

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Opdualag 240 mg/80 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 12 mg nivolumabo ir 4 mg relatlimabo. Viename 20 ml flakone yra 240 mg nivolumabo ir 80 mg relatlimabo.

Nivolumabas ir relatlimabas yra žmogaus imunoglobulino G4 (IgG4) monokloniniai antikūnai, išgaunami iš kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelių rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas skystis, kuriame iš esmės nėra smulkių dalelių. Tirpalo pH yra maždaug 5,8, osmoliškumas – maždaug 310 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Opdualag skirtas suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų išplitusios (neoperuotinos arba metastazavusios) melanomos pirmaeiliam gydymui, kai nustatyta PD-L1 raiška naviko ląstelėse yra < 1 %.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Opdualag gydomiems pacientams reikia duoti paciento kortelę ir suteikti informaciją apie Opdualag sukeltą riziką (taip pat žr. pakuotės lapelį).

Ištyrimas dėl PD-L1

Pacientai gydymui Opdualag turi būti atrenkami remiantis validuotu tyrimu patvirtinta naviko PD-L1 raiška (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

Suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų rekomenduojama dozė yra 480 mg nivolumabo ir 160 mg relatlimabo kas 4 savaites, infuzuojant į veną per 30 minučių. Ši dozė nustatyta paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 30 kg (žr. 5.2 skyrių).

Opdualag vartojamas tol, kol išlieka kliniškai naudingas poveikis arba kol pacientas nustoja toleruoti šį gydymą. Dozės didinti arba mažinti nerekomenduojama. Gali reikėti atidėti dozės vartojimą arba gydymą nutraukti, atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą. Rekomendacijos, kaip visam laikui arba laikinai nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą, aprašytos 1 lentelėje. Išsamios su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų koregavimo rekomendacijos aprašytos 4.4 skyriuje.

1 lentelė. Rekomenduojamas Opdualag vartojimo keitimas

Su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Vartojimo keitimas
Su imunitetu susijęs pneumonitas	2 laipsnio pneumonitas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai, sumažės rentgenologiniai pokyčiai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais
	3 arba 4 laipsnio pneumonitas	Visam laikui nutraukti gydymą
Su imunitetu susijęs kolitas	2 arba 3 laipsnio viduriavimas arba kolitas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais (jei jų reikėjo)
	4 laipsnio viduriavimas arba kolitas	Visam laikui nutraukti gydymą
Su imunitetu susijęs hepatitas	Aspartato aminotransferazės (AST) arba alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 3 kartus ir iki 5 kartų viršijant viršutinę normos ribą (VNR) arba Bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas daugiau kaip 1,5 karto ir iki 3 kartų viršijant VNR	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol laboratorinių tyrimų rodmenys vėl taps tokie, kokie buvo iš pradžių, ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais (jei jų reikėjo)
	AST arba ALT aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 5 kartus viršijant VNR, nepriklausomai nuo pradinio lygio arba Bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas daugiau kaip 3 kartus viršijant VNR arba Vienalaikis AST arba ALT aktyvumo padidėjimas daugiau kaip 3 kartus viršijant VNR ir bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas daugiau kaip 2 kartus viršijant VNR	Visam laikui nutraukti gydymą
Su imunitetu susijęs nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas	2 arba 3 laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol kreatinino kiekis vėl taps toks, koks buvo iš pradžių, ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais
	4 laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas	Visam laikui nutraukti gydymą

Su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija	Sunkumas	Vartojimo keitimas
Su imunitetu susijusios endokrinopatijos	Simptominė 2 arba 3 laipsnio hipotirozė, hipertirozė, hipofizitas 2 laipsnio antinksčių nepakankamumas 3 laipsnio cukrinis diabetas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais (jeigu jų reikėjo dėl ūminio uždegimo simptomų). Pakeičiamojo gydymo hormonais ^a metu gydymą tęsti tol, kol nėra simptomų
	4 laipsnio hipotirozė 4 laipsnio hipertirozė 4 laipsnio hipofizitas 3 arba 4 laipsnio antinksčių nepakankamumas 4 laipsnio cukrinis diabetas	Visam laikui nutraukti gydymą
Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos	3 laipsnio išbėrimas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais
	Įtariamas Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas (SJS) ar toksinė epidermio nekrolizė (TEN)	Atidėti eilinę dozę ar dozes
	4 laipsnio išbėrimas Patvirtintas SJS/TEN	Visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių)
Su imunitetu susijęs miokarditas	2 laipsnio miokarditas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais ^b
	3 arba 4 laipsnio miokarditas	Visam laikui nutraukti gydymą
Kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos	3 laipsnio (pirmą kartą)	Atidėti eilinę dozę ar dozes
	4 laipsnio arba atsinaujinusios 3 laipsnio; nepaisant gydymo modifikavimo nepraeinančios 2 ar 3 laipsnio; negalėjimas sumažinti prednizono dozės iki 10 mg per parą (arba atitinkamos kito kortikosteroido dozės)	Visam laikui nutraukti gydymą

Pastaba. Toksinio poveikio laipsniai nurodomi pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendruosius terminologijos kriterijus (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versija 5.0 (NCI-CTCAE v5).

^a Pakeičiamojo gydymo hormonais rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje.

^b Gydymo Opdualag atnaujinimo saugumas pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė su imunitetu susijęs miokarditas, nėra žinomas.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Opdualag saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vartojimo pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, duomenų nepakanka, kad būtų galima daryti išvadas dėl jų gydymo.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, duomenų nepakanka, kad būtų galima daryti išvadas dėl jų gydymo.

Vartojimo metodas

Opdualag skirtas leisti tik į veną. Jį reikia infuzuoti į veną per 30 minučių.

Opdualag negalima suleisti tiesiai į veną ar boliusu.

Opdualag galima leisti neatskiestą arba praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu ar 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

PD-L1 rodmenų įvertinimas

Vertinant naviko PD-L1 rodmenį, svarbu taikyti tinkamai validuotą patikimą metodiką.

Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Vartojant nivolumabą kartu su relatlimabu gali pasireikšti su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų, kurias reikia atitinkamai gydyti, įskaitant gydymą kortikosteroidais ir gydymo keitimą (žr. 4.2 skyrių).

Tuo pačiu metu gali pasireikšti imuninių nepageidaujamų reakcijų, darančių poveikį daugiau kaip vienai organizmo sistemai.

Gydymo metu ir bent iki 5 mėnesių po paskutinės dozės vartojimo būtina nuolat tirti pacientų būklę, nes nepageidaujamų reakcijų gali atsirasti bet kada (gydant Opdualag arba vėliau po gydymo nutraukimo).

Įtarus su imunitetu susijusią nepageidaujamą reakciją, būtina atitinkamai ištirti pacientą, kad būtų nustatyta jos etiologija ar atmestos kitos priežastys. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą ir skirti kortikosteroidų. Jei nepageidaujamai reakcijai gydyti taikoma imunosupresija kortikosteroidais, po būklės pagerėjimo laipsniškas jų dozės mažinimas turi trukti mažiausiai 1 mėnesį. Greitas dozės sumažinimas gali sukelti nepageidaujamos reakcijos pasunkėjimą arba pasikartojimą. Jei nepageidaujama reakcija sunkėja arba nelengvėja nepaisant kortikosteroidų vartojimo, reikia pridėti imunosupresinį gydymą ne kortikosteroidais.

Tuo laikotarpiu, kai pacientas vartoja imunosupresiją sukeliančias kortikosteroidų dozes arba taikomas kitoks imunosupresinis gydymas, Opdualag vartojimo atnaujinti negalima. Pacientams, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas, galima taikyti profilaktiką antibiotikais, kad neatsirastų oportunistinių infekcijų.

Jeigu kuri nors sunki su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija atsinaujintų arba sukeltų pavojų gyvybei, reikia visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą.

Su imunitetu susijęs pneumonitas

Buvo su nivolumabo deriniu su relatlimabu susijusių sunkaus pneumonito ar intersticinės plaučių ligos atvejų, įskaitant mirtiną (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda pneumonito požymių ir simptomų, tokių kaip rentgenologinio tyrimo duomenų pokyčiai (pvz., židininis šlifuoatą stiklą primenantis pritemimas, infiltracijos dėmės), dusulys ir hipoksija. Būtina atmesti infekcines ir su liga susijusias tokių sutrikimų priežastis.

Jei pasireiškia 3 ar 4 laipsnio pneumonitas, reikia visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą ir pradėti gydymą kortikosteroido doze, atitinkančia nuo 2 iki 4 mg/kg metilprednizolono per parą.

Jei pasireiškia 2 laipsnio (simptominis) pneumonitas, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą ir pradėti gydymą kortikosteroido doze, atitinkančia 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Būklei pagerėjus, galima vėl skirti Opdualag, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę. Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 2 iki 4 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą.

Su imunitetu susijęs kolitas

Užfiksuota sunkaus viduriavimo ar kolito, pasireiškusių vartojant nivolumabo derinį su relatlimabu, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti dėl galimo viduriavimo ir kitų kolito simptomų, pvz., pilvo skausmo ir gleivių ir (arba) kraujo išmatose. Pacientams, sirgusiems kortikosteroidams atspariu su imunitetu susijusiu kolitu, užfiksuota citomegalo viruso (CMV) infekcijos pasireiškimo ar jos pakartotinio suaktyvėjimo atvejų. Reikia atmesti infekcines ir kitas viduriavimo priežastis, todėl būtina atlikti atitinkamus laboratorinius ir kitus papildomus tyrimus. Jeigu pasitvirtintų kortikosteroidams atsparaus su imunitetu susijusio kolito diagnozė, reikia įvertinti poreikį skirti kitą imunosupresantą kartu su kortikosteroidu arba vietoje kortikosteroido paskirti kitą gydymą.

Nustačius 4 laipsnio viduriavimą arba kolitą, reikia visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 3 laipsnio viduriavimą arba kolitą, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą. Būklei pagerėjus, galima vėl skirti Opdualag, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę. Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, Opdualag vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Nustačius 2 laipsnio viduriavimą arba kolitą, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą. Jeigu viduriavimas arba kolitas nepraeitų, reikia skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 0,5 iki 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Būklei pagerėjus, galima vėl skirti Opdualag, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą.

Su imunitetu susijęs hepatitas

Užfiksuota sunkaus hepatito, pasireiškusio vartojant nivolumabo derinį su relatlimabu, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti dėl galimų hepatito simptomų ir požymių, pvz., transaminazių aktyvumo ir bendrojo bilirubino kiekio padidėjimo. Būtina atmesti infekcines ir su liga susijusias tokių sutrikimų priežastis.

Jeigu AST arba ALT aktyvumas padidėjo daugiau kaip 5 kartus virš VNR, nepriklausomai nuo pradinio lygio; jei bendrojo bilirubino kiekis padidėjo daugiau kaip 3 kartus virš VNR; arba vienu metu AST arba ALT aktyvumas padidėjo daugiau kaip 3 kartus virš VNR ir bendrojo bilirubino kiekis padidėjo daugiau kaip 2 kartus virš VNR, reikia visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Jeigu AST/ALT aktyvumas padidėjo daugiau kaip 3 kartus ir iki 5 kartų virš VNR arba bendrojo bilirubino kiekis padidėjo daugiau kaip 1,5 karto ir iki 3 kartų virš VNR, reikia laikinai nutraukti

Opdualag vartojimą. Jeigu šie laboratoriniai rodmenys išliktų padidėję, reikia skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 0,5 iki 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Būklei pagerėjus, galima vėl skirti Opdualag, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą.

Su imunitetu susijęs nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas

Buvo pastebėta sunkaus nefrito ir inkstų funkcijos sutrikimo, pasireiškusių gydant nivolumabo deriniu su relatlimabu, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti dėl galimų nefrito ar inkstų funkcijos sutrikimo simptomų bei požymių. Daugumai pacientų būna besimptomis kreatinino koncentracijos serume padidėjimas. Būtina atmesti su liga susijusias tokių sutrikimų priežastis.

Nustačius 4 laipsnio kreatinino koncentracijos serume padidėjimą, reikia visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 2 arba 3 laipsnio kreatinino koncentracijos serume padidėjimą, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 0,5 iki 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Būklei pagerėjus, galima vėl skirti Opdualag, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę. Jei paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą.

Su imunitetu susijusios endokrinopatijos

Buvo pastebėta sunkių endokrinopatijų, t. y. hipotirozės, hipertirozės, antinksčių nepakankamumo (įskaitant antrinį antinksčių žievės nepakankamumą), hipofizito (įskaitant hipopituitarizmą) ir cukrinio diabeto atvejų gydant nivolumabo ir relatlimabo deriniu. Diabetinės ketoacidozės atvejų pastebėta nivolumabo monoterapijos metu ir tikėtina, kad jų gali pasireikšti gydant nivolumabo deriniu su relatlimabu (žr. 4.8 skyrių).

Būtina stebėti pacientus dėl galimų endokrinopatijų klinikinių požymių ir simptomų, hiperglikemijos bei skydliaukės funkcijos pokyčių (pradedant gydyti, periodiškai gydymo metu ir, atsižvelgiant į klinikinius duomenis, pagal poreikį). Gali pasireikšti nuovargis, galvos skausmas, psichikos sutrikimų, pilvo skausmas, neįprastas tuštinimasis ir hipotenzija arba nespecifinių simptomų, kurie gali būti panašūs į atsiradusius dėl kitos priežasties, pvz., metastazių galvos smegenyse arba pačios ligos. Jeigu nenustatyta papildoma priežastis, endokrinopatijų požymius ir simptomus reikia laikyti susijusiais su imunitetu.

Skydliaukės funkcijos sutrikimas

Jeigu pasireikštų simptominė hipotirozė, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą skydliaukės hormonu. Jeigu pasireikštų simptominė hipertirozė, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą ir, jei reikia, skirti skydliaukę slopinantį gydymą. Įtarus ūminį skydliaukės uždegimą, taip pat reikia svarstyti tikslingumą skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą. Būklei pagerėjus, galima vėl skirti Opdualag, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Būtina toliau tirti skydliaukės funkciją, kad būtų vartojama tinkama pakeičiamąjo gydymo hormono dozė. Jei pasireiškia gyvybei pavojinga (4 laipsnio) hipertirozė arba hipotirozė, Opdualag vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Antinksčių nepakankamumas

Jei pasireiškia sunkus (3 laipsnio) ar gyvybei pavojingas (4 laipsnio) antinksčių nepakankamumas, Opdualag vartojimą reikia nutraukti visam laikui. Jeigu pasireikštų simptominis 2 laipsnio antinksčių nepakankamumas, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą fiziologine kortikosteroido doze. Būtina tęsti antinksčių funkcijos ir hormonų koncentracijos stebėjimą, kad būtų vartojama tinkama pakeičiamajam gydymui skirta kortikosteroido dozė.

Hipofizitas

Jei pasireiškia gyvybei pavojingas (4 laipsnio) hipofizitas, Opdualag vartojimą reikia nutraukti visam laikui. Jeigu pasireikštų simptomais 2 arba 3 laipsnio hipofizitas, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį hormoninį gydymą. Įtarus ūminį hipofizės uždegimą, taip pat reikia svarstyti tikslingumą skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą. Būklei pagerėjus, galima vėl skirti Opdualag, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Būtina toliau tirti hipofizės funkciją ir hormonų koncentraciją, kad būtų vartojama tinkama pakeičiamajam gydymui skirtu hormono dozė.

Cukrinis diabetas

Jeigu pasireikštų simptomais diabetas, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą insulinu. Būtina tęsti gliukozės koncentracijos kraujyje stebėjimą, kad būtų vartojama tinkama insulino dozė. Jei pasireiškia gyvybei pavojingas diabetas, Opdualag vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos

Užfiksuota sunkaus išbėrimo, pasireiškusio vartojant nivolumabo derinį su relatlimabu, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pasireikštų 3 laipsnio išbėrimas reikia laikinai, o jeigu 4 laipsnio – visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą. Sunkų išbėrimą reikia gydyti didele kortikosteroido doze (atitinkančia nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą).

Nivolumabo monoterapijos metu buvo retų SJS ir TEN atvejų, kai kurie iš jų buvo mirtini, ir tikėtina, kad tokių atvejų gali pasireikšti gydant nivolumabo deriniu su relatlimabu. Jei įtariami SJS arba TEN simptomai ar požymiai, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą ir pacientą nusiųsti į specializuotą įstaigą ištyrimui bei gydymui. Jei Opdualag vartojančiam pacientui patvirtinamas SJS ar TEN, gydymą rekomenduojama nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Reikia laikytis atsargumo, kai svarstomas Opdualag vartojimas pacientams, kuriems vartojant kurio nors kito imunitetą stimuliuojančio vaistinio preparato nuo vėžio buvo pasireiškusi sunki arba gyvybei pavojinga odos nepageidaujama reakcija.

Su imunitetu susijęs miokarditas

Užfiksuota sunkaus su imunitetu susijusio miokardito, pasireiškusio vartojant nivolumabo derinį su relatlimabu, atvejų. Miokardito diagnozei nustatyti reikalingas didelis įtarimo indeksas. Pacientai, kuriems yra širdies ar širdies ir plaučių sutrikimų simptomų, turi būti ištirti dėl galimo miokardito. Jei įtariamas miokarditas, nedelsiant turi būti skiriama didelė dozė steroidų (nuo 1 iki 2 mg/kg prednizono per parą arba nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą) ir skiriama skubi kardiologo konsultacija atliekant diagnostinį ištyrimą pagal dabartines klinikines gaires. Nustačius miokardito diagnozę, reikia laikinai arba visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą, kaip aprašyta toliau.

Jei pasireiškia 3 ar 4 laipsnio miokarditas, reikia visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą ir pradėti gydymą kortikosteroido doze, atitinkančia nuo 2 iki 4 mg/kg metilprednizolono per parą (žr. 4.2 skyrių).

Jei pasireiškia 2 laipsnio miokarditas, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą ir pradėti gydymą kortikosteroido doze, atitinkančia nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą. Būklei pagerėjus, galima apsvarstyti galimybę vėl skirti Opdualag, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę. Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 2 iki 4 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Pacientams, gydytiems nivolumabo deriniu su relatlimabu, retai pasireiškė šios kliniškai reikšmingos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos: uveitas, pankreatitas, *Guillain-Barré* sindromas, miozitas / rabdomiolizė, encefalitas, hemolizinė anemija, Vogt-Koyanagi-Harada sindromas (VKH).

Taikant nivolumabo monoterapiją arba nivolumabo derinį su kitais registruotais vaistiniais preparatais, retai užfiksuotos toliau išvardytos kliniškai reikšmingos su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos: demielinizacija, autoimuninė neuropatija (įskaitant veidinio ir akies atitraukiamojo nervo paralizą), generalizuota miastenija, miastenijos sindromas, aseptinis meningitas, gastritas, sarkoidozė, duodenitas, hipoparatirozė ir neinfekcinis cistitas.

Įtarus su imunitetu susijusią nepageidaujamą reakciją, būtina atitinkamai ištirti pacientą, kad būtų nustatyta jos etiologija ar atmetos kitos priežastys. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, reikia laikinai nutraukti Opdualag vartojimą ir skirti kortikosteroidų. Būklei pagerėjus, galima vėl skirti Opdualag, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę. Jeigu kuri nors sunki su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija atsinaujintų arba sukeltų pavojų gyvybei, reikia visam laikui nutraukti Opdualag vartojimą.

Kiti svarbūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, įskaitant šiai vaistinių preparatų klasei būdingą poveikį

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie persodinto solidinio organo atmetimo atvejus pacientams, kurie buvo gydomi PD-1 inhibitoriais. Gydytas nivolumabo deriniu su relatlimumu gali padidinti persodinto solidinio organo atmetimo riziką recipientams, kuriems persodintas solidinis organas. Šiems pacientams turi būti apsvarstyta gydymo nivolumabo deriniu su relatlimumu nauda, palyginti su galima organo atmetimo rizika.

Hemofagocitinė limfocitozė (HLH) pasireiškė gydant nivolumabo monoterapiją, gydant nivolumabo deriniu su relatlimumu ir nivolumabo deriniu su kitais vaistiniais preparatais, o gydant nivolumabo deriniu su relatlimumu pranešta apie vieną mirtiną atvejį. Nivolumabo derinį su relatlimumu reikia skirti atsargiai. Jeigu patvirtinama HLH, reikia nutraukti gydymą nivolumabo deriniu su relatlimumu ir pradėti gydymą nuo HLH.

Buvo pranešta apie pacientams, gydytiems nivolumabu prieš ir po alogeninės hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos (HKLT), greitai pasireiškusių ir sunkių transplantato prieš šeiminingą ligą (TPŠL), kai kuriems pasibaigusią mirtimi. Gydytas nivolumabo deriniu su relatlimumu gali padidinti sunkios TPŠL atsiradimo riziką ir baigtis mirtimi pacientams, kuriems prieš tai buvo atlikta alogeninė HKLT, ypač tiems, kurie yra sirgę TPŠL. Šiems pacientams turi būti apsvarstyta gydymo nivolumabo deriniu su relatlimumu nauda, palyginti su galima rizika.

Su infuzija susijusios reakcijos

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie sunkias su infuzija susijusias reakcijas vartojant nivolumabo ir relatlimumo derinį (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus sunkiai ar gyvybei pavojingai su infuzija susijusiai reakcijai, reikia nutraukti Opdualag infuziją ir atitinkamai gydyti. Pasireiškus lengvai arba vidutinio sunkumo su infuzija susijusiai reakcijai, galima toliau gydyti Opdualag atidžiai stebint paciento būklę ir skiriant profilaktinį gydymą remiantis vietinėmis su infuzija susijusių reakcijų profilaktinio gydymo gairėmis.

Pacientai, neįtraukti į pagrindinį išplitusios melanomos klinikinį tyrimą

Pacientai, sergantys aktyvia autoimunine liga, turintys sveikatos sutrikimų, dėl kurių reikalingas sisteminis gydymas vidutinėmis ar didelėmis kortikosteroidų dozėmis arba imunosupresiniais vaistiniais preparatais, sergantys akies kraujagyslinio dangalo melanoma, turintys aktyvių arba negydytų metastazių galvos smegenyse arba jų minkštajame dangale, taip pat pacientai, kuriems anksčiau buvo miokarditas, padidėjęs troponino kiekis, > 2 kartus viršijęs VNR, arba funkcinės būklės vertinimo pagal ECOG balas ≥ 2 , nebuvo įtraukti į nivolumabo derinio su relatlimumu pagrindinį klinikinį tyrimą. Nesant duomenų nivolumabo derinys su relatlimumu šioms populiacijoms skiriamas tik kruopščiai įvertinus potencialų individualų naudos ir rizikos santykį.

Paciento kortelė

Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi aptarti su pacientu gydymo Opdualag riziką. Pacientui bus įteikta paciento kortelė ir nurodyta ją visada turėti su savimi.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tiek nivolumabas, tiek relatlimabas yra žmogaus monokloniniai antikūnai, todėl jų sąveikos tyrimų neatlikta. Monokloninių antikūnų citochromo P450 (CYP) fermentai ar kiti veikliąsias medžiagas metabolizuojantys fermentai nemetabolizuoja, todėl kartu vartojant šiuos fermentus slopinančių ar sužadinančių vaistinių preparatų, poveikis relatlimabo arba nivolumabo farmakokinetikai nėra tikėtinas.

Nesitikima, kad nivolumabas ir relatlimabas turės įtakos kitų veikliųjų medžiagų, kurias metabolizuoja CYP fermentai, farmakokinetikai, nes nivolumabas ir relatlimabas reikšmingai nemoduliuoja citokinų ir todėl nedaro poveikio citochromo P450 fermento raiškiai.

Sisteminis imuniteto slopinimas

Sisteminio poveikio kortikosteroidų ir kitų imunosupresantų negalima vartoti prieš pradėdant gydyti nivolumabo deriniu su relatlimabu, kadangi jie gali trikdyti pastarojo derinio farmakodinaminį veikimą. Vis dėlto sisteminio poveikio kortikosteroidų ir kitų imunosupresantų galima skirti nivolumabo deriniu su relatlimabu gydomiems pacientams su imunitetu susijusioms nepageidaujamoms reakcijoms šalinti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Opdualag nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių, nebent klinikinė nauda yra didesnė už galimą riziką. Veiksmingą kontracepciją reikia taikyti bent 5 mėnesius po paskutinės Opdualag dozės.

Nėštumas

Duomenų apie nivolumabo derinio su relatlimabu vartojimą nėštumo metu nepakanka. Atsižvelgiant į nivolumabo derinio su relatlimabu veikimo mechanizmą ir tyrimų su gyvūnais duomenis, šis derinys, jei jis skiriamas nėščiai moteriai, gali pakenkti vaisiui. Su gyvūnais atlikti nivolumabo tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Žinoma, kad žmogaus IgG4 prasiskverbia pro placentos barjerą, o nivolumabas ir relatlimabas yra IgG4; dėl to nivolumabas ir relatlimabas gali patekti iš moters organizmo į besivystančio vaisiaus organizmą. Opdualag nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo, nebent klinikinė nauda yra didesnė už galimą riziką.

Žindymas

Nežinoma, ar nivolumabo ir (arba) relatlimabo išsiskiria į motinos pieną. Yra žinoma, kad žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną pirmosiomis dienomis po gimdymo, o netrukus po to jų koncentracija sumažėja; todėl šiuo trumpu laikotarpiu pavojaus žindomam naujagimiui paneigti negalima. Paskui Opdualag gali būti vartojamas žindymo metu, jei kliniškai reikalinga.

Vaisingumas

Nivolumabo ir (arba) relatlimabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta. Vadinasi, nivolumabo ir (arba) relatlimabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nėra žinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Opdualag gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, pvz., nuovargio ir svaigulio (žr. 4.8 skyrių), pacientams reikia patarti, jog atsargiai vairuotų ar valdytų mechanizmus, kol įsitikins, kad jų Opdualag nepalankiai neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant nivolumabo derinį su relatlimabu gali pasireikšti su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų (žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ toliau). Šių nepageidaujamų reakcijų valdymo rekomendacijos aprašytos 4.4 skyriuje.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra nuovargis (41 %), raumenų ir kaulų skausmas (32 %), išbėrimas (29 %), artralgija (26 %), viduriavimas (26 %), niežėjimas (26 %), galvos skausmas (20 %), pykinimas (19 %), kosulys (16 %), sumažėjęs apetitas (16 %), hipotirozė (16 %), pilvo skausmas (14 %), vitiligas (13 %), karščiavimas (12 %), vidurių užkietėjimas (11 %), šlapimo takų infekcija (11 %), dusulys (10 %) ir vėmimas (10 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos yra antinksčių nepakankamumas (1,4 %), anemija (1,4 %), nugaros skausmas (1,1 %), kolitas (1,1 %), viduriavimas (1,1 %), miokarditas (1,1 %), pneumonija (1,1 %) ir šlapimo takų infekcija (1,1 %). Tarp pacientų, sergančių išplitusia (neoperuotina arba metastazavusia) melanoma, 3-5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 43 % nivolumabo deriniu su relatlimabu ir 35 % nivolumabu gydytų pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nivolumabo derinio su relatlimabu saugumas buvo įvertintas 355 pacientams, sergantiems išplitusia (neoperuotina arba metastazavusia) melanoma (tyrimas CA224047). 2 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos apibendrintais klinikinių tyrimų duomenimis pacientams, vartojusiems nivolumabo derinį su relatlimabu, kurių stebėjimo trukmės mediana buvo 19,94 mėnesio. Pirmiau ir 2 lentelėje pateikti dažniai pagrįsti nepageidaujamų reiškinių dėl visų priežasčių dažniais. Šios reakcijos sugrupuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai retas ($< 1/10000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos klinikinių tyrimų metu

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	šlapimo takų infekcija
Dažnas	viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Nedažnas	folikulitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	anemija ^a , limfopenija ^a , neutropenija ^a , leukopenija ^a
Dažnas	trombocitopenija ^a , eozinofilija
Nedažnas	hemolizinė anemija
Endokrininiai sutrikimai	
Labai dažnas	hipotirozė
Dažnas	antinksčių nepakankamumas, hipofizitas, hipertirozė, tiroiditas
Nedažnas	hipopituitarizmas, hipogonadizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	sumažėjęs apetitas
Dažnas	cukrinis diabetas, hipoglikemija ^a , kūno svorio sumažėjimas, hiperurikemija, hypoalbuminemija, dehidracija
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	sumišimo būseną
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	galvos skausmas
Dažnas	periferinė neuropatija, svaigulys, disgeuzija
Nedažnas	encefalitas, <i>Guillain-Barré</i> sindromas, regos nervo neuritas

Akių sutrikimai	
Dažnas	uveitas, regos sutrikimas, sausos akys, padidėjęs ašarojimas
Nedažnas	Vogt-Koyanagi-Harada liga, akių hiperemija
Širdies sutrikimai	
Dažnas	miokarditas
Nedažnas	skystis perikarde
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas	flebitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	dusulys, kosulys
Dažnas	pneumonitas ^b , nosies užgulimas
Nedažnas	astma
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas
Dažnas	kolitas, pankreatitas, gastritas, disfagija, stomatitas, burnos džiūvimas
Nedažnas	ezofagitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	hepatitas
Nedažnas	cholangitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	išbėrimas, vitiligas, niežėjimas
Dažnas	alopecija, lichenoidinė keratozė, jautrumo šviesai reakcija, sausa oda
Nedažnas	pemfigoidas, psoriazė, dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	raumenų ir kaulų skausmas, artralgija
Dažnas	artritas, raumenų spazmai, raumenų silpnumas
Nedažnas	miozitas, <i>Sjogren</i> sindromas, reumatinė polimialgija, reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	inkstų nepakankamumas, proteinurija
Nedažnas	nefritas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažnas	azoospermija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	nuovargis, karščiavimas
Dažnas	edema, į gripą panaši liga, šaltkrėtis
Tyrimai	
Labai dažnas	padidėjęs AST aktyvumas ^a , padidėjęs ALT aktyvumas ^a , hiponatremija ^a , padidėjusi kreatinino koncentracija ^a , padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas ^a , hiperkalemija ^a , hipokalcemija ^a , hipomagnezemija ^a , hiperkalcemija ^a , hipokalemija ^a
Dažnas	padidėjusi bilirubino koncentracija ^a , hipernatremija ^a , hipermagnezemija ^a , padidėjusi troponino koncentracija, padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas, padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs amilazės aktyvumas
Nedažnas	padidėjęs C reaktyviojo baltymo kiekis, padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažnas	su infuzija susijusi reakcija

^a Laboratorinių rodmenų sutrikimų dažnis atitinka dalį pacientų, kurių laboratorinių tyrimų rodmenys pablogėjo, palyginti su pradiniais rodmenimis.

^b Klinikinių tyrimų metu buvo mirtinas atvejis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su imunitetu susijęs pneumonitas

Pneumonitas, įskaitant intersticinę plaučių ligą ir plaučių infiltraciją, pasireiškė 5,1 % pacientų, gydytų nivolumabo deriniu su relatlimabu. 3 ar 4 laipsnio reiškinių dažnis buvo 0,8 %. Mirtimi pasibaigę reiškiniai pasireiškė 0,28 % pacientų. Laikotarpio iki pasireiškimo trukmės mediana buvo 28 savaitės (diapazonas – nuo 3,6 iki 94,4). Šie sutrikimai praėjo 83,3 % pacientų, laikotarpio iki jų išnykimo trukmės mediana buvo 12,0 savaičių (diapazonas – nuo 2,1 iki 29,7⁺). Dėl su imunitetu susijusio pneumonito 1,7 % pacientų teko visam laikui nutraukti nivolumabo derinio su relatlimabu vartojimą, o 55,6 % pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs pneumonitas, prirėikė didelių kortikosteroidų dozių (prednizono ≥ 40 mg per parą arba atitinkamai kito kortikosteroido).

Su imunitetu susijęs kolitas

Viduriavimas, kolitas arba dažnas tuštinimasis pasireiškė 15,8 % pacientų, gydytų nivolumabo deriniu su relatlimabu. 3 arba 4 laipsnio reiškinių dažnis buvo 2,0 %. Laikotarpio iki pasireiškimo trukmės mediana buvo 14 savaičių (diapazonas – nuo 0,1 iki 95,6). Šie sutrikimai praėjo 92,7 % pacientų, laikotarpio iki jų išnykimo trukmės mediana buvo 3,9 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 136,9⁺). Dėl su imunitetu susijusio kolito 2,0 % pacientų teko visam laikui nutraukti nivolumabo derinio su relatlimabu vartojimą, o 33,9 % pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs kolitas, prirėikė didelių kortikosteroidų dozių (prednizono ≥ 40 mg per parą arba atitinkamai kito kortikosteroido).

Su imunitetu susijęs hepatitas

Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų pokyčių pasireiškė 13,2 % pacientų, gydytų nivolumabo deriniu su relatlimabu. 3 arba 4 laipsnio reiškinių dažnis buvo 3,9 %. Laikotarpio iki jų pasireiškimo trukmės mediana buvo 11 savaičių (diapazonas – 2,0-144,9). Šie sutrikimai praėjo 78,7 % pacientų, laikotarpio iki jų išnykimo trukmės mediana buvo 6,1 savaitės (diapazonas – nuo 1,0 iki 88,1⁺). Dėl su imunitetu susijusio hepatito 2,0 % pacientų teko visam laikui nutraukti nivolumabo derinio su relatlimabu vartojimą, o 38,3 % pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs hepatitas, prirėikė didelių kortikosteroidų dozių.

Su imunitetu susijęs nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas

Nefritas arba inkstų funkcijos sutrikimas pasireiškė 4,5 % pacientų, gydytų nivolumabo deriniu su relatlimabu. 3 arba 4 laipsnio reiškinių dažnis buvo 1,4 %. Laikotarpio iki pasireiškimo trukmės mediana buvo 21 savaitė (diapazonas – nuo 1,9 iki 127,9). Šie sutrikimai praėjo 81,3 % pacientų, laikotarpio iki jų išnykimo trukmės mediana buvo 8,1 savaitės (diapazonas – nuo 0,9 iki 91,6⁺). Dėl su imunitetu susijusio nefrito ir inkstų funkcijos sutrikimo 1,1 % pacientų teko visam laikui nutraukti nivolumabo derinio su relatlimabu vartojimą, o 25,0 % pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas, prirėikė didelių kortikosteroidų dozių (prednizono ≥ 40 mg per parą arba atitinkamai kito kortikosteroido).

Su imunitetu susijusios endokrinopatijos

Endokrinopatijų pasireiškė 26 % pacientų, gydytų nivolumabo deriniu su relatlimabu. Skydliaukės sutrikimų, įskaitant hipotirozę ar hipertirozę, pasireiškė 20,8 % pacientų. 3 arba 4 laipsnio skydliaukės sutrikimų nepasitaikė. Antinksčių nepakankamumas (įskaitant ūminį antinksčių žievės nepakankamumą) pasireiškė 4,8 % pacientų. 3 arba 4 laipsnio antinksčių nepakankamumas pasireiškė 1,4 % pacientų. 3 arba 4 laipsnio hipopituitarizmo atvejų nepasitaikė. 1,1 % pacientų pasireiškė hipofizitas. 3 arba 4 laipsnio hipofizito dažnis buvo 0,3 %. 0,3 % pacientų pasireiškė cukrinis diabetas (įskaitant 1 tipo cukrinį diabetą). 3 arba 4 laipsnio cukrinio diabeto dažnis buvo 0,3 %. Laikotarpio iki šių endokrinopatijų pasireiškimo trukmės mediana buvo 13 savaičių (diapazonas – nuo 1,0 iki 73,0). Jos praėjo 27,7 % pacientų. Laikotarpis iki išnykimo buvo nuo 0,4 iki 176,0⁺ savaičių. Dėl su imunitetu susijusių endokrinopatijų 1,1 % pacientų teko visam laikui nutraukti nivolumabo derinio su relatlimabu vartojimą, o 7,4 % pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijusios endokrinopatijos, prirėikė didelių kortikosteroidų dozių (prednizono ≥ 40 mg per parą arba atitinkamai kito kortikosteroido).

Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos

Išbėrimas, įskaitant niežėjimą ir vitiligą, pasireiškė 45,1 % pacientų, gydytų nivolumabo deriniu su relatlimabu. 3 arba 4 laipsnio reiškinių dažnis buvo 1,4 %. Laikotarpio iki jų pasireiškimo trukmės mediana buvo 8 savaitės (diapazonas – 0,1-116,4). Jie praėjo 47,5 % pacientų. Laikotarpis iki išnykimo buvo nuo 0,1 iki 166,9⁺ savaitės. Dėl su imunitetu susijusių odos nepageidaujamų reakcijų 0,3 % pacientų teko visam laikui nutraukti nivolumabo derinio su relatlimabu vartojimą, o 3,8 % pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos, prirėikė didelių kortikosteroidų dozių (prednizono ≥ 40 mg per parą arba atitinkamai kito kortikosteroido).

Su imunitetu susijęs miokarditas

Miokarditas pasireiškė 1,4 % pacientų, gydytų nivolumabo deriniu su relatlimabu. 3 arba 4 laipsnio reiškinių dažnis buvo 0,6 %. Laikotarpio iki pasireiškimo trukmės mediana buvo 4,14 savaitės (diapazonas – nuo 2,1 iki 6,3). Šis sutrikimas praėjo 100 % pacientų, laikotarpio iki išnykimo trukmės mediana buvo 3 savaitės (nuo 1,9 iki 14,0). Dėl miokardito 1,4 % pacientų teko visam laikui nutraukti nivolumabo derinio su relatlimabu vartojimą, o 100 % pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs miokarditas, prirėikė didelių kortikosteroidų dozių (prednizono ≥ 40 mg per parą arba atitinkamai kito kortikosteroido).

Su infuzija susijusios reakcijos

Padidėjusio jautrumo / su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 6,8 % pacientų, gydytų nivolumabo deriniu su relatlimabu. Visi atvejai buvo 1 arba 2 laipsnio.

Pakitę laboratorinių tyrimų rodmenys

Dalis pacientų, kuriems taikytas gydymas nivolumabo deriniu su relatlimabu ir kuriems pasireiškė laboratorinių tyrimų rodmenų pokytis nuo pradinio rodmens iki 3 arba 4 laipsnio, buvo tokia: anemija – 3,6 %, limfopenija – 5,2 %, neutropenija – 0,3 %, šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas – 0,6 %, AST aktyvumo padidėjimas – 2,9 %, ALT aktyvumo padidėjimas – 3,5 %, bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas – 0,3 %, kreatinino koncentracijos padidėjimas – 0,9 %, hiponatremija – 1,5 %, hiperkalemija – 1,8 %, hipokalemija – 0,3 %, hiperkalcemija – 0,9 %, hipokalcemija – 0,6 %, hipermagnezemija – 0,9 % ir hipomagnezemija – 0,6 %.

Imunogeniškumas

Tyrimo CA224047 metu tarp visų pacientų, kuriems buvo įmanoma įvertinti antikūnų prieš vaistinį preparatą buvimą, Opdualag grupėje gydymo metu susidariusių antikūnų prieš relatlimabą ir neutralizuojančių antikūnų prieš relatlimabą nustatyta atitinkamai 5,6 % (17 iš 301) ir 0,3 % (1 iš 301) pacientų. Gydymo metu susidariusių antikūnų prieš nivolumabą ir neutralizuojančių antikūnų prieš nivolumabą dažnis Opdualag grupėje buvo atitinkamai 4,0 % (12 iš 299) ir 0,3 % (1 iš 299), t. y. panašus kaip ir nivolumabo grupėje – atitinkamai 6,7 % (19 iš 283) ir 0,4 % (1 iš 283). Duomenų, kad susidarius antikūnų prieš nivolumabą ar prieš relatlimabą būtų pakitę farmakokinetika, veiksmingumas ar saugumo savybės, nenustatyta.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Apskritai saugumo senyviems (≥ 65 metų) ir jaunesniems pacientams skirtumų nenustatyta (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Perdozavus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, bei nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XY03.

Veikimo mechanizmas

Opdualag yra fiksuotos dozės derinys (FDD), kurį sudaro nivolumabas – programuojamo žuvimo-1 (angl. *programmed death*) inhibitorius (anti-PD-1) ir relatlimabas – limfocitus aktyvuojančio geno-3 inhibitorius (anti-LAG-3).

PD-1 ligandams, PD-L1 ir PD-L2 jungiantis prie PD-1 receptoriaus ant T ląstelių, slopinama T ląstelių proliferacija ir citokinų gamyba. Kai kuriuose navikuose padidėja PD-1 ligandų koncentracija, o signalo perdavimas šiuo keliu gali prisidėti prie navikų imuninio stebėjimo, kurį atlieka aktyvios T ląstelės, slopinimo. Nivolumabas yra žmogaus IgG4 monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie PD-1 receptoriaus, blokuoja sąveiką su jo ligandais PD-L1 ir PD-L2 bei mažina PD-1 keliu medijuojamą imuninio atsako, įskaitant priešnavikinį imuninį atsaką, slopinimą. Tyrimų su singeniniais pelių navikų modeliais metu PD-1 aktyvumo blokada sukėlė naviko augimo sulėtėjimą.

Relatlimabas yra žmogaus IgG4 monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie LAG-3 receptoriaus, blokuoja jo sąveiką su ligandais, įskaitant MHC II, ir mažina LAG-3 keliu medijuojamą imuninio atsako slopinimą. Antagonizmas šiam keliui skatina T ląstelių proliferaciją ir citokinų išsiskyrimą.

Nivolumabo (anti-PD-1) ir relatlimabo (anti-LAG-3) derinys T ląsteles suaktyvina labiau, nei tai galėtų padaryti kuris nors vienas iš šių antikūnų. Tyrimų su singeniniais graužikų navikų modeliais metu LAG-3 blokada sustiprina priešnavikinį PD-1 blokavimo aktyvumą, slopindama navikų augimą ir skatindama navikų nykimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atsitiktinių imčių 2/3 fazės nivolumabo derinio su relatlimabu lyginimo su nivolumabo poveikiu tyrimas gydant pacientus, sergančius anksčiau negydyta metastazavusia arba neoperuotina melanoma (CA224047)

Nivolumabo derinio su relatlimabu saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems anksčiau negydyta metastazavusia arba neoperuotina melanoma, buvo tirtas 2/3 fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto tyrimo CA224047 metu. Tyrime dalyvavo 0 arba 1 balo pagal ECOG funkcinės būklės pacientai, sirgę histologiškai patvirtinta III stadijos (neoperuotina) arba IV stadijos melanoma pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*) 8 leidimo kriterijus. Pacientai galėjo būti gavę ankstesnį adjuvantinį arba neoadjuvantinį melanomos gydymą (anti-PD-1, anti-CTLA-4 arba BRAF-MEK terapija buvo leidžiama, jei nuo paskutinės šio gydymo dozės vartojimo iki ligos atsinaujinimo dienos buvo praėję ne mažiau kaip 6 mėnesiai; gydymas interferonu buvo leidžiamas, jei paskutinė jo dozė buvo suleista likus ne mažiau kaip 6 savaitėms iki randomizacijos). Pacientai, sergantys aktyvia autoimunine liga, kuriems anksčiau buvo miokarditas, padidėjęs troponino kiekis, > 2 kartus viršijęs VNR, arba funkcinės būklės vertinimo pagal ECOG balas ≥ 2 , sergantys ligomis, dėl kurių reikalingas sisteminis gydymas vidutinėmis ar didelėmis kortikosteroidų dozėmis arba imunosupresiniais vaistiniais preparatais, sergantys akies kraujagyslinio dangalo melanoma ir turintys aktyvių metastazių galvos smegenyse arba jų minkštajame dangale, į šį tyrimą nebuvo įtraukiami (žr. 4.4 skyrių).

Iš viso 714 pacientų buvo randomizuoti į nivolumabo ir relatlimabo derinio (n = 355) bei nivolumabo (n = 359) grupes. Derinio grupės pacientams kas 4 savaites per 60 minučių buvo suleidžiama 480 mg nivolumabo/160 mg relatlimabo. Nivolumabo grupės pacientams buvo leidžiama 480 mg nivolumabo kas 4 savaites. Randomizacija buvo stratifikuota pagal naviko PD-L1 raišką ($\geq 1\%$ plg. su $< 1\%$), nustatytą naudojant PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testą, ir pagal LAG-3 raišką ($\geq 1\%$ plg. su $< 1\%$), nustatytą analitiškai validuotu LAG-3 IHC metodu, BRAF V600 mutacijos buvimą ir M stadiją pagal AJCC 8 leidimo stadijų nustatymo sistemą (M0/M1bet kuri[0] arba M1bet kuri[1]). Pacientai buvo gydomi tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Naviko būklė vertinta pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1 versiją iš pradžių praėjus 12 savaičių po randomizacijos, paskui vertinimai buvo kartojami kas 8 savaites iki 52 savaičių, o vėliau – kas 12 savaičių iki ligos progresavimo arba gydymo nutraukimo, priklausomai nuo to, kas įvyko vėliau. Pagrindinis veiksmingumo vertinamosios baigties rodiklis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), kuris buvo įvertinamas atliekant koduotą nepriklausomą centrinę peržiūrą (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR). Antriniai veiksmingumo vertinamosios baigties rodikliai buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir bendrasis atsako dažnis (BAD), nustatytas atliekant BICR. Hierarchinėje statistinių tyrimų eilėje pirmoje vietoje buvo IBLP, paskui BI ir tada BAD. Pagrindiniai ir antriniai vertinamosios baigties rodikliai buvo vertinami ketinimo gydyti (angl. *intention to treat*, ITT) populiacijoje. Formalių BAD tyrimų nebuvo atliekama, nes formalus BI palyginimas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Pradinės į abi grupes įtrauktų ITT populiacijos pacientų savybės buvo panašios. Jų amžiaus mediana buvo 63 metai (diapazonas – 20-94), 47 % pacientų buvo 65 metų arba vyresni, 19 % – 75 metų arba vyresni. Dauguma pacientų buvo baltaodžiai (97 %) ir vyrai (58 %). Jų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus įvertinta 0 (67 %) arba 1 balu (33 %). Daugumos pacientų liga buvo IV stadijos pagal AJCC (92 %); 38,9 % stadija buvo M1c, 2,4 % – stadija buvo M1d, 8,7 % pacientų buvo gavę sisteminį gydymą, 36 % pacientų tyrimo pradžioje pradinis LDH aktyvumas viršijo VNR. Trisdešimt devyni procentai pacientų sirgo BRAF mutacijai teigiama melanoma, 75 % pacientų LAG-3 raiška buvo $\geq 1\%$, 41 % pacientų PD-L1 raiška navikinių ląstelių membranose buvo $\geq 1\%$. Pacientų, turėjusių kiekybiškai įvertintą naviko PD-L1 raišką, pasiskirstymas buvo panašus tarp abiejų gydymo grupių. Pacientų, kurių PD-L1 raiška $< 1\%$, demografinės ir pradinės ligos charakteristikos tarp gydymo grupių paprastai buvo iš esmės panašios.

Atlikus pirminę analizę ITT populiacijoje, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 13,21 mėnesio (diapazonas – nuo 0 iki 33,1 mėnesio), pastebėtas statistiškai reikšmingas IBLP rodmenų pagerėjimas: nivolumabo derinio su relatlimabu grupėje IBLP mediana buvo 10,12 mėnesio, palyginti su 4,63 mėnesio nivolumabo grupėje (RS = 0,75, 95 % PI: 0,62, 0,92; p = 0,0055). Iš anksto apibrėžtos galutinės BI analizės ITT populiacijoje metu, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 19,3 mėnesio, BI nebuvo statistiškai reikšmingas (RS = 0,80, 95 % PI: 0,64, 1,01).

Iš anksto nustatytų pogrupių analizė, kai PD-L1 raiška $< 1\%$

Pagrindiniai pacientų, kurių navikų PD-L1 raiška $< 1\%$, pogrupio veiksmingumo duomenys iš žvalgomosios analizės, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 17,78 mėnesio (diapazonas: 0,26–40,64 mėnesio), yra apibendrinti 3 lentelėje.

3 lentelė. Pacientų, kurių PD-L1 raiška naviko ląstelėse < 1 %, veiksmingumo duomenys (CA224047)

	nivolumabas + relatlimabas (n = 209)	nivolumabas (n = 212)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Rizikos santykis (95 % PI) ^a		0,68 (0,53, 0,86)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	6,7 (4,7, 12,0)	3,0 (2,8, 4,5)
Dažnis (95% PI) po 12 mėn.	42,3 (35,1, 49,4)	26,9 (20,9, 33,3)
Bendras išgyvenamumas^b		
Rizikos santykis (95 % PI) ^a		0,78 (0,59, 1,04)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	NP (27,4, NP)	27,0 (17,1, NP)
Dažnis (95% PI) po 12 mėn.	73,9 (67,4, 79,4)	67,4 (60,6, 73,3)
Dažnis (95% PI) po 24 mėn.	59,6 (52,2, 66,2)	53,1 (45,8, 59,9)
Bendras atsako dažnis (%)	36,4	24,1
(95 % PI)	(29,8, 43,3)	(18,5, 30,4)
Visiško atsako dažnis (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Dalinio atsako dažnis (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Stabilios ligos dažnis (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Rizikos santykis (RS) apskaičiuotas naudojant nestratifikuotos Cox proporcinės rizikos modelį.

^b BI rezultatus skaičiuoti kol kas per anksti.

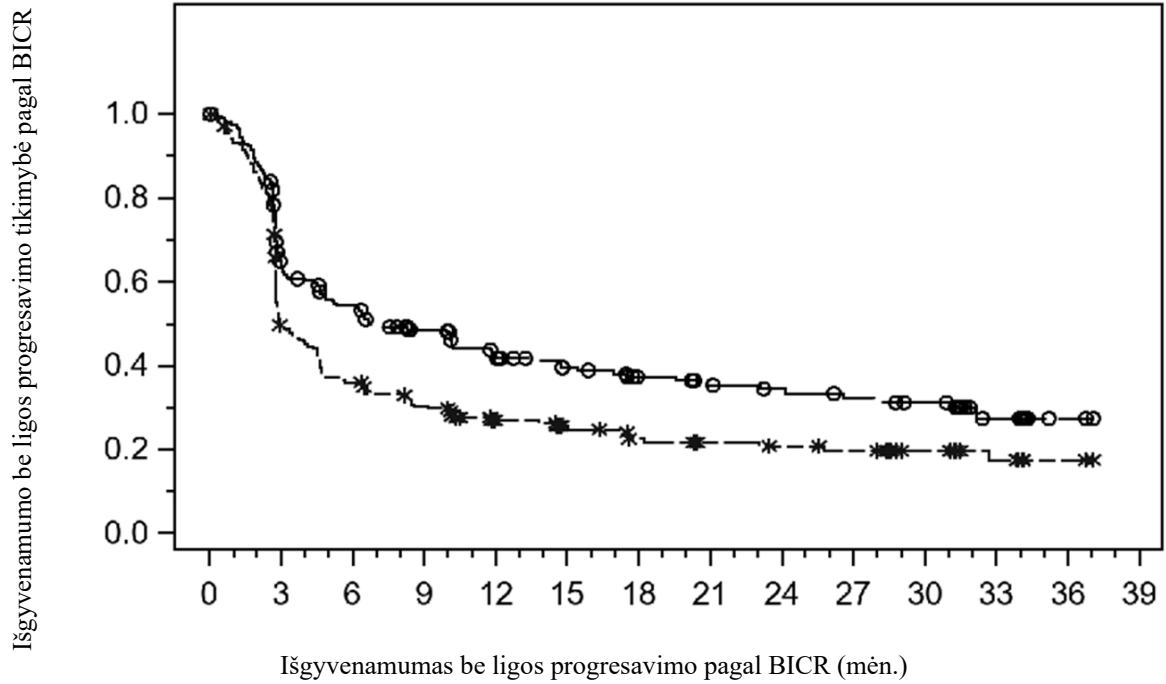
Stebėjimo trukmės mediana – 17,78 mėnesio (ITT populiacijoje).

NP – nepasiekta.

Pacientų, kurių PD-L1 raiška naviko ląstelėse < 1 %, IBLP ir BI *Kaplan-Meier* kreivės pateiktos atitinkamai 1 ir 2 pav.

1 pav.

Pacientų, kurių PD-L1 raiška naviko ląstelėse < 1 %, IBLP Kaplan-Meier kreivės (CA224047)

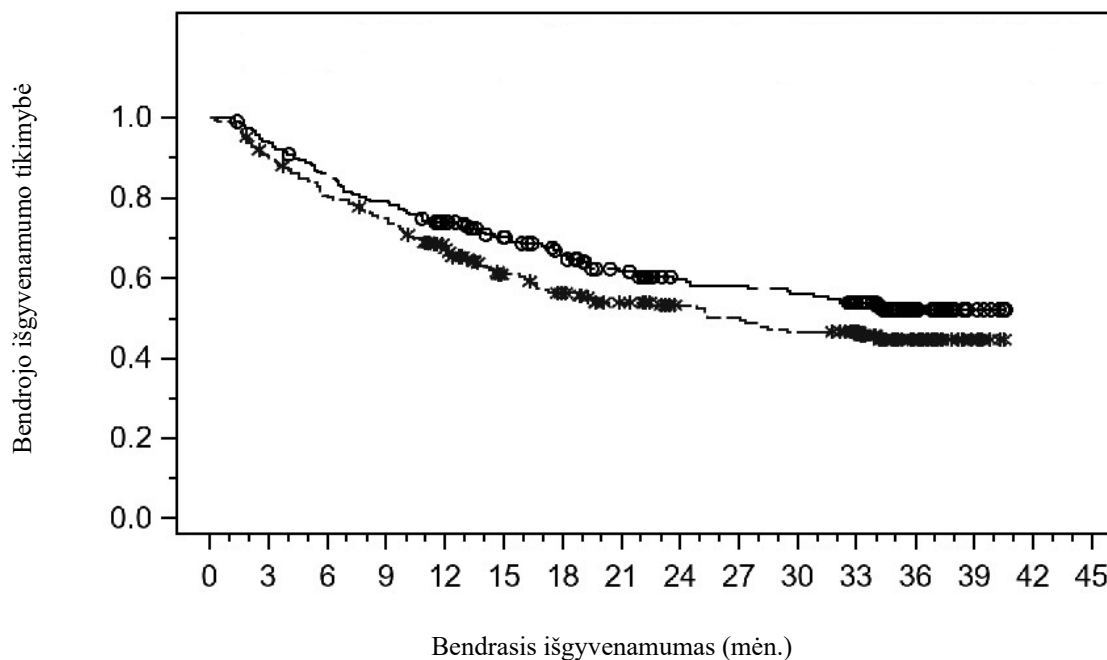


Tiriamųjų su rizika skaičius

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

- Nivolumabo ir relatlimabo derinys (124 atvejai iš 209), mediana (95 % PI) – 6,67 mėnesio (4,67, 11,99)
- *--- Nivolumabas (155 atvejai iš 212), mediana (95 % PI) – 2,96 mėnesio (2,79, 4,50)

2 pav. Pacientų, kurių PD-L1 raiška naviko ląstelėse < 1 %, BI Kaplan-Meier kreivės (CA224047)



Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas / relatlimabas

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

Nivolumabas

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

—○— Nivolumabo ir relatlimabo derinys (89 atvejai iš 209), mediana (95% PI): N.A. (27,43, N.A.)

---*--- Nivolumabas (104 atvejai iš 212), mediana (95% PI): 27,04 mėn. (17,12, N.A.)

5.2 Farmakokinetinės savybės

Relatlimabo farmakokinetika (FK) pavartojus nivolumabo derinio su relatlimabu buvo apibūdinta įvairiais vėžiniais susirgimais sergantiems pacientams, kuriems relatlimabo dozės buvo nuo 20 mg iki 800 mg kas 2 savaites ir nuo 160 mg iki 1 440 mg kas 4 savaites skiriant kaip monoterapiją arba kartu su nivolumabo dozėmis po 80 mg arba 240 mg kas 2 savaites arba po 480 mg kas 4 savaites.

Relatlimabo pusiausvyrinė koncentracija buvo pasiekta per 16 savaičių, taikant vartojimo kas 4 savaites režimą, o sisteminis kaupimosi rodmuo buvo 1,9 karto. Relatlimabo vidutinė koncentracija (C_{avg}) po pirmosios dozės proporcingai didėjo, kai dozės buvo ≥ 160 mg kas 4 savaites.

4 lentelė. Nivolumabo ir relatlimabo pusiausvyrinės ekspozicijos geometrinis vidurkis (CV%), vartojant fiksuotos dozės derinį (480 mg nivolumabo ir 160 mg relatlimabo) kas 4 savaites

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

Remiantis populiacijos FK analizėmis buvo prognozuojama, kad nivolumabo ir relatlimabo FDD infuzijos trukmė (30 minučių ir 60 minučių) bus susijusi su panašia (< 1 % skirtumas) nivolumabo ir relatlimabo ekspozicija.

Tyrimo CA224047 metu nivolumabo C_{min} geometrinis vidurkis, esant pusiausvirajai būsenai, nivolumabo derinio su relatlimabu grupėje buvo panašus į nustatytą vidurkį nivolumabo grupėje – geometrinių vidurkių santykis buvo 0,931 (95 % PI: 0,855-1,013).

Pasiskirstymas

Nivolumabo pusiausviroso būsenos pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis (CV%) yra 6,65 l (19,2 %), o relatlimabo – 6,65 l (19,8 %).

Biotransformacija

Nivolumabas ir relatlimabas yra terapiniai IgG4 monokloniniai antikūnai, kurie, tikėtina, katabolizuoja į mažus peptidus, aminorūgštis ir mažus angliavandenius, vykstant lizosominei arba receptorių medijuojamai endocitozei.

Eliminacija

Nivolumabo klirensas yra 21,1 % mažesnis [geometrinis vidurkis (CV%) 7,57 ml/val. (40,1 %)] pusiausvirojoje būsenoje nei po pirmosios dozės vartojimo [9,59 ml/val. (40,3 %)], o galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra 26,5 dienos (36,4 %).

Relatlimabo klirensas yra 9,7 % mažesnis [geometrinis vidurkis (CV%) 5,48 ml/val. (41,3 %)] pusiausvirojoje būsenoje nei po pirmosios dozės vartojimo [6,06 ml/val. (38,9 %)]. Vartojant 160 mg relatlimabo ir 480 mg nivolumabo kas 4 savaites, relatlimabo tikrojo pusinės eliminacijos laiko ($t_{1/2}$) geometrinis vidurkis (CV%) yra 26,2 dienos (37 %).

Ypatingos populiacijos

Atlikus populiacijos FK analizę paaiškėjo, kad toliau nurodyti veiksniai neturėjo kliniškai svarbaus poveikio nivolumabo ir relatlimabo klirensui: amžius (diapazonas – nuo 17 iki 92 metų), lytis [vyrai (1056) ir moterys (657)] arba rasė [baltaodžiai (1 655), afroamerikiečiai (167) ir azijiečiai (41)]. Kūno svoris (diapazonas – nuo 37 iki 170 kg) buvo reikšmingas kintamasis nivolumabo ir relatlimabo farmakokinetikai, tačiau, remiantis ekspozicijos-atsako analize, kliniškai reikšmingo poveikio nedarė.

Vaikų populiacija

Riboti duomenys rodo, kad nivolumabo klirensas ir pasiskirstymo tūris tiriamiesiems paaugliams, turintiems solidinių navikų, buvo atitinkamai 36 % ir 16 % mažesni nei suaugusiems pacientams, su kuriais buvo lyginama. Nežinoma, ar tas pats pasakytina apie melanoma sergančius pacientus ir ar relatlimabo klirensas ir pasiskirstymo tūris paaugliams taip pat mažesni nei suaugusiems. Tačiau, remiantis populiacijos FK modeliavimu, numatoma, kad nivolumabo ir relatlimabo ekspozicija mažiausiai 30 kg sveriantiems paaugliams užtikrins panašų saugumą ir veiksmingumą kaip ir to paties svorio suaugusiems, vartojant tą pačią rekomenduojamą dozę.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis nivolumabo ir relatlimabo klirensui buvo įvertintas atliekant populiacijos FK analizę pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Palyginus pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir kurių inkstų funkcija normali, duomenis, kliniškai reikšmingų nivolumabo arba relatlimabo klirenso skirtumų nenustatyta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis nivolumabo ir relatlimabo klirensui buvo įvertintas atliekant populiacijos FK analizę pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas buvo lengvas (bendrojo bilirubino [BB] kiekis mažesnis arba lygus viršutinei normos ribai [VNR] ir AST aktyvumas didesnis nei VNR arba BB kiekis daugiau nei 1 kartą ir iki 1,5 karto viršija VNR, o AST aktyvumas yra bet koks) arba kurių kepenų funkcijos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo (BB kiekis daugiau nei 1,5 karto ir iki 3 kartų viršija VNR, o AST aktyvumas yra bet koks), palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija buvo normali. Palyginus pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi ir kurių kepenų funkcija normali, duomenis, kliniškai reikšmingų nivolumabo arba relatlimabo klirenso skirtumų nenustatyta.

Imunogeniškumas

Pastebėtas mažas gydymo metu susidarančių antikūnų prieš nivolumabą ir gydymo metu susidarančių antikūnų prieš relatlimabą dažnis neturėjo įtakos nivolumabo ir relatlimabo farmakokinetikai.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nivolumabo derinys su relatlimabu

Neuvo atlikta tyrimų su gyvūnais, kuriais būtų įvertintas galimas nivolumabo derinio su relatlimabu kancerogeniškumas, genotoksiškumas ar toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi.

Atlikus 1 mėnesio trukmės tyrimą su beždžionėmis, kurioms buvo skiriamos nivolumabo ir relatlimabo dozės, pastebėtas centrinės nervų sistemos (gyslinio rezginio, kraujagyslių, smegenų dangalų, nugaros smegenų) ir reprodukcinio trakto (sėklidės prielipo, sėklinių pūslelių ir sėklidžių) uždegimas. Nors tokio derinio poveikio saugumo ribos nebuvo nustatytos, šis poveikis pasireiškė skyrus dozes, kurių ekspozicijos lygis buvo žymiai didesnis (nivolumabo – didesnis 13 kartų, relatlimabo – didesnis 97 kartus), nei pasiekiamas pacientų organizme.

Relatlimabas

Tyrimų su gyvūnais duomenų apie relatlimabo poveikį vaikingumui ir reprodukcijai nėra. Atlikus toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimą su graužikais, kuriame buvo naudojami graužikų antikūnai prieš LAG-3, poveikio patelėms ir vystymuisi nepastebėta. Relatlimabo poveikis prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi nebuvo įvertintas, tačiau, atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, LAG-3 blokada relatlimabu gali turėti panašų neigiamą poveikį nėštumui kaip nivolumabas. Poveikio vaisingumui tyrimų su relatlimabu neatlikta.

Nivolumabas

Nustatyta, kad užblokavus PD-1/PD-L1 kelią vaikingų graužikų patelių modeliuose, sutrinka tolerancija vaisiui, daugiau vaisių žūva. Nivolumabo poveikis prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi buvo įvertintas ištyrus beždžiones, kurios nivolumabo vartojo du kartus per savaitę laikotarpiu nuo organogenezės pradžios pirmajame trimestre iki atsivedimo (remiantis AUC, ekspozicija buvo 8 arba 35 kartus didesnė nei susidaranti žmogui vartojant klinikinę 3 mg/kg dozę). Pradedant nuo trečiojo trimestro, pastebėtas nuo dozės priklausomas vaisių žuvimo ir jauniklių gaišimo padažnėjimas.

Likę nivolumabo vartojusių patelių jaunikliai išgyveno numatytą laikotarpį, su nivolumabo vartojimu susijusių klinikinių požymių, normalaus vystymosi pokyčių, poveikio organų svoriui bei didelių ar mikroskopinių pataloginių pokyčių nenustatyta. Augimo parametrai, kaip ir teratogeninio poveikio, poveikio nervų sistemai ir elgsenai, imuninės sistemos ir klinikinės patologijos parametrai 6 mėnesių postnataliniu laikotarpiu buvo panašūs į atitinkamus kontrolinės grupės rodmenis. Vis dėlto, atsižvelgiant į jų veikimo mechanizmą manytina, kad dėl vaisiaus ekspozicijos nivolumabu ir, panašiai, relatlimabu gali padidėti vaisiaus imuniteto sutrikimų ar normalaus imuninio atsako pokyčių rizika; PD-1 ir PD-1/LAG-3 neturinčioms pelėms nustatyta su imunitetu susijusių sutrikimų. Nivolumabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas

Histidino hidrochloridas monohidratas

Sacharozė

Penteto rūgštis (dietilenetriaminopentaacto rūgštis)

Polisorbatas 80 (E433)

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima. Opdualag negalima infuzuoti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią intraveninę sistemą.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai

Paruošus infuzinį tirpalą

Nustatyta, kad paruošus vartoti infuzinį tirpalą, jo cheminės ir fizinės savybės išlieka (įskaitant infuzijos trukmę):

Infuzinis preparatas	Paruošto infuzinio tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas	
	2 °C – 8 °C temperatūroje, nuo šviesos apsaugotoje vietoje	Kambario temperatūroje (≤ 25 °C), kambario šviesoje
Neskiestas arba praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu	30 dienų	24 valandos (įeina į bendrą 30 dienų terminą)
Praskiestas 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu	7 dienos	24 valandos (įeina į bendrą 7 dienų terminą)

Mikrobiologijos požiūriu, paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant (nepriklausomai nuo skiediklio). Už nedelsiant nesuvartoto tirpalo laikymo iki vartojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo trukmė turi neviršyti 24 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kai paruošimas atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis (žr. 6.6 skyrių).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidaryti flakonai gali būti laikomi kontroliuojamoje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) kambario temperatūroje, ne ilgiau kaip 72 valandas.

Paruošto infuzinio tirpalo laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pakuotė, kurioje yra vienas 25 ml flakonas (I tipo stiklo) su kamščiu (dengtu butilo guma) ir geltona nuplėšiama aliuminio plomba. Kiekvienas flakonas pripildytas 21,3 ml tirpalo, įskaitant 1,3 ml perpildą.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Opdualag tiekiamas kaip vienos dozės flakonas, jame nėra konservantų. Paruošimą turi atlikti išmokytas personalas, laikydamasis gerosios praktikos taisyklių, ypač susijusių su aseptika.

Opdualag galima infuzuoti į veną:

- neskiestą (prieš tai tinkamu steriliu švirkštu suleidus į infuzinę talpyklę); arba
- praskiestą tokia tvarka:
 - galutinė infuzijos koncentracija turi būti nuo 3 mg/ml nivolumabo ir 1 mg/ml relatlimabo iki 12 mg/ml nivolumabo ir 4 mg/ml relatlimabo;
 - bendras infuzinio tirpalo tūris turi neviršyti 160 ml. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, bendras infuzinio tirpalo tūris neturi viršyti 4 ml kilogramui kūno svorio.

Opdualag koncentratą galima skiesti:

- 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu; arba
- 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu.

Paruošimas infuzijai

- Apžiūrėkite Opdualag koncentratą, ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Negalima kratyti flakono. Opdualag koncentratas yra skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas. Išmeskite flakoną, jei tirpalas yra drumstas, pakeitęs spalvą arba jame yra pašalinių dalelių.
- Atitinkamu steriliu švirkštu ištraukite reikiamą Opdualag koncentrato kiekį ir perpilkite koncentratą į sterilią intraveninę talpyklę (etilvinilacetato (EVA), polivinilchlorido [PVC] arba poliolefino).
- Jei reikia, praskieskite Opdualag tirpalą reikiamu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo tūriu. Siekiant palengvinti paruošimą, koncentratą galima tiesiogiai suleisti į užpildytą maišelį, kuriame yra reikiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo tūris.
- Rankose švelniai pasukiokite flakoną ar talpyklę, kad infuzinis tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti.

Vartojimas

Opdualag negalima suleisti tiesiai į veną ar boliusu.

Opdualag reikia infuzuoti į veną per 30 minučių.

Infuzijai rekomenduojama naudoti infuzinę sistemą ir sterilių, nepirogenišką, silpnai baltymą prijungiantį į infuzinę sistemą įdiegtą arba papildomą filtrą, kurio porų dydis yra 0,2-1,2 μm.

Opdualag infuzinis tirpalas yra suderinamas su EVA, PVC ir poliolefino talpyklėmis, PVC infuzinėmis sistemomis ir į infuzinę sistemą įdiegtais filtrais su polieterio sulfono (PES), nailono ir polivinilidenfluorido (PVDF) membranomis, kurių porų dydis yra nuo 0,2 μm iki 1,2 μm.

Negalima kartu leisti kitų vaistinių preparatų per tą pačią infuzinę sistemą.

Baigus Opdualag dozės infuziją, infuzinę sistemą reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu.

Atliekų tvarkymas

Jokio nesuvartoto infuzinio tirpalo likučio negalima pasilikti kitam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/22/1679/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINIŲ VEIKLIJŲ MEDŽIAGŲ GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinių veikliųjų medžiagų gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką tiekiamas Opdualag, visi sveikatos priežiūros specialistai, galintys skirti šio vaistinio preparato, ir visi pacientai, numatomi juo gydyti, arba juos prižiūrintys asmenys galėtų gauti arba gautų paciento kortelę.

Paciento kortelėje turi būti ši pagrindinė informacija:

- Opdualag gali padidinti šių sutrikimų riziką:
 - su imunitetu susijusio pneumonito;
 - su imunitetu susijusio kolito;
 - su imunitetu susijusio hepatito;
 - su imunitetu susijusių endokrinopatijų;
 - su imunitetu susijusio nefrito ir inkstų funkcijos sutrikimo;
 - su imunitetu susijusių odos nepageidaujamų reakcijų;
 - su imunitetu susijusio miokardito;
 - kitų su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų.
- Kilusių vaistinio preparato saugumo problemų požymiai ir simptomai bei kada kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą.
- Opdualag skiriančio gydytojo kontaktinė informacija.

Prieš pradėdant naudoti Opdualag kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi su nacionaline kompetentinga institucija sutarti dėl pirmiau minėtos mokomosios medžiagos formato ir turinio.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Opdualag 240 mg/80 mg koncentratas infuziniam tirpalui
nivolumabum / relatlimabum

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekviename mililitre koncentrato yra 12 mg nivolumabo ir 4 mg relatlimabo.
Viename 20 ml flakone yra 240 mg nivolumabo ir 80 mg relatlimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, penteto rūgštis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/22/1679/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Opdualag 240 mg/80 mg sterilus koncentratas
nivolumabum / relatlimabum

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekviename mililitre koncentrato yra 12 mg nivolumabo ir 4 mg relatlimabo.
Viename 20 ml flakone yra 240 mg nivolumabo ir 80 mg relatlimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, penteto rūgštis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sterilus koncentratas
20 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną ilaikyti šorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/22/1679/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Opdualag 240 mg/80 mg koncentratas infuziniam tirpalui nivolumabas / relatlimabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Svarbu, kad Jūs visada turėtumėte paciento kortelę kartu su savimi.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Opdualag ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Opdualag
3. Kaip vartoti Opdualag
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Opdualag
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Opdualag ir kam jis vartojamas

Opdualag yra vaistas nuo vėžio, skirtas išplitusiai melanomai (tam tikros rūšies odos vėžiui, kuris gali plisti į kitas organizmo vietas) gydyti. Jį galima skirti suaugusiems ir paaugliams nuo 12 metų.

Opdualag sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos: nivolumabas ir relatlimabas. Abi veikliosios medžiagos yra monokloniniai antikūnai – baltymai, sukurti taip, kad atpažintų ir prisijungtų prie tam tikros tikslinės medžiagos organizme. Nivolumabas jungiasi prie taikininio baltymo, vadinamo PD 1. Relatlimabas jungiasi prie taikininio baltymo, vadinamo LAG-3.

PD 1 ir LAG-3 gali išjungti T ląstelių aktyvumą. T ląstelės – tai tam tikros baltosios kraujo ląstelės, priklausančios imuninei (natūralios organizmo apsaugos) sistemai. Prisijungę prie šių dviejų baltymų, nivolumabas ir relatlimabas blokuoja jų veikimą ir neleidžia išjungti Jūsų T ląstelių aktyvumo. Tai padeda padidinti T ląstelių aktyvumą prieš melanomos vėžines ląsteles.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Opdualag

Opdualag Jums skirti negalima

- jeigu yra alergija nivolumabui, relatlimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei abejojate, pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Opdualag, kadangi šis vaistas gali sukelti:

- plaučių sutrikimų (kvėpavimo pasunkėjimą ar kosulį), kurie gali rodyti plaučių uždegimą (pneumonitą arba intersticinę plaučių ligą);
- viduriavimą (vandeningų, skystų ar minkštų išmatų atsiradimą) arba žarnų uždegimą (kolitą) su simptomais, pvz., pilvo skausmu ir gleivių ar kraujo išmatose atsiradimu;

- kepenų uždegimą (hepatitą). Galimi hepatito požymiai ir simptomai yra pakitę kepenų funkcijos rodmenys, pagelsusios akys ar oda (gelta), skausmas dešinėje pilvo pusėje ir nuovargis;
- inkstų uždegimą ar kitokių sutrikimų. Galimi jų požymiai ir simptomai yra pakitę inkstų funkcijos rodmenys ir sumažėjęs šlapimo kiekis;
- hormonų gaminančių liaukų (hipofizės, skydliaukės ir antinksčių) pažeidimų, kurie gali sutrikdyti šių liaukų veiklą. Galimi sutrikusios šių liaukų funkcijos požymiai ir simptomai yra nuovargis, pakitęs kūno svoris, galvos skausmas ir sutrikęs regėjimas;
- cukrinį diabetą, įskaitant sunkų ir kartais pavojingą gyvybei sutrikimą, pasireiškusį dėl diabeto sukkelto rūgšties kaupimosi kraujyje – diabetinę ketoacidozę. Simptomai gali būti didesnis negu įprastai alkis ar troškulys, poreikis dažniau šlapintis, svorio netekimas, nuovargio pojūtis ar sunkumas aiškiai mąstyti, saldus ar vaisių kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis burnoje, pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas, pykinimas ar vėmimas, skrandžio skausmas ir gilus ar greitas kvėpavimas;
- odos uždegimą, kuris gali sukelti sunkių odos reakcijų (tokių kaip toksinė epidermio nekrolizė ar Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas). Galimi sunkių odos reakcijų požymiai ir simptomai yra išbėrimas, niežėjimas ir odos lupimasis, kuris gali būti mirtinas;
- širdies raumens uždegimą (miokarditą). Jo požymiai ir simptomai gali būti krūtinės skausmas, nereguliarus ir (arba) greitas širdies plakimas, nuovargis, kulkšnių patinimas arba dusulys;
- hemofagocitinę limfocitozę. Tai reta liga, kuria sergant imuninė sistema gamina per daug kitais atžvilgiais normalių su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais. Šios ligos simptomai gali būti padidėjusios kepenys ir (arba) blužnis, odos išbėrimas, padidėję limfmazgiai, kvėpavimo sunkumai, nesant rimtų priežasčių besiformuojančios kraujosruvos, inkstų sutrikimai ir širdies veiklos sutrikimai;
- persodinto solidinio organo atmetimą;
- transplantato prieš šeimininką ligą po kamieninių ląstelių transplantacijos (kai persodintos donoro ląstelės puola Jūsų paties ląsteles). Jeigu Jums buvo atlikta viena iš tokių transplantacijų, gydytojas apsvaistys, ar Jums turėtų būti skiriamas gydymas Opdualag. Transplantato prieš šeimininką liga gali būti sunki ir gali baigtis mirtimi;
- infuzijos reakcijas, kurios gali pasireikšti dusuliu, niežėjimu ar išbėrimu, galvos svaigimu ar karščiavimu.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei atsiras bet kuris iš šių požymių ar simptomų arba jei jie pasunkės. Nebandykite simptomų lengvinti kitais vaistais patys. Jūsų gydytojas gali:

- skirti kitų vaistų, kad neatsirastų komplikacijų ir palengvėtų simptomai;
- praleisti kitą Opdualag dozę;
- arba visiškai nutraukti Jūsų gydymą Opdualag.

Pažymėtina, kad šie požymiai ir simptomai kartais būna vėlyvi ir gali pasireikšti praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams po paskutinės dozės vartojimo. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas patikrins bendrą Jūsų sveikatos būklę. Be to, gydymo metu Jums bus atliekami kraujo tyrimai.

Pasakykite gydytojui arba slaugytojui prieš pradėdant vartoti Opdualag:

- jeigu sergate aktyvia autoimunine liga (būklė, kai organizmas puola savas ląsteles);
- jeigu sergate akių melanoma;
- jeigu Jūsų vėžys yra išplitęs į galvos smegenis;
- jeigu Jūs vartojate arba vartojote imunitetą slopinančių vaistų.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams iki 12 metų Opdualag vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Opdualag

Prieš Jums leidžiant Opdualag, pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kokių nors imuninę sistemą slopinančių vaistų (pvz., kortikosteroidų), kadangi jie gali trikdyti Opdualag veikimą. Vis dėlto vartojant Opdualag gydytojas gali skirti kortikosteroidų, kad susilpnėtų šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti gydymo metu.

Jeigu vartojate, neseniai vartojote arba ketinate vartoti kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui. Nepasitarę su gydytoju gydymo metu nevartokite jokių kitų vaistų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumo laikotarpiu Opdualag vartoti negalima, nebent tai konkrečiai Jums nurodė gydytojas. Opdualag poveikis nėščioms moteris nežinomas, tačiau gali būti, kad šio vaisto veikliosios medžiagos nivolumabas ir relatlimabas gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui.

- Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, gydymo Opdualag laikotarpiu ir bent 5 mėnesius po paskutinės Opdualag dozės vartojimo privalote naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.
- Jeigu Opdualag vartojimo metu tapsite nėščia, apie tai pasakykite gydytojui.

Ar Opdualag gali patekti į motinos pieną ir paveikti žindomą kūdikį, nežinoma. Pasitarkite su gydytoju apie naudą ir riziką prieš žindydamą gydymo Opdualag metu arba po jo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Opdualag gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, tačiau vairuodami ir valdydami mechanizmus būkite atsargūs ir įsitikinkite, ar Opdualag Jums netrukdo.

Paciento kortelė

Svarbiausią šio pakuotės lapelio informaciją taip pat rasite paciento kortelėje, kurią gavote iš gydytojo. Svarbu šią kortelę visada turėti su savimi ir parodyti savo partneriui ar prižiūrintiems asmenims.

3. Kaip vartoti Opdualag

Kiek Opdualag yra skiriama

Rekomenduojama infuzijos dozė suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų yra 480 mg nivolumabo ir 160 mg relatlimabo kas 4 savaites. Ši dozė nustatyta paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 30 kg.

Priklausomai nuo Jums skirtos dozės, reikiamas Opdualag kiekis prieš vartojimą gali būti praskiestas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu. Opdualag taip pat galima leisti neatskiestą.

Kaip vartojamas Opdualag

Opdualag bus vartojamas lignoninėje arba klinikoje prižiūrint patyrusiam gydytojui.

Opdualag Jums bus infuzuojamas (sulašinamas) į veną kas 4 savaites. Kiekviena infuzija trunka maždaug 30 minučių.

Gydytojas gydymą Opdualag tęs tol, kol tęsis jo sukeliama nauda Jums arba kol pasireikš per didelis šalutinis poveikis.

Praleidus Opdualag dozę

Labai svarbu laiku atvykti į visus apsilankymus, kurių metu bus lašinamas Opdualag. Praleidę apsilankymą paklauskite gydytojo, kada reikės vartoti kitą dozę.

Nustojus vartoti Opdualag

Nutraukus gydymą, gali išnykti vaisto poveikis. Nenutraukite Opdualag vartojimo, nebent tai aptarėte su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydytojas tai aptars su Jumis ir paaiškins apie gydymo riziką ir naudą.

Žinokite svarbius uždegimo simptomus (aprašyti 2 skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Opdualag veikia Jūsų imuninę sistemą ir gali sukelti įvairių kūno sričių uždegimą. Uždegimas gali sunkiai pažeisti Jūsų organizmą. Kai kurios uždegiminės ligos gali kelti pavojų gyvybei, dėl jų gali tekti skirti kitą gydymą arba nutraukti Opdualag vartojimą.

Vartojant Opdualag, pranešta apie toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- šlapimo takų (šlapimą renkančių ir išskiriančių organų) infekcija
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių (pernešančių deguonį) ir baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų, neutrofilų, leukocitų, kurie svarbūs kovojant su infekcijomis) skaičius
- nepakankamai aktyvi skydliaukė (dėl to gali atsirasti nuovargis arba padidėti svoris)
- sumažėjęs apetitas
- galvos skausmas
- pasunkėjęs kvėpavimas, kosulys
- viduriavimas (vandeningos, skystos arba minkštos išmatos), vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas
- odos išbėrimas (kartais su pūslėmis), odos spalvos pokyčiai (vitiligas), niežėjimas
- raumenų, kaulų ir sąnarių skausmas
- nuovargis ar silpnumas, karščiavimas.

Gydytojui atlikus tyrimus gali būti nustatyti tokie pokyčiai:

- sutrikusi kepenų veikla (padidėjęs kepenų fermentų šarminės fosfatazės, aspartataminotransferazės, alaninaminotransferazės aktyvumas kraujyje)
- sutrikusi inkstų veikla (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje)
- sumažėjęs natrio ir magnio kiekis ir sumažėjęs arba padidėjęs kalcio ir kalio kiekis.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- nosies ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos
- sumažėjęs trombocitų (ląstelių, padedančių kraujui krešėti) skaičius, padidėjęs kai kurių baltųjų kraujo ląstelių skaičius
- sumažėjusi antinksčių (virš inkstų esančių liaukų) hormonų sekrecija, galvos smegenų pamate esančios posmegeninės liaukos uždegimas, per didelis skydliaukės aktyvumas, skydliaukės uždegimas
- cukrinis diabetas, mažas cukraus kiekis kraujyje, svorio netekimas, didelis šalinamo produkto šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, sumažėjęs baltymo albumino kiekis kraujyje, dehidracija
- sumišimo būseną
- nervų uždegimas (sukelia rankų ir kojų nejautrą, silpnumą, dilgčiojimą ar deginantį skausmą), svaigulys, pakitęs skonio pojūtis
- akies uždegimas (sukeliantis skausmą ir paraudimą, regėjimo sutrikimus arba neryškų matymą), regėjimo sutrikimai, sausos akys, per didelis ašarojimas
- širdies raumens uždegimas
- venos uždegimas, kuris gali sukelti paraudimą, jautrumą ir patinimą
- plaučių uždegimas (pneumonitas), kuriam būdingas kosulys ir kvėpavimo pasunkėjimas, nosies užgulimas (užsikimšusi nosis)
- žarnyno uždegimas (kolitas), kasos uždegimas, skrandžio uždegimas (gastritas), pasunkėjęs rijimas, opos ir pūslelės burnos ertmėje, burnos džiūvimas
- kepenų uždegimas (hepatitas)
- neįprastas plaukų slinkimas ar retėjimas (alopecija), pavienis darinys ant odos, kuris parausta ir niežti (lichenoidinė keratozė), jautrumas šviesai, sausa oda
- skausmingi sąnariai (artritas), raumenų spazmai, raumenų silpnumas
- inkstų nepakankamumas (šlapimo kiekio arba spalvos pakitimai, kraujas šlapime, kulkšnių patinimas, apetito sumažėjimas), didelis baltymų kiekis šlapime
- edema (patinimas), į gripą panašūs simptomai, šaltnė
- su vaisto skyrimu susijusios reakcijos.

Gydytojui atlikus tyrimus gali būti nustatyti tokie pokyčiai:

- sutrikusi kepenų funkcija (didesnis šalinamo produkto bilirubino kiekis kraujyje, didesnis kepenų fermento gamaglutamiltransferazės aktyvumas kraujyje)
- natrio ir magnio kiekio padidėjimas
- padidėjęs troponino (baltymo, išsiskiriančio į kraują, kai pažeidžiama širdis) kiekis
- padidėjęs gliukozę (cukrų) skaidančio fermento (laktato dehidrogenazės), riebalus skaidančio fermento (lipazės), krakmolą skaidančio fermento (amilazės) kiekis.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- plaukų folikulų uždegimas ir infekcija
- sutrikimas, kai raudonosios kraujo ląstelės naikinamos greičiau nei gali būti pagamintos (hemolizinė anemija)
- nepakankamai aktyvi galvos smegenų pamate esančios posmegeninės liaukos veikla, nepakankamai aktyvi lytinius hormonus gaminančių liaukų veikla
- galvos smegenų uždegimas, kuris gali sukelti sumišimą, karščiavimą, atminties sutrikimus ar traukulius (encefalitas), laikinas nervų uždegimas, sukeliantis galūnių skausmą, silpnumą ir paralyžių (*Guillain-Barré* sindromas), regos nervo uždegimas, dėl kurio gali visiškai ar iš dalies sutrikti regėjimas
- uždegiminė liga, pažeidžianti akis, odą, ausų membranas, galvos ir nugaros smegenis (*Vogt-Koyanagi-Harada* liga), akių paraudimas
- skystis apie širdį
- astma
- stemplės (dalies tarp gerklės ir skrandžio) uždegimas
- tulžies latakų uždegimas
- kojų, rankų ir pilvo odos išbėrimas ir pūslių susidarymas ant jos (pemfigoidas), odos liga su sustorėjusiomis raudonomis odos dėmėmis, dažnai su sidabrinės spalvos žvyneliais (psoriazė), dilgėlinė (niežtintis, iškilę išbėrimai)
- raumenų uždegimas, sukeliantis silpnumą, patinimą ir skausmą, liga, kai imuninė sistema pažeidžia drėkinančias organizmo medžiagas, pavyzdžiui, ašaras ir seiles, gaminančias liaukas (*Sjogren* sindromas), raumenų uždegimas, sukeliantis skausmą arba sustingimą, sąnarių uždegimas (skausminga sąnarių liga), liga, kai imuninė sistema pažeidžia savo audinius, sukeldama plataus masto uždegimą ir audinių pažeidimą įvairiuose organuose, pavyzdžiui, sąnariuose, odoje, galvos smegenyse, plaučiuose, inkstuose ir kraujagyslėse (sisteminė raudonoji vilkligė)
- inkstų uždegimas
- spermatozoidų nebuvimas spermoje

Gydytojui atlikus tyrimus gali būti nustatyti tokie pokyčiai:

- padidėjęs C reaktyviojo baltymo kiekis
- padidėjęs raudonųjų kraujo ląstelių nusėdimo greitis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Opdualag

Opdualag bus vartojamas ligoninėje arba klinikoje ir už jo laikymą bus atsakingi sveikatos priežiūros specialistai.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytas flakonas gali būti laikomas kontroliuojamoje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) kambario temperatūroje, ne ilgiau kaip 72 valandas.

Jokio nesuvaroto infuzinio tirpalo likučio negalima pasilikti kitam vartojimui. Nesuvarotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Opdualag sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra nivolumabas ir relatlimabas.
Kiekviename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 12 mg nivolumabo ir 4 mg relatlimabo.
Viename 20 ml koncentrato flakone yra 240 mg nivolumabo ir 80 mg relatlimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, penteto rūgštis, polisorbatas 80 (E433) ir injekcinis vanduo.

Opdualag išvaizda ir kiekis pakuotėje

Opdualag koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas skystis, kuriame iš esmės nėra smulkių dalelių.

Jis tiekiamas dėžutėje, kurioje yra vienas stiklinis flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Opdualag tiekiamas kaip vienos dozės flakonas, jame nėra konservantų. Paruošimą turi atlikti išmokytas personalas, laikydamasis gerosios praktikos taisyklių, ypač susijusių su aseptika.

Opdualag galima infuzuoti į veną:

- neskiestą (prieš tai tinkamu steriliu švirkštu suleidus į infuzinę talpyklę); arba
- praskiestą tokia tvarka:
 - galutinė infuzijos koncentracija turi būti nuo 3 mg/ml nivolumabo ir 1 mg/ml relatlimabo iki 12 mg/ml nivolumabo ir 4 mg/ml relatlimabo;
 - bendras infuzinio tirpalo tūris turi neviršyti 160 ml. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, bendras infuzinio tirpalo tūris neturi viršyti 4 ml kilogramui kūno svorio.

Opdualag koncentratą galima skiesti:

- 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu; arba
- 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu.

Paruošimas infuzijai

- Apžiūrėkite Opdualag koncentratą, ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Negalima kratyti flakono. Opdualag koncentratas yra skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas. Išmeskite flakoną, jei tirpalas yra drumstas, pakeitęs spalvą arba jame yra pašalinių dalelių.
- Atitinkamu steriliu švirkštu ištraukite reikiamą Opdualag koncentrato kiekį ir perpilkite koncentratą į sterilią intraveninę talpyklę (etilvinilacetato (EVA), polivinilchlorido (PVC) arba poliolefino). Kiekvienas flakonas pripildytas 21,3 ml tirpalo, įskaitant 1,3 ml perpildą.
- Jei reikia, praskieskite Opdualag tirpalą reikiamu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo tūriu. Siekiant palengvinti paruošimą, koncentratą galima tiesiogiai suleisti į užpildytą maišelį, kuriame yra reikiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo tūris.
- Rankose švelniai pasukiokite flakoną ar talpyklę, kad infuzinis tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti.

Vartojimas

Opdualag negalima suleisti tiesiai į veną ar boliusu.

Opdualag reikia infuzuoti į veną per 30 minučių.

Infuzijai rekomenduojama naudoti infuzinę sistemą ir sterilų, nepirogenišką, silpnai baltymą prijungiantį į infuzinę sistemą įdiegtą ar papildomą filtrą, kurio porų dydis yra 0,2-1,2 μm.

Opdualag infuzinis tirpalas yra suderinamas su EVA, PVC ir poliolefino talpyklėmis, PVC infuzinėmis sistemomis ir į infuzinę sistemą įdiegtais filtrais su polieterio sulfono (PES), nailono ir polivinilidenfluorido (PVDF) membranomis, kurių porų dydis yra nuo 0,2 μm iki 1,2 μm.

Negalima kartu leisti kitų vaistinių preparatų per tą pačią infuzinę sistemą.

Baigiant Opdualag dozės infuziją, infuzinę sistemą reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu.

Laikymo sąlygos ir tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

Opdualag būtina **laikyti šaldytuve** (2 °C – 8 °C). Flakonus būtina laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Opdualag negalima užšaldyti.

Neatidarytas flakonas gali būti laikomas kontroliuojamoje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) kambario temperatūroje, ne ilgiau kaip 72 valandas.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Opdualag vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Paruošus infuzinį tirpalą

Nustatyta, kad paruošus vartoti infuzinį tirpalą, jo cheminės ir fizinės savybės išlieka (įskaitant infuzijos trukmę):

Infuzinis preparatas	Paruošto infuzinio tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas	
	2 °C – 8 °C temperatūroje, nuo šviesos apsaugotoje vietoje	Kambario temperatūroje (≤ 25 °C), kambario šviesoje
Neskiestas arba praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu	30 dienų	24 valandos (įeina į bendrą 30 dienų terminą)
Praskiestas 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu	7 dienos	24 valandos (įeina į bendrą 7 dienų terminą)

Mikrobiologijos požiūriu, paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant (nepriklausomai nuo skiediklio). Už nedelsiant nesuvartoto tirpalo laikymo iki vartojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo trukmė turi neviršyti 24 valandų 2 °C – 8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kai paruošimas atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis (žr. 6.6 skyrių).

Atliekų tvarkymas

Jokio nesuvartoto infuzinio tirpalo likučio negalima pasilikti kitam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.