis), upala gušterače, upala želuca (gastritis), teškoće pri gutanju, vriedovi i afte u ustima, suha usta
- upala jetre (hepatitis)
- neuobičajen gubitak ili stanjivanje kose (alopecija), izolirano područje kože s izrastom koji postaje crven i svrbi (lihenoidna keratoza), osjetljivost na svjetlo, suha koža
- bolni zglobovi (artritis), grčenje mišića, mišićna slabost
- zatajenje bubrega (promjene u količini ili boji mokraćne, krv u mokraći, oticanje gležnjeva, gubitak apetita), visoke razine proteina u urinu

- edem (oticanje), simptomi slični gripici, zimica
- reakcije povezane s primjenom lijeka.

Promjene u rezultatima pretraga koje provodi Vaš liječnik mogu pokazati:

- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije (povišene razine bilirubina kao otpadne tvari u krvi, povećane razine jetrenog enzima gama-glutamil transferaze u krvi)
- povišene vrijednosti natrija i magnezija
- povišenu razinu troponina (protein koji se ispušta u krv kad je oštećeno srce)
- povišenu razinu enzima koji razgrađuje glukozu (šećer) (laktat dehidrogenaza), enzima koji razgrađuje masnoće (lipaza), enzima koji razgrađuje škrob (amilaza)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- upala i infekcija folikula kose
- poremećaj u kojem se crvene krvne stanice uništavaju brže nego što se mogu proizvoditi (hemolitička anemija)
- nedovoljna aktivnost hipofize, žlijezde koja se nalazi na bazi mozga, nedovoljna aktivnost žlijezda koje proizvode spolne hormone
- upala mozga koja može obuhvaćati zbunjenost, vrućicu, probleme s pamćenjem ili napadaje (encefalitis), privremena upala živaca koja uzrokuje bol, slabost i paralizu udova (Guillain-Barréov sindrom), upala optičkog živca koja može dovesti do potpunog ili djelomičnog gubitka vida
- upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu, membranu u uhu te ovojnice mozga i kralježnične moždine (bolest Vogt-Koyanagi-Harada), crveno oko
- nakupljanje tekućine oko srca
- astma
- upala jednjaka (prolaza između grla i želuca)
- upala žučovoda
- kožni osip i mjehurići na nogama, rukama i donjem dijelu trbuha (pemfigoid), bolest kože sa zadebljanim crvenim mrljama na koži, često prekrivenim srebrnastim ljuskicama (psorijaza), koprivnjača (izdignut osip koji svrbi)
- upala mišića koja uzrokuje slabost, oticanje i bol, bolest u kojoj imunološki sustav napada žlijezde koje proizvode tekućine koje vlaže tijelo, poput suza ili sline (Sjögrenov sindrom), upala mišića koja uzrokuje bol ili ukočenost, upala zglobova (bolest bolnih zglobova); bolest u kojoj imunološki sustav napada vlastita tkiva uzrokujući raširenu upalu i oštećenje tkiva u pogođenim organima, primjerice u zglobovima, koži, mozgu, plućima, bubrezima i krvnim žilama (sistemski eritemski lupus)
- upala bubrega
- odsutnost sperme u sjemenjnoj tekućini.

Promjene u rezultatima pretraga koje provodi Vaš liječnik mogu pokazati:

- povišene razine c-reaktivnog proteina
- povišenu stopu sedimentacije crvenih krvnih stanica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Opdualag

Opdualag ćete dobiti u bolnici ili na klinici, a zdravstveni radnici bit će odgovorni za njegovo čuvanje.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvorena bočica može se čuvati na kontroliranoj sobnoj temperaturi do 25 °C tijekom najviše 72 sata.

Neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za kasniju ponovnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Opdualag sadrži

- Djelatne tvari su nivolumab i relatlimab.
Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 12 mg nivolumaba i 4 mg relatlimaba.
Jedna bočica od 20 ml koncentrata sadrži 240 mg nivolumaba i 80 mg relatlimaba.
- Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, saharoza, pentetatna kiselina, polisorbit 80 (E433), voda za injekcije.

Kako Opdualag izgleda i sadržaj pakiranja

Opdualag koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta tekućina koja može sadržavati zanemarivu količinu sitnih čestica.

Dostupan je u kutijama koje sadrže po jednu staklenu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Opdualag se isporučuje kao bočica s jednom dozom i ne sadrži konzervanse. Pripremu treba provoditi obučeno osoblje u skladu s pravilima dobre prakse, posebno u pogledu asepsa.

Opdualag se može upotrijebiti za intravensku primjenu:

- bez razrjeđivanja, nakon prijenosa u infuzijski spremnik uz pomoć odgovarajuće sterilne štrcaljke; ili

- nakon razrjeđivanja, prema sljedećim uputama:
 - konačna koncentracija infuzije treba biti u rasponu od 3 mg/ml nivolumaba i 1 mg/ml relatlimaba do 12 mg/ml nivolumaba i 4 mg/ml relatlimaba
 - Ukupni volumen infuzije ne smije biti veći od 160 ml. Za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg ukupni volumen infuzije ne smije biti veći od 4 ml po kilogramu bolesnikove težine.

Koncentrat lijeka Opdualag može se razrijediti:

- 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju; ili
- 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju

Priprema infuzije

- Provjerite sadrži li koncentrat lijeka Opdualag čestice i je li promijenio boju. Nemojte tresti bočicu. Opdualag je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži bilo kakve strane čestice.
- Izvucite potrebni volumen koncentrata lijeka Opdualag odgovarajućom sterilnom štrcaljkom i prenesite koncentrat u sterilni spremnik za intravensku primjenu (etilvinilacetat (EVA), polivinilklorid (PVC) ili poliolefin). Svaka je bočica napunjena s 21,3 ml otopine, što obuhvaća višak sadržaja od 1,3 ml.
- Ako je potrebno, razrijedite Opdualag potrebnim volumenom 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za injekciju. Za lakšu pripremu, koncentrat može biti direktno prenesen u vrećicu prethodno napunjenu prikladnim volumenom 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju od ili 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze za injekciju.
- Nježno promiješajte infuziju okrećući je u rukama. Nemojte je tresti.

Primjena

Infuzija lijeka Opdualag ne smije se primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom.

Infuziju lijeka Opdualag primijenite intravenski tijekom razdoblja od 30 minuta.

Upotrijebite infuzijski komplet te sterilan i nepirogen *in-line* ili *add-on* filtar male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora od 0,2 µm do 1,2 µm).

Infuzija lijeka Opdualag kompatibilna je sa spremnicima od EVA-a, PVC-a i poliolefina, infuzijskim kompletima od PVC-a i *in-line* filtrima koji imaju polietersulfonske (PES), najlonske i polivinilidenfluoridne (PVDF) membrane s veličinom pora od 0,2 µm do 1,2 µm.

Ne primjenjujte druge lijekove istodobno putem iste infuzijske linije.

Nakon primjene doze lijeka Opdualag isperite liniju 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju.

Uvjeti čuvanja i rok valjanosti

Neotvorena bočica

Opdualag se mora **čuvati u hladnjaku** (2 °C do 8 °C). Bočice se moraju čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Opdualag se ne smije zamrzavati.

Neotvorena bočica može se čuvati na kontroliranoj sobnoj temperaturi do 25 °C najviše 72 sata.

Opdualag se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon pripreme infuzije

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni u sljedećim uvjetima od trenutka pripreme infuzije (navedeno vrijeme uključuje i razdoblje primjene infuzije):

Priprema infuzije	Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni	
	Čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićeno od svjetlosti	Čuvanje na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C) i sobnoj svjetlosti
Nerazrijeđena ili razrijeđena 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju	30 dana	24 sata (od ukupno 30 dana čuvanja)
Razrijeđena 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju	7 dana	24 sata (od ukupno 7 dana čuvanja)

S mikrobiološkog stajališta pripremljenu otopinu za infuziju, neovisno o upotrijebljenoj otopini za razrjeđivanje, potrebno je odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se priprema odvijala u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Zbrinjavanje

Neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za kasniju ponovnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.