

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs mililitrs koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 12 mg nivolumaba (*nivolumabum*) un 4 mg relatlimaba (*relatlimabum*).

Viens 20 ml flakons satur 240 mg nivolumaba un 80 mg relatlimaba.

Nivolumabs un relatlimabs ir monoklonālas cilvēka imunoglobulīna G4 (IgG4) antivielas, kas ir iegūtas no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnām ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums, kas faktiski nesatur daļiņas. Šķīduma pH ir aptuveni 5,8, un tā osmolalitāte ir aptuveni 310 mOsm/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Opdualag ir indicēts kā pirmās izvēles terapija progresējošas (nerezecējamas vai metastātiskas) melanomas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju < 1 %.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi vēža ārstēšanā.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Opdualag, jāizsniedz pacienta kartīte, un viņi jāinformē par riskiem, kas saistīti ar Opdualag (skatīt arī lietošanas instrukciju).

#### PD-L1 testēšana

Ārstēšanai ar Opdualag pacienti jāizvēlas, pamatojoties uz audzēja PD-L1 ekspresiju, ko apstiprina validēta testa rezultāti (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Devas

Ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ir 480 mg nivolumaba un 160 mg relatlimaba ik pēc 4 nedēļām intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā.

Šī deva ir noteikta pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ārstēšana ar Opdualag jāturpina tik ilgi, kamēr novēro klīnisku ieguvumu vai kamēr pacients vairs nepanes ārstēšanu. Devas palielināšana vai samazināšana nav ieteicama. Atkarībā no individuālā drošuma un panesamības zāļu lietošana var būt jāatliek vai jāpārtrauc. Norādījumi par pilnīgu devu ievadīšanas pārtraukšanu vai lietošanas pārtraukšanu sniegti 1. tabulā. Sīkāki norādījumi par blakusparādību, kas saistītas ar imunitāti, novēršanu aprakstīti 4.4. apakšpunktā.

**1. tabula. Ieteikumi par Opdualag terapijas pielāgošanu**

Ar imunitāti saistīta blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Ar imunitāti saistīts pneimonīts	2. pakāpes pneimonīts	Devas(-u) ievadīšana jāatliek, līdz simptomi izzūd, mazinās radioloģiskās novirzes un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	3. vai 4. pakāpes pneimonīts	Zāļu lietošana pilnīgi jāpārtrauc
Ar imunitāti saistīts kolīts	2. vai 3. pakāpes caureja vai kolīts	Devu ievadīšana jāatliek, līdz simptomi izzūd un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem, ja tāda nepieciešama
	4. pakāpes caureja vai kolīts	Zāļu lietošana pilnīgi jāpārtrauc
Ar imunitāti saistīts hepatīts	Aspartāta aminotransferāzes (AsAT) vai alanīna aminotransferāzes (AlAT) līmenis no > 3 līdz 5 reizēm pārsniedz augšējo robežu (NAR) vai Kopējais bilirubīna līmenis no > 1,5 līdz 3 reizēm pārsniedz NAR	Zāļu ievadīšana jāatliek, līdz atjaunojas sākotnējās laboratoriskās vērtības un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem, ja tāda nepieciešama
	AsAT vai AlAT līmenis > 5 reizes pārsniedz NAR neatkarīgi no sākotnējā līmeņa vai Kopējais bilirubīna līmenis > 3 reizes pārsniedz NAR vai AsAT vai AlAT līmenis >3 reizes pārsniedz NAR un kopējais bilirubīna līmenis >2 reizes pārsniedz NAR	Zāļu lietošana pilnīgi jāpārtrauc
Ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi	2. vai 3. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās	Devu ievadīšana jāatliek, līdz kreatinīna līmenis sasniedzis sākotnējo līmeni un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	4. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās	Zāļu lietošana pilnīgi jāpārtrauc

Ar imunitāti saistīta blakusparādība	Smaguma pakāpe	Terapijas pielāgošana
Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas	Simptomātiska 2. vai 3. pakāpes hipotireoze, hipertireoze vai hipofizīts 2. pakāpes virsnieru mazspēja 3. pakāpes diabēts	Zāļu ievadīšana jāatliek, līdz simptomi izzūd un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem (ja nepieciešama akūtu iekaisuma simptomu gadījumā). Zāļu lietošana jāturpina, ja tiek saņemta hormonu aizstājterapija <sup>a</sup> , līdz nav nekādu simptomu
	4. pakāpes hipotireoze 4. pakāpes hipertireoze 4. pakāpes hipofizīts 3. vai 4. pakāpes virsnieru mazspēja 4. pakāpes cukura diabēts	Zāļu lietošana pilnīgi jāpārtrauc
Ar imunitāti saistītas nevēlamas ādas reakcijas	3. pakāpes izsitumi	Devu ievadīšana jāatliek, līdz simptomi ir izzuduši un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem
	Aizdomas par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) vai toksisku epidermas nekrolīzi (TEN)	Devu ievadīšana jāatliek
	4. pakāpes izsitumi Apstiprināts SJS/TEN	Zāļu lietošana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ar imunitāti saistīts miokardīts	2. pakāpes miokardīts	Devu ievadīšana jāatliek, līdz izzūd simptomi un ir pabeigta terapija ar kortikosteroīdiem <sup>b</sup>
	3. vai 4. pakāpes miokardīts	Zāļu lietošana pilnīgi jāpārtrauc
Citas ar imunitāti saistītās nevēlamās blakusparādības	3. pakāpes (pirmoreiz)	Devu ievadīšana jāatliek
	4. pakāpes vai atkārtotas 3. pakāpes un nepārejošas 2. vai 3. pakāpes, lai gan terapija ir pielāgota; vai arī nav iespējams kortikosteroīdu dienas devu samazināt līdz tādai, kas atbilst 10 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu	Zāļu lietošana pilnīgi jāpārtrauc

Piezīme. Toksicitātes smaguma pakāpes norādītas atbilstoši Nacionālā Vēža institūta Vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 5.0 versijai (NCI-CTCAE v5).

<sup>a</sup> Ieteikumi par hormonu aizstājterapijas lietošanu sniegti 4.4. apakšpunktā.

<sup>b</sup> Opdualag lietošanas atsākšanas drošums pacientiem, kuriem iepriekš bijis ar imunitāti saistīts miokardīts, nav zināms.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pediātriskā populācija*

Opdualag drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem (≥65 gadi) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu.

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir pārāk maz, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu.

### Lietošanas veids

Opdualag paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Tas jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā.

Opdualag nedrīkst ievadīt intravenozas vienmomenta vai *bolus* injekcijas veidā.

Opdualag var lietot neatšķaidītu, vai to var atšķaidīt ar 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu injekcijām (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Norādījumus par sagatavošanu un rīkošanos ar zālēm pirms to ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### PD-L1 statusa noteikšana

Nosakot audzēja PD-L1 statusu, ir svarīgi lietot labi validētu un ticamu testēšanas metodi.

#### Ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības

Pēc nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošanas var rasties ar imunitāti saistītas nevēlamas blakusparādības, kuru gadījumā var būt nepieciešama atbilstoša ārstēšana, tai skaitā kortikosteroīdu lietošana un terapijas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības, kas skar vairāk nekā vienu orgānu sistēmu, var rasties vienlaikus.

Pacienti pastāvīgi jākontrolē (vismaz līdz 5 mēnešiem pēc pēdējās devas), jo Opdualag blakusparādības var rasties jebkurā brīdī terapijas laikā vai pēc tās beigām.

Ja ir aizdomas par nevēlamu blakusparādību, kas ir saistīta ar imunitāti, jāveic atbilstoši izmeklējumi, lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu citus cēloņus. Pamatojoties uz blakusparādības smaguma pakāpi, Opdualag lietošana jāatliek un jāievada kortikosteroīdi. Ja nevēlamo blakusparādību terapijai izmanto imūnsupresiju ar kortikosteroīdiem, tad, blakusparādībām mazinoties, jāsāk pakāpeniska, vismaz 1 mēnesi ilga kortikosteroīdu devas samazināšana. Strauja devas samazināšana var izraisīt nevēlamo blakusparādības pastiprināšanos vai recidīvu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, jāpievieno imūnsupresīva terapija ar citiem līdzekļiem, kas nav kortikosteroīdi.

Opdualag lietošanu nedrīkst atsākt, kamēr pacients lieto imūnsupresīvas kortikosteroīdu devas vai citu imūnsupresīvu terapiju. Pacienti, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, profilaktiski jālieto antibiotikas, lai novērstu oportūnistiskas infekcijas.

Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ja smaga, ar imunitāti saistīta nevēlama blakusparādība atkārtojas vai rodas jebkāda dzīvībai bīstama, ar imunitāti saistīta nevēlama blakusparādība.

#### *Ar imunitāti saistīts pneimonīts*

Saistībā ar nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošanu ir novērots smags pneimonīts vai intersticiāla plaušu slimība, tai skaitā bija viens letāls gadījums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi, piemēram, radioloģiskas izmaiņas (piemēram, perēkļveida matēta stikla tipa aizēnojumi, plankumveida infiltrāti), aizdusa un hipoksija. Jāizslēdz infekcioza un ar slimību saistīta etioloģija.

Trešās vai 4. pakāpes pneimonīta gadījumā Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc un jāsāk kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 2–4 mg/kg metilprednizolona dienā.

Otrās pakāpes (simptomātiska) pneimonīta gadījumā Opdualag lietošana jāatliek un jāsāk kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas var atsākt Opdualag lietošanu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz devai, kas līdzvērtīga 2–4 mg/kg metilprednizolona dienā, un Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

#### *Ar imunitāti saistīts kolīts*

Saistībā ar nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošanu ir novērota smaga caureja vai kolīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas caureja un citi kolīta simptomi, piemēram, sāpes vēderā un gļotas vai asinis fēcēs. Ir ziņots par citomegalovīrusu (CMV) infekciju/reaktivāciju pacientiem ar kortikosteroīdu refraktāru, ar imunitāti saistītu kolītu. Jāizslēdz infekciozas un citas etioloģijas caureja, tādēļ jāveic atbilstoši laboratoriski testi un papildu izmeklējumi. Ja tiek apstiprināta kortikosteroīdu refraktāra, ar imunitāti saistīta kolīta diagnoze, jāapsver citu imūnsupresīvu līdzekļu pievienošana kortikosteroīdiem vai kortikosteroīdu terapijas aizstāšana.

Ceturtās pakāpes caurejas vai kolīta gadījumā Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc un jāsāk kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Trešās pakāpes caurejas vai kolīta gadījumā Opdualag lietošana jāatliek un jāsāk kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas var atsākt Opdualag terapiju. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

Otrās pakāpes caurejas vai kolīta gadījumā Opdualag lietošana jāatliek. Pastāvīgas caurejas vai kolīta gadījumā jāsāk terapija ar kortikosteroīdiem devā, kas līdzvērtīga 0,5–1 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas pēc vajadzības var atsākt Opdualag lietošanu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz devai, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā, un Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

#### *Ar imunitāti saistīts hepatīts*

Saistībā ar nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošanu novērots smags hepatīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas hepatīta pazīmes un simptomi, piemēram, transamināžu un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Jāizslēdz infekcioza un ar slimību saistīta etioloģija.

Ja AsAT vai AlAT līmenis vairāk nekā 5 reizes pārsniedz NAR neatkarīgi no sākotnējās vērtības, kopējā bilirubīna līmenis vairāk nekā 3 reizes pārsniedz NAR vai AsAT vai AlAT līmenis vairāk nekā 3 reizes pārsniedz NAR un vienlaikus kopējā bilirubīna līmenis vairāk nekā 2 reizes pārsniedz NAR, Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc un jāsāk kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Ja AsAT vai AlAT līmenis vairāk nekā 3 – 5 reizes pārsniedz NAR vai kopējā bilirubīna līmenis vairāk nekā 1,5 – 3 reizes pārsniedz NAR, Opdualag lietošana jāatliek. Šo laboratorisko vērtību pastāvīga paaugstināšanās jāārstē ar kortikosteroīdiem devā, kas līdzvērtīga 0,5-1 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas pēc vajadzības var atsākt Opdualag lietošanu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz devai, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā, un Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

#### *Ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi*

Saistībā ar nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošanu novērots smags nefrīts un nieru darbības traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas nefrīta vai nieru darbības traucējumu pazīmes un simptomi. Vairumam pacientu ir asimptomātiska kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā. Jāizslēdz ar slimību saistīta etioloģija.

Ja ir 4. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, pilnīgi jāpārtrauc Opdualag lietošana un jāsāk kortikosteroīdu terapija devā, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Ja ir 2. vai 3. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, Opdualag lietošana jāatliek un jāsāk kortikosteroīdu terapija devā no 0,5 līdz 1 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas var atsākt Opdualag lietošanu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, deva jāpalielina līdz devai, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā un Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

#### *Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas*

Saistībā ar nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošanu novērotas smagas endokrinopātijas, tai skaitā hipotireoze, hipertireoze, virsnieru mazspēja (tai skaitā sekundāra virsnieru dziedzeru mazspēja), hipofizīts (tai skaitā hipopituitārisms) un cukura diabēts. Lietojot nivolumabu monoterapijā, tika novēroti diabētiskas ketoacidozes gadījumi, un tā potenciāli var attīstīties arī lietojot nivolumabu kombinācijā ar relatlimabu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jākontrolē, vai nerodas endokrinopātiju klīniskās pazīmes un simptomi un hiperglikēmija, kā arī vairogdziedzera darbības izmaiņas (terapijas sākumā, periodiski terapijas laikā un atkarībā no indikācijām, pamatojoties uz klīnisko izmeklējumu rezultātiem). Pacientiem var būt nogurums, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas, sāpes vēderā, neparasta vēdera izeja un hipotensija vai nespēcīgi simptomi, kas var būt līdzīgi citiem cēloņiem, piemēram, metastāzēm galvas smadzenēs vai pamatslimībai. Ja vien nav pierādīta cita etioloģija, endokrinopātijas pazīmes vai simptomi jāuzskata par saistītiem ar imunitāti.

#### *Vairogdziedzera darbības traucējumi*

Simptomātiskas hipotireozes gadījumā Opdualag lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk vairogdziedzera hormonu aizstājterapija. Simptomātiskas hipertireozes gadījumā Opdualag lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk antitireoīdu līdzekļu lietošana. Ja ir aizdomas par akūtu vairogdziedzera iekaisumu, jāapsver arī kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas nepieciešamības gadījumā var atsākt Opdualag lietošanu. Jāturpina vairogdziedzera darbības kontrole, lai nodrošinātu atbilstošu hormonu aizstājterapiju. Ja rodas dzīvībai bīstama (4. pakāpes) hipertireoze vai hipotireoze, Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

#### *Virsnieru mazspēja*

Ja rodas smaga (3. pakāpes) vai dzīvībai bīstama (4. pakāpes) virsnieru mazspēja, Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Simptomātiskas 2. pakāpes virsnieru mazspējas gadījumā Opdualag lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk fizioloģiska kortikosteroīdu aizstājterapija. Jāturpina virsnieru darbības kontrole, lai nodrošinātu atbilstošu kortikosteroīdu aizstājterapiju.

#### *Hipofizīts*

Ja rodas dzīvībai bīstams (4. pakāpes) hipofizīts, Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Simptomātiska 2. vai 3. pakāpes hipofizīta gadījumā Opdualag lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk

hormonu aizstājterapija. Ja ir aizdomas par akūtu hipofīzes iekaisumu, jāapsver kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas nepieciešamības gadījumā var atsākt Opdualag lietošanu. Jāturpina hipofīzes darbības un hormonu līmeņa kontrole, lai turpinātu nodrošināt atbilstošu hormonu aizstājterapiju.

#### Cukura diabēts

Simptomātiska diabēta gadījumā Opdualag lietošana jāatliek un nepieciešamības gadījumā jāsāk insulīna aizstājterapija. Jāturpina glikozes kontrole asinīs, lai nodrošinātu atbilstošu insulīnterapiju. Ja rodas dzīvībai bīstams diabēts, Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

#### *Ar imunitāti saistītas nevēlamas ādas reakcijas*

Saistībā ar nivolumabu un relatlimaba kombinācijas lietošanu ir novēroti smagi izsitumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas 3. pakāpes izsitumi, Opdualag lietošana jāatliek, bet 4. pakāpes izsitumu gadījumā tā pilnīgi jāpārtrauc. Smagi izsitumi jāārstē ar lielu kortikosteroīdu devu, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā.

Lietojot nivolumabu monoterapijā, retos gadījumos tika novērots SJS un TEN, un daži no šiem gadījumiem bija letāli; šīs reakcijas var attīstīties, lietojot arī nivolumabu kombinācijā ar relatlimabu. Ja ir aizdomas par SJS vai TEN simptomiem vai pazīmēm, Opdualag lietošana ir jāpārtrauc un pacients izmeklēšanai un ārstēšanai jānosūta uz specializētu nodaļu. Ja pēc Opdualag lietošanas pacientam ir apstiprināts SJS vai TEN, ieteicams pilnīgi pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja pacientam, kuram iepriekš bijusi smaga vai dzīvībai bīstama ādas reakcija citu imunitāti stimulējošu pretvēža līdzekļu terapijas laikā, tiek apsvērta Opdualag lietošana, jāievēro piesardzība.

#### *Ar imunitāti saistīts miokardīts*

Saistībā ar nivolumabu un relatlimaba kombinācijas lietošanu novērots smags ar imunitāti saistīts miokardīts. Lai apstiprinātu miokardīta diagnozi, nepieciešams augsts pierādījumu indekss. Pacientiem ar sirds vai kardiopulmonāliem simptomiem jāizvērtē miokardīta iespējamība. Ja ir aizdomas par miokardītu, jāuzsāk tūlītēja lielas steroīdu devas (prednizons no 1 līdz 2 mg/kg dienā vai metilprednizolons no 1 līdz 2 mg/kg dienā) lietošana un neatliekama kardiologa konsultācija ar diagnostiku atbilstoši pašreizējām klīniskajām vadlīnijām. Tiklīdz ir apstiprināta miokardīta diagnoze, Opdualag lietošana jāpārtrauc uz laiku vai pilnīgi, kā aprakstīts tālāk.

Trešās vai 4. pakāpes miokardīta gadījumā Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc un jāsāk kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 2–4 mg/kg metilprednizolona dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Otrās pakāpes miokardīta gadījumā Opdualag lietošana jāatliek un jāsāk kortikosteroīdu lietošana devā, kas līdzvērtīga 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas var apsvērt Opdualag lietošanas atsākšanu. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdu lietošanu, simptomi pastiprinās vai nemazinās, kortikosteroīdu deva jāpalielina līdz devai, kas līdzvērtīga 2–4 mg/kg metilprednizolona dienā un Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Citas ar imunitāti saistītas nevēlamas blakusparādības*

Pacientiem, kuri ir ārstēti ar nivolumabu un relatlimaba kombināciju, reti ziņots par šādām klīniski nozīmīgām ar imunitāti saistītām nevēlamām blakusparādībām: uveīts, pankreatīts, Gijēna-Barē sindroms, miozīts/rabdomiolīze, encefalīts, hemolītiska anēmija, Fogta-Kojanagi-Harada sindroms.

Lietojot nivolumabu monoterapijā vai kombinācijā ar citām reģistrētām zālēm, reti ziņots par vēl šādām klīniski nozīmīgām, ar imunitāti saistītām nevēlamām blakusparādībām: demielinizācija, autoimūna neiropātija (tai skaitā sejas nerva un sestā nerva parēze), *myasthenia gravis*, miastēniskais sindroms, aseptiskais meningīts, gastrīts, sarkoidoze, duodenīts, hipoparatiroidoze un neinfekciозs cistīts.



Ja ir aizdomas par nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar imunitāti, jāveic atbilstoši izmeklējumi, lai apstiprinātu etioloģiju un izslēgtu citus cēloņus. Pamatojoties uz nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpi, Opdualag lietošana jāatliek un jānozīmē kortikosteroīdi. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc pakāpeniskas kortikosteroīdu devas samazināšanas var atsākt Opdualag lietošanu. Opdualag lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ja ir jebkādas smagas ar imunitāti saistītas nevēlamās blakusparādības, kas atkārtojas, vai jebkādas dzīvībai bīstamas, ar imunitāti saistītas nevēlamās blakusparādības.

Citi svarīgi brīdinājumi un piesardzība lietošanā, ieskaitot farmakoloģiskajai grupai raksturīgo ietekmi  
Pēcregistrācijas laikā pacientiem, kuri ārstēti ar PD-1 inhibitoriem, ir ziņots par norobežota orgāna transplantāta tremi. Ārstēšana ar nivolumabu kombinācijā ar relatlimabu var paaugstināt norobežota orgāna transplantāta tremes risku. Attiecībā uz šiem pacientiem ir jāapsver, vai ieguvumi no ārstēšanas ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju atsver iespējamo orgāna tremes risku.

Lietojot nivolumabu monoterapijā, kombinācijā ar relatlimabu vai kombinācijā ar citām zālēm, ir novērota hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH), tai skaitā pēc nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošanas bija viens gadījums ar letālu iznākumu. Lietojot nivolumabu kombinācijā ar relatlimabu, jāievēro piesardzība. Ja ir apstiprināta HLH, ir jāpārtrauc nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošana un jāsāk HLH ārstēšana.

Pacientiem, kuri nivolumabu saņēma pirms vai pēc allogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (ACŠT), novēroja ātri progresējošas un smagas transplantāta reakcijas pret saimnieku (*graf-versus-host* - GVH) gadījumus, tai skaitā gadījumus ar letālu iznākumu. Ārstēšana ar nivolumabu kombinācijā ar relatlimabu var paaugstināt smagas GVH un nāves risku pacientiem, kuriem iepriekš veikta allogēna ACŠT, galvenokārt pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi GVH. Šiem pacientiem ir jāapsver ieguvumi no ārstēšanas ar nivolumabu kombinācijā ar relatlimabu salīdzinājumā ar iespējamo risku.

#### Ar infūziju saistītas reakcijas

Nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošanas klīniskajos pētījumos ir ziņots par smagām ar infūziju saistītām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Smagas vai dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas gadījumā Opdualag infūzija jāpārtrauc un jānozīmē atbilstoša medicīniska ārstēšana. Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu ar infūziju saistītu reakciju Opdualag var ievadīt stingrā kontrolē un pēc premedikācijas saskaņā ar vietējām vadlīnijām par infūziju izraisītu reakciju profilaksi.

#### Pacienti, kuri tika izslēgti no progresējošas melanomas pivotāla klīniskā pētījuma

No nivolumaba lietošanas kombinācijā ar relatlimabu pivotālā klīniskā pētījuma tika izslēgti pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, medicīnisku stāvokli, kura gadījumā nepieciešama sistēmiska terapija ar vidēji lielām vai lielām kortikosteroīdu vai citu imūnsupresīvu zāļu devām, uveālu melanomu, aktīvām vai neārstētām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm, kā arī miokardītu anamnēzē, troponīna līmeni, kas > 2 reizes pārsniedz NAR, vai ECOG funkcionālā stāvokļa vērtējumu  $\geq 2$ . Tā kā trūkst datu, šajās populācijās nivolumabs kombinācijā ar relatlimabu jālieto piesardzīgi un tikai pēc rūpīgas individuālas iespējamā ieguvuma un riska attiecības izvērtēšanas.

#### Pacienta kartīte

Ārstam ar pacientu jāpārrunā Opdualag terapijas riski. Pacientam tiks izsniegta pacienta kartīte ar norādījumu to vienmēr nēsāt līdz.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nivolumabs un relatlimabs ir cilvēka monoklonālās antivielas, tāpēc mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tā kā monoklonālo antivielu metabolismā nav iesaistīti citohroma P450 (CYP) vai citi aktīvo vielu metabolizējošie enzīmi, nav sagaidāms, ka vienlaicīgi lietotu zāļu izraisītā šo enzīmu inhibīcija vai inducēšana varētu ietekmēt relatlimaba vai nivolumaba farmakokinētiku.

Nav sagaidāms, ka nivolumabs un relatlimabs ietekmēs tādu aktīvo vielu farmakokinētiku, kuru metabolismā ir iesaistīti CYP enzīmi, jo nivolumabam un relatlimabam nav nozīmīgas ietekmes uz citokīnu modulāciju, tāpēc tiem nav ietekmes uz citohroma P450 enzīmu ekspresiju.

#### Sistēmiska imūnsupresija

Sākotnēji, pirms nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošanas uzsākšanas, ir jāvairās no sistēmisko kortikosteroīdu un citu imūnsupresantu lietošanas, jo ir iespējama to ietekme uz farmakodinamisko aktivitāti. Taču sistēmiskos kortikosteroīdus un citus imūnsupresantus var lietot pēc nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošanas uzsākšanas, lai ārstētu ar imunitāti saistītas nevēlamās blakusparādības.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Sievietes, kurām var iestāties grūtniecība/kontracepcija

Opdualag nav ieteicams sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ja vienlaicīgi netiek izmantota efektīva kontracepcijas metode, izņemot gadījumus, kad klīniskais ieguvums nepārsniedz iespējamo risku. Efektīva kontracepcijas metode ir jāizmanto vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Opdualag devas.

#### Grūtniecība

Dati par nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Ņemot vērā tā darbības mehānismu un datus no pētījumiem ar dzīvniekiem, nivolumaba un relatlimaba kombinācija var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas saņēmuši nivolumabu, pierāda toksisku iedarbību uz embriju un augli (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zināms, ka cilvēka IgG4 šķērso placentāro barjeru, un nivolumabs un relatlimabs ir IgG4, tāpēc no mātes nivolumabs un relatlimabs var nonākt augļa organismā. Opdualag grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvus kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams, ja vien klīniskais ieguvums nepārsniedz iespējamo risku.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nivolumabs un/vai relatlimabs izdalās cilvēka pienā. Cilvēka IgG izdalās mātes pienā pirmajās dienās pēc dzemdībām, pēc tam to koncentrācija pienā samazinās līdz zemei; tāpēc nevar izslēgt risku bērniem, kas šajā īsajā laika periodā ir baroti ar krūti. Ja ir klīniskas indikācijas, Opdualag pēc tam var lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

#### Fertilitāte

Pētījumi, lai novērtētu nivolumaba un/vai relatlimaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Tāpēc nivolumaba un/vai relatlimaba ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Opdualag maz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamo nevēlamo blakusparādību, piemēram, noguruma un reiboņa, dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu) pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ja vien viņi nav pārlicinājušies, ka Opdualag nav nevēlamas ietekmes uz šīm aktivitātēm.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Nivolumaba un relatlimaba kombinācijas lietošana ir saistīta ar imunitāti saistītām nevēlamām blakusparādībām (skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts" tālāk). Šo nevēlamo blakusparādību ārstēšanas vadlīnijas aprakstītas 4.4. apakšpunktā.

Biežākās nevēlamās blakusparādības ir nogurums (41 %), muskuļu un kaulu sāpes (32 %), izsitumi (29 %), artrālģija (26 %), caureja (26 %), nieze (26 %), galvassāpes (20 %), slikta dūša (19 %), klepus (16 %), samazināta ēstgriba (16 %), hipotireoze (16 %), sāpes vēderā (14 %), vitiligo (13 %), pireksija (12 %), aizcietējums (11 %), urīnceļu infekcija (11 %), aizdusa (10 %) un vemšana (10 %).

Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības ir virsnieru mazspēja (1,4 %), anēmija (1,4 %), muguras sāpes (1,1 %), kolīts (1,1 %), caureja (1,1 %), miokardīts (1,1 %), pneimonija (1,1 %) un urīnceļu infekcija (1,1 %). 3.–5. pakāpes nevēlamās blakusparādības pacientiem ar progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu tika novērotas 43 % gadījumu, kad nivolumabs tika lietots kombinācijā ar relatlimabu, un 35 % gadījumu, nivolumabu lietojot monoterapijā.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nivolumaba un relatlimaba kombinācijas drošums tika vērtēts 355 pacientiem ar progresējošu (nerezecējamu vai metastātisku) melanomu (pētījums CA224047). Nevēlamās blakusparādības, par kurām ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju ārstētiem pacientiem ziņoja pēc novērošanas ar ilguma mediānu līdz 19,94 mēnešiem, ir norādītas 2. tabulā. Iepriekš un 2. tabulā norādītais biežums pamatojas uz jebkāda cēloņa izraisīto nevēlamo blakusparādību biežumu. Šīs blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

**2. tabula. Nevēlamās blakusparādības klīniskos pētījumos**

<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Ļoti bieži	urīnceļu infekcija
Bieži	augšējo elpceļu infekcija
Retāk	folikulīts
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	anēmija <sup>a</sup> , limfopēnija <sup>a</sup> , neitropēnija <sup>a</sup> , leukopēnija <sup>a</sup>
Bieži	trombocitopēnija <sup>a</sup> , eozinofilija
Retāk	hemolītiskā anēmija
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	hipotireoze
Bieži	virsnieru mazspēja, hipofizīts, hipertireoze, tireoidīts
Retāk	hipopituitārisms, hipogonādisms
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba
Bieži	cukura diabēts, hipoglikēmija <sup>a</sup> , ķermeņa masas samazināšanās, hiperurikēmija, hipoalbuminēmija, dehidratācija
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Bieži	apjukums
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	galvassāpes
Bieži	perifēriska neiropātija, reibonis, disgeizija
Retāk	encefalīts, Gijēna-Barē sindroms, redzes nerva neiīts
<b>Acu bojājumi</b>	
Bieži	uveīts, redzes traucējumi, sausas acs sindroms, pastiprināta asarošana
Retāk	Fogta-Kojanagi-Harada sindroms, acs hiperēmija
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	
Bieži	miokardīts
Retāk	izsvīdums perikardā
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	flebīts
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Ļoti bieži	aizdusa, klepus
Bieži	pneimonīts <sup>b</sup> , deguna aizlikums
Retāk	astma

<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Ļoti bieži	caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums
Bieži	kolīts, pankreatīts, gastrīts, disfāģija, stomatīts, sausa mute
Retāk	ezofagīts
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	hepatīts
Retāk	holangīts
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Ļoti bieži	izsitumi, vitiligo, nieze
Bieži	alopēcija, lihenoidā keratoze, fotosensitivitātes reakcija, sausa āda
Retāk	pemfigoīds, psoriāze, nātrene
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Ļoti bieži	skeleta un muskuļu sāpes, artralģija
Bieži	artrīts, muskuļu spazmas, muskuļu vājums
Retāk	miozīts, Šēgrena sindroms, reimatiskā polimialģija, reimatoīdais artrīts, sistēmiskā sarkanā vilkēde
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži	nieru mazspēja, proteinūrija
Retāk	nefīts
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	
Retāk	azoospermija
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Ļoti bieži	nogurums, pīreksija
Bieži	tūska, gripai līdzīgi simptomi, drebuļi
<b>Izmeklējumi</b>	
Ļoti bieži	paaugstināts AsAT līmenis <sup>a</sup> , paaugstināts AlAT līmenis <sup>a</sup> , hiponatrēmija <sup>a</sup> , paaugstināts kreatinīna līmenis <sup>a</sup> , paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis <sup>a</sup> , hiperkalēmija <sup>a</sup> , hipokalcēmija <sup>a</sup> , hipomagnēmija <sup>a</sup> , hiperkalciēmija <sup>a</sup> , hipokalēmija <sup>a</sup>
Bieži	paaugstināts bilirubīna līmenis <sup>a</sup> , hipernatrēmija <sup>a</sup> , hipermagnēmija <sup>a</sup> , paaugstināts troponīna līmenis, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis serumā, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis
Retāk	paaugstināts C reaktīvā proteīna līmenis, palielināts eritrocītu grimšanas ātrums
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>	
Bieži	ar infūziju saistīta reakcija

<sup>a</sup> Laboratorisko rādītāju noviržu biežums atspoguļo to pacientu īpatnību, kuriem pasliktinājās laboratoriskie rādītāji, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem.

<sup>b</sup> Klīniskajā pētījumā tika ziņots par letāliem gadījumiem.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Ar imunitāti saistīts pneimonīts*

Intersticiāla plaušu slimība un plaušu infiltrāti bija 5,1 % pacientu, kuri ārstēti ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju. Trešās un 4. pakāpes blakusparādību sastopamība bija 0,8 %. Letāli notikumi bija 0,28 % pacientu. Laika mediāna līdz blakusparādību sākumam bija 28 nedēļas (diapazons: 3,6-94,4). Uzlabošanās tika novērota 83,3 % pacientu, un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 12,0 nedēļas (diapazons: 2,1–29,7<sup>+</sup>). Ar imunitāti saistītā pneimonīta dēļ 1,7 % pacientu ārstēšana ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju tika pilnīgi pārtraukta, un 55,6% pacientu ar imunitāti saistītā pneimonīta dēļ bija nepieciešami kortikosteroīdi lielā devā (prednizolons  $\geq$  40 mg dienā vai līdzvērtīgas zāles).

##### *Ar imunitāti saistīts kolīts*

Caureja, kolīts vai bieža vēdera izeja bija 15,8 % pacientu, kuri ārstēti ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju. Trešās un 4. pakāpes blakusparādību sastopamība bija 2,0 %. Laika mediāna līdz

blakusparādību sākumam bija 14 nedēļas (diapazons: 0,1–95,6). Uzlabošanās bija 92,7 % pacientu, un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 3,9 nedēļas (diapazons: 0,1–136,9<sup>+</sup>). Ar imunitāti saistītā kolīta dēļ 2,0 % pacientu ārstēšana ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju tika pilnīgi pārtraukta, un 33,9 % pacientu ar imunitāti saistītā kolīta ārstēšanai bija nepieciešami kortikosteroīdi lielā devā (prednizolons  $\geq$  40 mg dienā vai līdzvērtīgas zāles).

#### *Ar imunitāti saistīts hepatīts*

Novirzes aknu funkcionālo testu izmeklējumos bija 13,2 % pacientu, kuri ārstēti ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju. Trešās un 4. pakāpes blakusparādību sastopamība bija 3,9 %. Laika mediāna līdz blakusparādības sākumam bija 11 nedēļas (diapazons: 2,0–144,9). Uzlabošanās bija 78,7 % pacientu, un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 6,1 nedēļa (diapazons: 1,0–88,1<sup>+</sup>). Ar imunitāti saistītā hepatīta dēļ 2,0 % pacientu ārstēšana ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju tika pilnīgi pārtraukta, un 38,3 % pacientu ar imunitāti saistītā hepatīta ārstēšanai bija nepieciešami kortikosteroīdi lielā devā.

#### *Ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi*

Nefrīts vai nieru darbības traucējumi bija 4,5 % pacientu, kuri ārstēti ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju. Trešās un 4. pakāpes blakusparādību sastopamība bija 1,4 %. Laika mediāna līdz blakusparādības sākumam bija 21 nedēļa (diapazons: 1,9–127,9). Uzlabošanās bija 81,3 % pacientu, un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 8,1 nedēļa (diapazons: 0,9–91,6<sup>+</sup>). Ar imunitāti saistītā nefrīta un nieru darbības traucējumu dēļ 1,1 % pacientu ārstēšana ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju tika pilnīgi pārtraukta, un 25,0 % pacientu ar imunitāti saistītā nefrīta un nieru darbības traucējumu ārstēšanai bija nepieciešami kortikosteroīdi lielā devā (prednizolons  $\geq$  40 mg dienā vai līdzvērtīgas zāles).

#### *Ar imunitāti saistītas endokrinopātijas*

Endokrinopātija bija 26 % pacientu, kuri ārstēti ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju. Vairogdziedzera darbības traucējumi, tai skaitā hipotireoze vai hipertireoze, attīstījās 20,8 % pacientu. Trešās un 4. pakāpes vairogdziedzera traucējumi netika novēroti. Virsnieru mazspēja (tai skaitā akūta virsnieru garozas mazspēja) attīstījās 4,8 % pacientu. Trešās un 4. pakāpes virsnieru mazspējas sastopamība bija 1,4 %. Trešās un 4. pakāpes hipopituitārisms netika novērots. Hipofizīts radās 1,1 % pacientu. Trešās un 4. pakāpes hipofizīta sastopamība bija 0,3 %. Cukura diabēts (tai skaitā 1. tipa cukura diabēts) radās 0,3 % pacientu. Trešās un 4. pakāpes cukura diabēta sastopamība bija 0,3 %.

Laika mediāna līdz šo endokrinopātiju sākumam bija 13 nedēļas (diapazons: 1,0–73,0). Uzlabošanās bija 27,7 % pacientu. Laiks līdz uzlabojumam bija no 0,4 līdz 176,0<sup>+</sup> nedēļām. Ar imunitāti saistīto endokrinopātiju dēļ 1,1 % pacientu ārstēšana ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju tika pilnīgi pārtraukta, un 7,4 % pacientu ar imunitāti saistīto endokrinopātiju ārstēšanai bija nepieciešami kortikosteroīdi lielā devā (prednizolons  $\geq$  40 mg dienā vai līdzvērtīgas zāles).

#### *Ar imunitāti saistītas nevēlamās ādas reakcijas*

Izsitumi, tai skaitā nieze un vitiligo, radās 45,1 % pacientu, kuri ārstēti ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju. Trešās un 4. pakāpes blakusparādību sastopamība bija 1,4 %. Laika mediāna līdz blakusparādību sākumam bija 8 nedēļas (diapazons: 0,1–116,4). Uzlabošanās bija 47,5 % pacientu. Laiks līdz uzlabojumam bija 0,1–166,9<sup>+</sup> nedēļas. Ar imunitāti saistīto ādas reakciju dēļ 0,3 % pacientu ārstēšana ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju tika pilnīgi pārtraukta, un 3,8 % pacientu ar imunitāti saistīto ādas reakciju ārstēšanai bija nepieciešami kortikosteroīdi lielā devā (prednizolons  $\geq$  40 mg dienā vai līdzvērtīgas zāles).

#### *Ar imunitāti saistīts miokardīts*

Miokardīts radās 1,4 % pacientu, kuri ārstēti ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju. Trešās un 4. pakāpes blakusparādību sastopamība bija 0,6 %. Laika mediāna līdz blakusparādības sākumam bija 4,14 nedēļas (diapazons: 2,1–6,3). Uzlabošanās bija 100 % pacientu, un laika mediāna līdz uzlabojumam bija 3 nedēļas (1,9–14,0). Ar imunitāti saistītā miokardīta dēļ 1,4 % pacientu ārstēšana ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju tika pilnīgi pārtraukta, un 100 % pacientu ar imunitāti saistītā miokardīta ārstēšanai bija nepieciešami kortikosteroīdi lielā devā (prednizolons  $\geq$  40 mg dienā vai līdzvērtīgas zāles).

### *Ar infūziju saistītas reakcijas*

Paaugstināta jutība/ar infūziju saistītas reakcijas radās 6,8 % pacientu, kuri ārstēti ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju. Visas blakusparādības bija 1. vai 2. pakāpes.

### *Laboratorisko rādītāju novirzes*

To pacientu īpatsvars, kuri tika ārstēti ar nivolumaba un relatlimaba kombināciju un kuriem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli laboratoriskie rādītāji pasliktinājās līdz 3. vai 4. pakāpei, bija šāds: 3,6 % pacientu bija anēmija, 5,2 % pacientu bija limfopēnija, 0,3 % pacientu bija neitropēnija, 0,6 % pacientu bija paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, 2,9 % pacientu bija paaugstināts AsAT līmenis, 3,5 % pacientu bija paaugstināts AlAT līmenis, 0,3 % pacientu bija paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, 0,9 % pacientu bija paaugstināts kreatinīna līmenis, 1,5 % pacientu bija hiponatrēmija, 1,8 % pacientu bija hiperkalēmija, 0,3 % pacientu bija hipokalēmija, 0,9 % pacientu bija hiperkalciēmija, 0,6 % pacientu bija hipokalciēmija, 0,9 % pacientu bija hipermagnēmija un 0,6 % pacientu bija hipomagnēmija.

### *Imūngenitāte*

Pētījumā CA224047 pacientiem, kuriem varēja noteikt antivielas pret zālēm, terapijas laikā radušos antivielu pret relatlimabu un relatlimabu neitralizējošo antivielu sastopamība Opdualag grupā bija attiecīgi 5,6 % (17/301) un 0,3 % (1/301). Terapijas laikā radušos antivielu pret nivolumabu un nivolumabu neitralizējošo antivielu sastopamība Opdualag grupā attiecīgi 4,0 % (12/299) un 0,3 % (1/299), kas ir līdzīgi nivolumaba grupā novērotajam – attiecīgi 6,7 % (19/283) un 0,4 % (1/283). Nav pierādījumu, ka antivielu pret nivolumabu vai pret relatlimabu rašanās izraisa farmakokinētikas, efektivitātes vai drošuma profila izmaiņas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Vispārējas drošuma atšķirības gados vecākiem cilvēkiem ( $\geq 65$  gadi) un jaunākiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu) netika novērotas.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATKĶ kods: L01XY03.

#### Darbības mehānisms

Opdualag ir nivolumaba, kas ir programmētās nāves-1 receptora inhibitors (anti-PD-1), un relatlimaba, kas ir limfocītu aktivācijas gēna 3 inhibitors (anti-LAG-3), fiksētu devu kombinācija (FDK).

PD-1 ligandu PD-1, PD-L1 un PD-L2 piesaistīšanās pie PD-1 receptora uz T šūnu virsmas nomāc T šūnu proliferāciju un citokīnu sekrēciju. Dažos audzējos pastiprināti veidojas PD-1 ligandi, un signālu nodošana caur šo signālceļu var nomākt aktīvo T šūnu īstenoto audzēju uzraudzību. Nivolumabs ir cilvēka IgG4 monoklonāla antiViela, kas piesaistās pie PD-1 receptoru, bloķē tā

mijiedarbību ar ligandiem PD-L1 un PD-L2 un samazina PD-1 signālceļa mediēto imūnās atbildes reakcijas nomākumu, tai skaitā imūno atbildes reakciju uz audzēju. Ģenētiski identiskos (singēnos) peles audzēja modeļos PD-1 aktivitātes bloķēšana samazināja audzēja augšanu.

Relatlimabs ir cilvēka IgG4 monoklonāla antivielā, kas piesaistās pie LAG-3 receptora, bloķē tā mijiedarbību ar ligandiem, tai skaitā MCH II, un samazina LAG-3 signālceļa mediēto imūnās atbildes reakcijas nomākumu. Šī signālceļa nomākšana veicina T šūnu proliferāciju un citokīnu izdalīšanos.

Nivolumaba (anti-PD-1) un relatlimaba (anti-LAG-3) kombinācija pastiprina T šūnu aktivāciju vairāk nekā katra antivielā atsevišķi. Singēnos peles audzēja modeļos LAG-3 aktivitātes bloķēšana pastiprināja PD-1 blokādes ierosināto pretaudzēja aktivitāti, nomācot audzēja augšanu un veicinot audzēja regresiju.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

*Randomizēts 2./3. fāzes pētījums par nivolumaba un relatlimaba kombināciju salīdzinājumā ar nivolumabu pacientiem ar iepriekš neārstētu metastātisku vai nerezecējamu melanomu (CA224047)* Nivolumaba un relatlimaba kombinācijas drošumu un efektivitāti iepriekš neārstētas metastātiskas vai nerezecējamās melanomas terapijā vērtēja randomizētā, dubultmaskētā 2./3. fāzes pētījumā (CA224047). Pētījumā tika iekļauti pacienti ar ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu 0 vai 1 un histoloģiski apstiprinātu III stadijas (nerezecējamu) vai IV stadijas melanomu saskaņā ar Amerikas Apvienotās Vēžas komitejas (AJCC) 8. versiju. Pacienti iepriekš varēja saņemt adjuvantu vai neoadjuvantu melanomas terapiju (anti-PD-1, anti-CTLA-4 vai BRAF-MEK terapija bija atļauta, ja vien starplaiks starp pēdējo devu un recidīva datumu bija vismaz 6 mēneši; interferona terapija bija atļauta, ja no pēdējās devas līdz randomizācijai bija pagājuši vismaz 6 mēneši). No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aktīvu autoimūnu slimību, miokardītu, paaugstinātu troponīna līmeni > 2 reizes virs NAR anamnēzē, vai ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu ≥ 2, slimībām, kuru gadījumā nepieciešama sistēmiska terapija ar kortikosteroīdu vai imūnsupresantu vidējā vai lielā devā, uveālu melanomu un aktīvām vai neārstētām metastāzēm galvas smadzenēs vai leptomeningeālām metastāzēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kopumā 714 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu nivolumaba un relatlimaba kombināciju (n = 355), vai nivolumabu (n = 359). Pacienti kombinētas terapijas grupā saņēma 480 mg nivolumaba/160 mg relatlimaba 60 minūšu laikā ik pēc 4 nedēļām. Nivolumaba grupas pacienti saņēma 480 mg nivolumaba ik pēc 4 nedēļām. Randomizācija tika stratificēta pēc PDL1 ekspresijas (≥ 1 % vai < 1) audzējā, izmantojot PDL1 IHC 288 pharmDx testu, LAG3 ekspresijas (≥ 1 % vai < 1) audzējā, ko noteica ar analītiski validēto LAG3 IHC testu, BRAF V600 mutācijas statusa un M stadijas atbilstoši vērtējumam AJCC stadijas noteikšanas sistēmas 8. versijai (M0/M1jebkur[0] salīdzinājumā ar M1jebkur[1]). Pacienti saņēma ārstēšanu līdz slimības progresēšanai vai līdz radās nepieņemama toksicitāte. Audzēju novērtējums atbilstoši Norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1. versijai tika veikts 12 nedēļas pēc randomizācijas un turpmāk ik pēc 8 nedēļām līdz 52. nedēļai, bet pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz slimības progresēšanai vai ārstēšanas pārtraukšanai, atkarībā no tā, kas notika vēlāk. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas, ko centralizēti noteica maskēta, neatkarīga ekspertu grupa (*Blinded Independent Central Review*; BICR). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS) un kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* – ORR) atbilstoši BICR atzinumam. Hierarhiskā statistisko testu secība bija šāda: PFS, pēc tam OS un tad – ORR. Primārie un sekundārie mērķa kritēriji tika vērtēti ārstēšanai paredzētā (*intention to treat* - ITT) populācijā. Formāli ORR testi netika veikti, jo OS salīdzinājums nebija statistiski nozīmīgs.

Sākotnējie rādītāji ITT populācijā abās grupās bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 63 gadi (diapazons: 20–94), un 47 % pacientu bija ≥ 65 gadus veci, bet 19 % pacientu – ≥ 75 gadus veci. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (97 %) un vīrieši (58 %). Sākotnējais funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG bija 0 (67 %) vai 1 (33 %). Lielākai daļai pacientu slimība bija IV stadijā saskaņā ar AJCC (92 %); 38,9 % bija M1c, 2,4 % bija M1d, 8,7 % iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju, 36 % pacientu, iestājoties pētījumā, sākotnējais LDH līmenis pārsniedza NAR.

Trīsdesmit deviņiem procentiem pacientu bija melanoma ar *BRAF* mutāciju, 75 % pacientu LAG-3 ekspresija uz audzēja šūnu membrānas bija  $\geq 1$  %, un 41% pacientu PD-L1 ekspresija uz audzēja šūnu membrānas bija  $\geq 1$  %. Pacientiem ar kvantitatīvi nosakāmu PD-L1 ekspresiju audzējā pacientu sadalījums abās ārstēšanas grupās bija līdzsvarots. Demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi pacientiem ar PD-L1 ekspresiju  $< 1$  % kopumā tika līdzsvaroti abās ārstēšanas grupās.

ITT populācijā primārās analīzes laikā pēc novērošanas ar mediānu 13,21 mēnesis (diapazons: 0-33,1 mēnesis), tika novērota statistiski nozīmīga *PFS* uzlabošanās ar *PFS* mediānu 10,12 mēneši nivolumaba un relatīmaba kombinācijas grupā un 4,63 mēneši nivolumaba grupā (RA = 0,75, 95 % TI: no 0,62 līdz 0,92; p = 0,0055). Iepriekš definētās galīgās OS analīzes laikā ITT populācijā, ar novērošanas mediānu 19,3 mēneši, nebija statistiski nozīmīgu OS atšķirību (RA = 0,80; 95 % TI: 0,64; 1,01).

Iepriekš definēto apakšgrupu analīze pēc PD-L1 ekspresijas  $< 1$  %

Galvenie efektivitātes rezultāti pacientu apakšgrupās ar audzēja PD-L1 ekspresiju  $< 1$  % ir norādīti 3. tabulā.

**3. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju  $< 1$  % (CA224047)**

	nivolumabs + relatīmabs (n = 209)	nivolumabs (n = 212)
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>		
Riska attiecība (95 % TI) <sup>a</sup>	0,68 (0,53; 0,86)	
Mediāna mēnešos (95 % TI)	6,7 (4,7; 12,0)	3,0 (2,8; 4,5)
Rādītājs pēc 12 mēnešiem (95 % TI)	42,3 (35,1; 49,4)	26,9 (20,9; 33,3)
<b>Kopējā dzīvildze<sup>b</sup></b>		
Riska attiecība (95 % TI) <sup>a</sup>	0,78 (0,59; 1,04)	
Mediāna mēnešos (95 % TI)	NS (27,4; NS)	27,0 (17,1; NS)
Rādītājs pēc 12 mēnešiem (95 % TI)	73,9 (67,4; 79,4)	67,4 (60,6; 73,3)
Rādītājs pēc 24 mēnešiem (95 % TI)	59,6 (52,2; 66,2)	53,1 (45,8; 59,9)
<b>Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (%)</b>	36,4	24,1
(95 % TI)	(29,8; 43,3)	(18,5; 30,4)
Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Daļējas atbildes reakcijas rādītājs (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Stabilas slimības rādītājs (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

<sup>a</sup> Riska attiecība, pamatojoties uz nestratificēto Cox proporcionālā riska modeli.

<sup>b</sup> OS rezultāti vēl nav pilnvērtīgi.

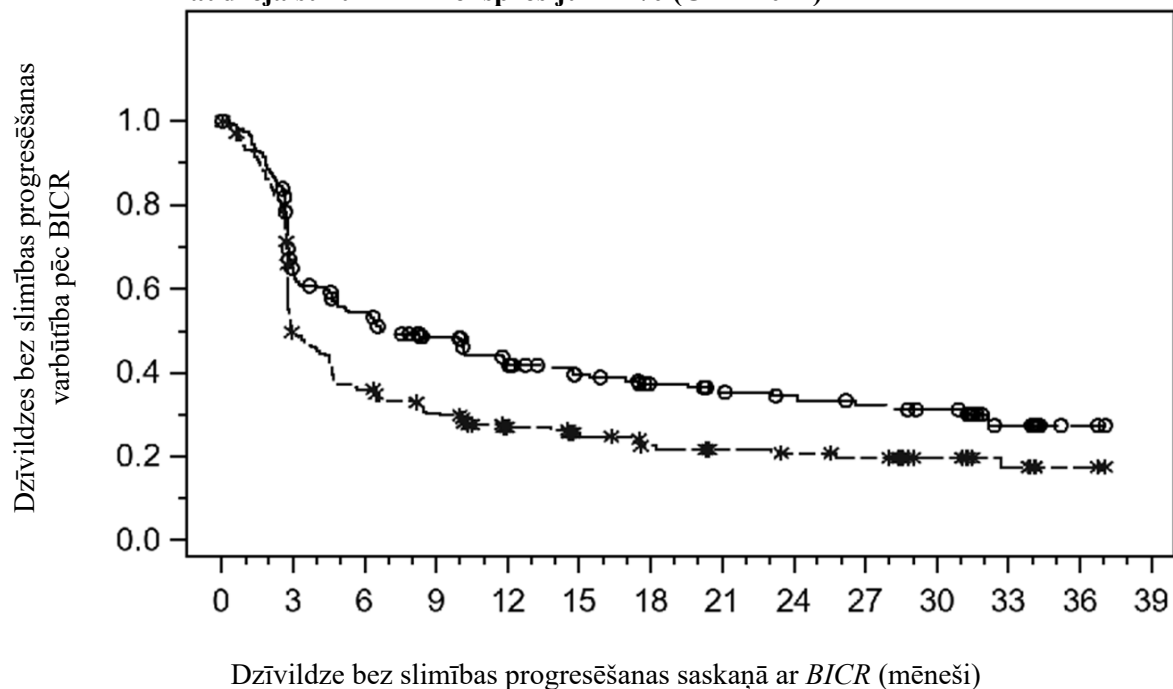
Novērošanas laika pagarinājuma mediāna 17,78 mēneši (ITT populācijā).

NS = nav sasniegts.

Dzīvildzes bez slimības progresēšanas un kopējās dzīvildzes Kaplan-Meijera līknes pacientiem ar audzēja šūnu PDL1 ekspresiju  $< 1$  % ir norādītas attiecīgi 1. attēlā un 2. attēlā.



**1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līknes pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju < 1 % (CA224047)**



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs/relatlimabs

209 122 99 80 65 53 44 36 33 30 27 20 2 0

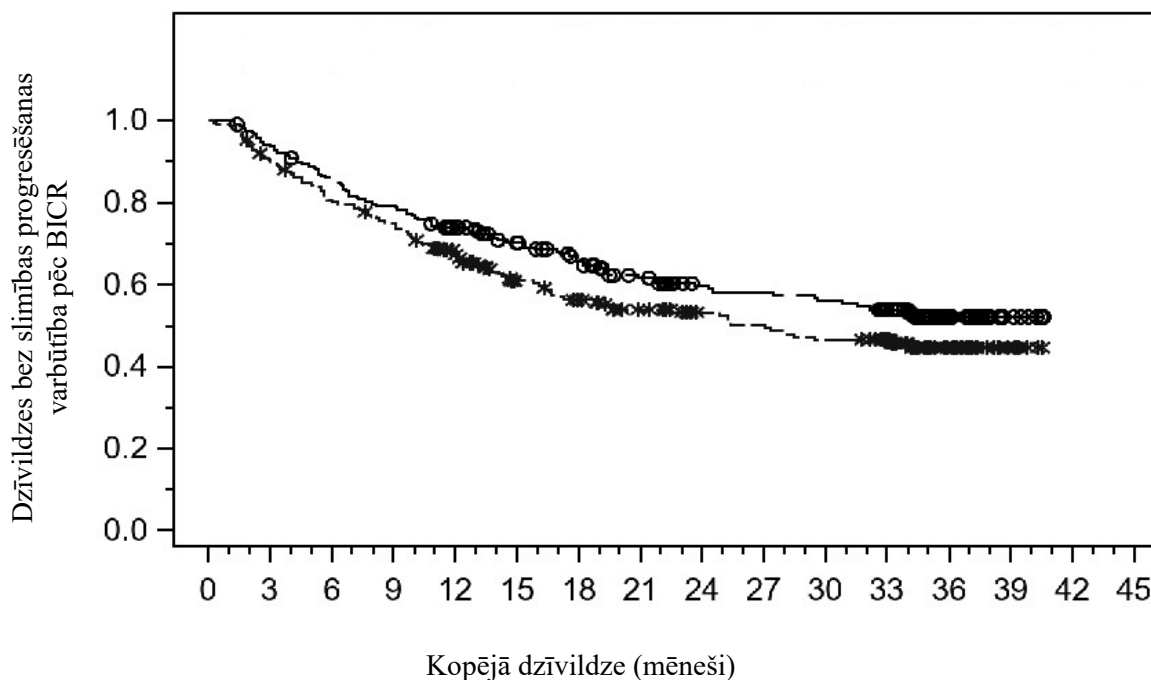
Nivolumabs

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

---○--- Nivolumabs/relatlimabs (gadījumi: 124/209), mediāna (95 % TI): 6,67 mēneši (4,67; 11,99)

---\*--- Nivolumabs (gadījumi: 155/212), mediāna (95 % TI): 2,96 mēneši (2,79; 4,50)

2. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līknes pacientiem ar audzēja šūnu PD-L1 ekspresiju < 1 % (CA224047)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Nivolumabs/relatlimabs

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

Nivolumabs

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

---○--- Nivolumabs/relatlimabs (gadījumi: 89/209), mediāna (95 % TI): NS mēneši (27,43; NS)

---\*--- Nivolumabs (gadījumi: 104/212), mediāna (95 % TI): 27,04 mēneši (17,12; NS)

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Relatlimaba farmakokinētika (FK) pēc nivolumaba un relatlimaba kombinācijas ievadīšanas tika raksturota pacientiem ar dažādu veidu audzējiem, kuri saņēma relatlimaba devu no 20 mg līdz 800 mg ik pēc 2 nedēļām un no 160 mg līdz 1440 mg ik pēc 4 nedēļām monoterapijas veidā vai kombinācijā ar nivolumaba 80 mg vai 240 mg devu ik pēc 2 nedēļām vai 480 mg devu ik pēc 4 nedēļām.

Relatlimaba līdzsvara koncentrācija asinīs, zāles ievadot ik pēc 4 nedēļām, tika panākta līdz 16. nedēļai, un sistēmiskā akumulācija bija 1,9 reizes lielāka. Relatlimaba vidējā koncentrācija ( $C_{avg}$ ) pēc pirmās devas palielinājās proporcionāli devai, lietojot  $\geq 160$  mg devas ik pēc 4 nedēļām.

4. tabula. Nivolumaba un relatlimaba līdzsvara līdzsvara koncentrācijas iedarbības vidējās ģeometriskās vērtības (CV %) pēc 480 mg nivolumaba un 160 mg relatlimaba fiksētu devu kombinācijas ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām

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

Pamatojoties uz populācijas FK datiem, tika prognozēts, ka nivolumaba un relatlimaba FDK ievadīšana 30 un 60 minūšu ilgas infūzijas veidā izraisa līdzīgu (< 1 % atšķirība) nivolumaba un relatlimaba iedarbību.

Pētījumā CA224047 nivolumaba ģeometriskā vidējā  $C_{min}$  līdzsvara koncentrācijā nivolumaba un relatlimaba kombinācijas grupā līdzīga kā nivolumaba grupā, un ģeometriskā vidējā attiecība bija 0,931 (95 % TI: 0,855–1,013).

### Izkliede

Izkliedes tilpuma vidējā ģeometriskā vērtība (CV %) līdzsvara koncentrācijā nivolumabam ir 6,65 l (19,2 %), bet relatlimabam – 6,65 l (19,8 %).

### Biotransformācija

Nivolumabs un relatlimabs ir terapeitiskas IgG4 monoklonālās antivielas, kas ar lizosomu vai receptoru medītētas endocitozes palīdzību tiek katabolizētas par maziem peptīdiem, aminoskābēm un maziem ogļhidrātiem.

### Eliminācija

Nivolumaba klīrenss līdzsvara koncentrācijā ir par 21,1 % mazāks [ģeometriskā vidējā vērtība (CV %) 7,57 ml/h (40,1 %)] nekā pēc pirmās devas [9,59 ml/h (40,3 %)], un terminālais eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir 26,5 dienas (36,4 %).

Relatlimaba klīrenss līdzsvara koncentrācijā ir par 9,7 % mazāks (ģeometriskā vidējā vērtība (CV %), 5,48 ml/h (41,3 %)) nekā pēc pirmās devas [6,06 ml/h (38,9 %)]. Pēc 160 mg relatlimaba un 480 mg nivolumaba ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām relatlimaba efektīvā eliminācijas pusperioda ( $t_{1/2}$ ) vidējā ģeometriskā vērtība (CV %) relatlimabam ir 26,2 dienas (37 %).

### Īpašas pacientu grupas

Populācijas FK analīze liecināja, ka turpmāk nosauktie faktori klīniski nozīmīgi neietekmē nivolumaba un relatlimaba klīrensu: vecums (diapazons no 17 līdz 92 gadiem), dzimums, [vīrieši (1056) un sievietes (657)] vai rase [baltās rases pārstāvji (1655), afroamerikāņi (167) un aziāti (41)]. Ķermeņa masa (diapazons: no 37 līdz 170 kg) bija nozīmīgs nivolumaba un relatlimaba FK kovariāts, tomēr, pamatojoties uz iedarbības un atbildes reakcijas analīzi, tai nav klīniski nozīmīgas ietekmes.

### *Pediātriskā populācija*

Ierobežoti dati liecina, ka nivolumaba klīrenss un izkliedes tilpums pusaudžiem ar norobežotiem audzējiem bija attiecīgi par 36 % un 16 % mazāks nekā pieaugušo kontroles grupā. Nav zināms, vai tas attiecas uz pacientiem ar melanomu un vai arī relatlimaba klīrenss un izkliedes tilpums pusaudžiem ir mazāks nekā pieaugušajiem. Tomēr, pamatojoties uz populācijas FK simulācijas datiem, pēc vienādas ieteicamās devas ievadīšanas nivolumaba un relatlimaba iedarbība pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg varētu būt līdzīga pēc drošuma un efektivitātes kā pieaugušajiem ar tādu pašu ķermeņa masu.

### *Nieru darbības traucējumi*

Nieru darbības traucējumu ietekme uz nivolumaba un relatlimaba klīrensu tika vērtēta, izmantojot populācijas FK analīzi, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija normāla nieru darbība. Klīniski nozīmīgas nivolumaba vai relatlimaba klīrensa atšķirības pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību netika novērotas.

### *Aknu darbības traucējumi*

Aknu darbības traucējumu ietekme uz nivolumaba un relatlimaba klīrensu tika vērtēta, izmantojot populācijas FK analīzi, pacientiem ar viegliem (kopējā bilirubīna koncentrācija [KB] mazāka par vai vienāda ar normas augšējo robežu [NAR] un AsAT līmenis pārsniedz NAR vai KB līmenis ir no 1 līdz 1,5 reizēm augstāks par NAR un jebkāds AsAT līmenis) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (KB līmenis no 1,5 līdz 3 reizēm augstāks par NAR un jebkāds AsAT līmenis) salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija normāla aknu darbība. Klīniski nozīmīgas nivolumaba vai relatlimaba klīrensa atšķirības pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu aknu darbību netika novērotas.

### *Imūngenitāte*

Novērotā zemā terapijas laikā radušos antivielu pret nivolumabu un terapijas laikā radušos antivielu pret relatlimabu sastopamība neietekmēja nivolumaba un relatlimaba FK.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

#### Nivolumabs kombinācijā ar relatlimabu

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu nivolumaba un relatlimaba iespējamo kancerogenitāti, genotoksicitāti vai reproduktīvo un attīstības toksicitāti, nav veikti.

Vienā 1 mēnesi ilgā pētījumā ar mērķiem, kuriem tika ievadīts nivolumabs un relatlimabs, tika novērots iekaisums centrālajā nervu sistēmā (asinsvadu pinumā, asinsvados, smadzeņu apvalkos, muguras smadzenēs) un reproduktīvajos orgānos (sēklinieku piedēkļos, sēklas pūslīšos un sēkliniekos). Kaut gan šai kombinācijai drošuma robežas netika noteiktas, šī iedarbība radās, lietojot devas, kas atbilst nozīmīgi augstākām iedarbības devām (13 reizes augstāka nivolumabam un 97 reizes augstāka relatlimabam), nekā tika sasniegtas pacientiem.

#### Relatlimabs

Pētījumos ar dzīvniekiem iegūti dati par relatlimaba ietekmi uz grūsnību un reproduktīvajām funkcijām nav pieejami. Embriofetālās toksicitātes pētījumā ar pelēm, kurā tika izmantotas peļu anti-LAG3 antivielas, netika novērota ietekme uz mātīti vai augļa attīstību. Relatlimaba ietekme uz prenatālo un postnatālo attīstību nav novērtēta, tomēr, pamatojoties uz tā darbības mehānismu, relatlimaba LAG-3 bloķējošās iedarbības negatīvā ietekme uz grūtniecību var būt līdzīga nivolumaba ietekmei. Fertilitātes pētījumi ar relatlimabu nav veikti.

#### Nivolumabs

Peļu grūsnības modeļos pierādīts, ka PD-1/PD-L1 ceļu blokāde samazina toleranci pret augli un palielina augļa bojāejas biežumu. Nivolumaba ietekme uz prenatālo un postnatālo attīstību tika novērtēta mērķiem, kuriem laikā no organoģenēzes sākuma pirmajā trimestrī līdz dzemdībām nivolumabs tika ievadīts divas reizes nedēļā, un nivolumaba iedarbība (pamatojoties uz AUC) 8 vai 35 reizes pārsniedza iedarbību pēc nivolumaba lietošanas klīniskā 3 mg/kg devā. Sākot ar trešo trimestri, aborta biežums un neonatālā mirstība palielinājās no devas atkarīgā veidā.

Pārējie pēcnācēji mātītēm, kurām tika ievadīts nivolumabs, izdzīvoja līdz paredzētajam dzemdību laikam, un tiem netika novērotas ar zālēm saistītas klīniskas pazīmes, novirzes no normālas attīstības, ietekme uz orgānu vai ķermeņa masu vai makroskopiskas vai mikroskopiskas patoloģiskas izmaiņas. Augšanas indikatoru, kā arī teratogenitātes, neurobiheviiorālo, imunoloģisko un klīniskās patoloģijas rādītāju vērtēšanas rezultāti 6 mēnešu laikā pēc dzimšanas bija līdzīgi kontroles grupai. Tomēr, pamatojoties uz darbības mehānismu, augļa pakļaušana nivolumaba iedarbībai un arī relatlimaba iedarbībai var paaugstināt ar imunitāti saistīto traucējumu rašanās vai normālas imūnās atbildes reakcijas izmaiņu risku, un pelēm ar PD-1 un PD-1/LAG-3 inaktivējošām mutācijām tika novēroti ar imunitāti saistīti traucējumi. Fertilitātes pētījumi ar nivolumabu nav veikti.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns

Histidīna hidrohlorīda monohidrāts

Saharoze

Pentefīnskābe (dietilēnetriamīnpentaetiķskābe)

Polisorbāts 80 (E433)

Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Opdualag nedrīkst ievadīt infūzijas veidā vienlaikus ar citām zālēm caur vienu un to pašu intravenozo sistēmu.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

#### Neatvērts flakons

3 gadi

#### Pēc infūzijas sagatavošanas

Sagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte no sagatavošanas brīža ir pierādīta šādi (laikā ir iekļauts ievadīšanas periods):

Infūzijas sagatavošana	Gatavā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte	
	Uzglabāšana 2 °C - 8 °C temperatūrā, sargājot no gaismas	Uzglabāšana istabas temperatūrā (≤ 25 °C) un istabas apgaismojumā
Neatšķaidīts vai atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām	30 dienas	24 stundas (no kopējā 30 dienu uzglabāšanas perioda)
Atšķaidīts ar 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām	7 dienas	24 stundas (no kopējā 7 dienu uzglabāšanas perioda)

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums neatkarīgi no šķīdinātāja jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par sagatavotā šķīduma uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, ja vien pagatavošana netika veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos (skatīt 6.6. apakšpunktu).

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Turēt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtu flakonu drīkst uzglabāt kontrolētā istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 72 stundām.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc infūzijas sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumā ir viens 25 ml flakons (I klases stikls) ar aizbāzni (pārklāta butilgumija) un dzeltenu noplēšamu alumīnija vāciņu. Katrs flakons satur 21,3 ml šķīduma, kas ietver 1,3 ml papildu tilpumu.

### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Opdualag tiek piegādāts vienas devas flakonā un nesatur konservantus. Pagatavošana jāveic speciāli apmācītam personālam saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši, ievērojot aseptikas tehniku.

Opdualag intravenozai ievadīšanai var izmantot:

- neatšķaidītu — pēc pārņemšanas infūzijas tvertnē ar atbilstošu sterilu šļirci;
- pēc atšķaidīšanas saskaņā ar šādām norādēm:
  - galīgajai koncentrācijai infūzijā ir jābūt diapazonā no 3 mg/ml nivolumaba un 1 mg/ml relatlimaba līdz 12 mg/ml nivolumaba un 4 mg/ml relatlimaba;
  - kopējais infūzijas tilpums nedrīkst pārsniegt 160 ml. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, kopējais infūzijas tilpums nedrīkst pārsniegt 4 ml uz katru kilogramu pacienta ķermeņa masas.

Opdualag koncentrātu var atšķaidīt ar:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai
- 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

#### Infūzijas sagatavošana

- Pārbaudiet, vai Opdualag koncentrātā nav sīku daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Nekratiet flakonu. Opdualag ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur neraksturīgas daļiņas, flakons jāiznīcina.
- Ar sterilu šļirci paņemiet vajadzīgo Opdualag koncentrāta tilpumu un pārnesiet to sterilā intravenozā tvertnē (no etilvinilacetāta [EVA], polivinilhlorīda [PVH] vai poliolefīna).
- Ja nepieciešams, atšķaidiet Opdualag šķīdumu ar vajadzīgo tilpumu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām. Lai atvieglotu sagatavošanu, koncentrātu var pārnest iepriekš uzpildītā tvertnē, kurā ir atbilstošs daudzums 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām.
- Uzmanīgi samaisiet infūziju, manuāli grozot. Nekratiet.

#### Ievadīšana

Opdualag infūziju nedrīkst ievadīt intravenozas vienmomenta vai *bolus* injekcijas veidā.

Ievadiet Opdualag infūziju intravenozi 30 minūšu laikā.

Ieteicams izmantot infūzijas sistēmas ar integrētu vai pievienotu sterilu, apirogēnu filtru, kuram ir zema olbaltumvielu saistīšanas spēja (poru izmērs ir no 0,2 µm līdz 1,2 µm).

Opdualag infūzija ir saderīga ar EVA, PVH un poliolefīna tvertnēm, PVH infūziju sistēmām un integrētiem filtriem, kuriem ir poliētersulfona (PES), neilona vai polivinilidēnfluorīda (PVDF) membrānas ar poru izmēru no 0,2 µm līdz 1,2 µm.

Infūziju nedrīkst ievadīt vienā intravenozā sistēmā kopā ar citām zālēm.

Pēc Opdualag devas ievadīšanas izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

#### Atkritumu likvidēšana

Neizlietoto šķīdumu infūzijām nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/22/1679/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvo vielu ražotāja nosaukums un adrese

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

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **• Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās, ka visās dalībvalstīs, kuru tirgū paredzēts laist Opdualag, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu nozīmēt un lietot Opdualag, būs pieejamas/tiks nodrošinātas pacientiem paredzētas kartītes.



Pacienta kartītei jāsaturs šāda galvenā informācija:

- Opdualag terapija var paaugstināt tādu blakusparādību risku kā:
  - ar imunitāti saistīts pneimonīts;
  - ar imunitāti saistīts kolīts;
  - ar imunitāti saistīts hepatīts;
  - ar imunitāti saistītas endokrinopātijas;
  - ar imunitāti saistīts nefrīts un nieru darbības traucējumi;
  - ar imunitāti saistītas ādas blakusparādības;
  - ar imunitāti saistīts miokardīts;
  - citas ar imunitāti saistītas blakusparādības.
- Drošuma apdraudējuma pazīmes vai simptomi, un kādos gadījumos nepieciešama VAS palīdzība.
- Ārsta, kurš paraksta Opdualag, kontaktinformācija.

Pirms Opdualag laišanas dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašnieks saskaņos iepriekš minētā izglītojošā materiāla formātu un saturu ar nacionālo kompetento iestādi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
nivolumabum/relatlimabum

#### **2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI**

Katrs mililitrs koncentrāta satur 12 mg nivolumaba un 4 mg relatlimaba.  
Viens 20 ml flakons satur 240 mg nivolumaba un 80 mg relatlimaba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, pentefīnskābe, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Turēt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/22/1679/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **FLAKONA ETIĶETE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Opdualag 240 mg/80 mg sterils koncentrāts  
nivolumabum/relatlimabum

#### **2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI**

Katrs mililitrs koncentrāta satur 12 mg nivolumaba un 4 mg relatlimaba.  
Viens 20 ml flakons satur 240 mg nivolumaba un 80 mg relatlimaba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, pentefīnskābe, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Sterils koncentrāts  
20 ml

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Turēt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/22/1679/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Opdualag 240 mg/80 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai nivolumabum/relatlimabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ir svarīgi ārstēšanas laikā nēsāt sev līdzī pacienta kartīti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Opdualag un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Opdualag lietošanas
3. Kā lietot Opdualag
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Opdualag
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Opdualag un kādam nolūkam to lieto**

Opdualag ir pretvēža zāles, ko lieto, lai ārstētu progresējošu melanomu (noteikta veida ādas vēzis, kas var izplatīties visā organismā). Tās lieto pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Opdualag satur divas aktīvās vielas – nivolumabu un relatlimabu. Abas aktīvās vielas ir monoklonālās antivielas – olbaltumvielas, kuras atpazīst un saistās ar specifisku mērķa vielu organismā. Nivolumabs saistās ar mērķa olbaltumvielu, ko sauc par PD 1 receptoru. Relatlimabs saistās ar mērķa olbaltumvielu, ko sauc par LAG-3.

PD 1 un LAG-3 var bloķēt T limfocītu (leikocītu veids, kas ir organisma dabiskās aizsargsistēmas — imūnās sistēmas — daļa) darbību. Piesaistoties pie abām olbaltumvielām, nivolumabs un relatlimabs bloķē to darbību un kavē to T limfocītus nomācošo ietekmi. Tas palīdz pastiprināt T limfocītu iedarbību pret ļaundabīgajām melanomas šūnām.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Opdualag lietošanas**

##### **Nelietojiet Opdualag šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret nivolumabu, relatlimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Opdualag lietošanas konsultējieties ar ārstu, jo tas var izraisīt:

- plaušu darbības traucējumus, piemēram, apgrūtinātu elpošanu vai klepu. Šīs pazīmes var liecināt par plaušu iekaisumu (pneimonītu vai intersticiālu plaušu slimību);
- caureju (ūdeņainu, šķidru vai mīkstu vēdera izeju) vai jebkādas zarnu iekaisuma (kolīta) simptomus, piemēram, sāpes vēderā un gļotas vai asinis fecēs;
- aknu iekaisumu (hepatītu). Hepatīta pazīmes un simptomi var būt novirzes aknu funkcionālajos izmeklējumos, acu vai ādas dzelte, sāpes vēdera labajā pusē vai nogurums;

- nieru iekaisumu vai nieru darbības traucējumus. To pazīmes un simptomi var būt novirzes nieru funkciju izmeklējumos vai samazināts urīna daudzums;
- hormonus veidojošo dziedzeru (tai skaitā hipofīzes, vairogdziedzera un virsnieru) darbības traucējumus, kas var ietekmēt šo dziedzeru darbību. Šo dziedzeru darbības traucējumu pazīmes un simptomi var būt nespēks (ārkārtējs nogurums), ķermeņa masas izmaiņas vai galvassāpes un redzes traucējumi;
- cukura diabētu, tai skaitā nopietnu, dažreiz dzīvībai bīstamu traucējumu, ko izraisa skābes uzkrāšanās asinīs diabēta ietekmē (diabētiskā ketoacidoze). Iespējamie simptomi ir neparasti pastiprināta izsalkuma vai slāpju sajūta, biežāka nepieciešamība urinēt, novājēšana, nogurums vai apgrūtināta spēja domāt skaidri, salda vai augļaina elpas smarža, salda vai metāliska garša mutē, urīna vai sviedru smaržas pārmaiņas, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā un dziļa vai ātra elpošana;
- ādas iekaisumu, kas var izraisīt smagas ādas reakcijas (tās sauc par toksisko epidermas nekrolīzi un Stīvensa-Džonsona sindromu). Smagas ādas reakcijas iespējamās pazīmes un simptomi ir izsitumi, nieze un ādas lobīšanās (var būt letāla);
- sirds muskuļa iekaisumu (miokardītu); tā simptomi un pazīmes var būt sāpes krūškurvī, neritmiska un/vai paātrināta sirdsdarbība, nogurums, potīšu tūska vai elpas trūkums;
- hemofagocītisku limfocitocitozi. Reta slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma izstrādā pārāk daudz normālu šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek sauktas par histiocītiem un limfocītiem. Simptomi var būt palielinātas aknas un/vai liesa, izsitumi uz ādas, iekaisuši limfmezgli, apgrūtināta elpošana, nosliece uz zilumu veidošanos, nieru darbības novirzes un sirdsdarbības traucējumi;
- norobežota orgāna transplantāta atgrūšanu;
- transplantāta reakciju pret saimnieku pēc cilmes šūnu transplantācijas (kad transplantētās donora šūnas uzbrūk saimnieka organisma šūnām). Ja Jums ir veikta šāda transplantācijas procedūra, ārsts lems, vai Jūs drīkstat saņemt ārstēšanu ar Opdualag. Transplantāta reakcija pret saimnieku var būt smaga un izraisīt nāvi;
- ar infūziju saistītas reakcijas, kas var ietvert elpas trūkumu, niezi vai izsitumus, reiboni vai drudzi.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir radusies kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem vai tie pastiprinās. Nemēģiniet pats ārstēt simptomus ar citām zālēm. Ārsts var:

- nozīmēt Jums citas zāles, lai novērstu komplikācijas un mazinātu simptomus;
- izlaist nākamās Opdualag devas ievadīšanu;
- pilnīgi pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Opdualag.

Lūdzu, ņemiet vērā, ka dažkārt šīs pazīmes un simptomi parādās vēlāk un var rasties vairākas nedēļas vai mēnešus pēc pēdējās devas. Pirms ārstēšanas ārsts pārbaudīs Jūsu vispārējo veselības stāvokli. Ārstēšanas laikā Jums tiks veiktas arī asins analīzes.

Pirms Opdualag lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir aktīva autoimūna slimība (stāvoklis, kad organisms uzbrūk savām šūnām);
- ja Jums ir acs melanoma;
- ja Jums ir teikts, ka vēzis ir izplatījies galvas smadzenēs;
- ja esat lietojis zāles imūnās sistēmas nomākšanai.

### **Bērni un pusaudži**

Opdualag nedrīkst lietot bērni līdz 12 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Opdualag**

Pirms Opdualag ievadīšanas pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkādas imūno sistēmu nomācošas zāles, piemēram, kortikosteroīdus, jo šīs zāles var ietekmēt Opdualag iedarbību. Taču Opdualag terapijas laikā ārsts var Jums nozīmēt kortikosteroīdus, lai mazinātu jebkādas iespējamās blakusparādības, kādas varētu rasties ārstēšanas laikā.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai plānojat lietot. Ārstēšanas laikā nelietojiet nekādas citas zāles, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

**Nelietojiet Opdualag, ja Jums ir iestājusies grūtniecība** un ārsts nav īpaši norādījis lietot šīs zāles. Opdualag ietekme uz grūtniecēm nav zināma, taču aktīvās vielas nivolumabs un relatlimabs var kaitēt vēl nedzimušam bērnam.

- Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Opdualag terapijas laikā un vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Opdualag devas Jums jālieto efektīva pretapaugļošanās metode.
- Ja Opdualag lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, informējiet par to savu ārstu.

Nav zināms, vai Opdualag izdalās cilvēka pienā. Opdualag lietošanas laikā vai pēc tā lietošanas beigām pirms bērna barošanas ar krūti konsultējieties ar ārstu par ieguvumiem un riskiem.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Opdualag nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr, kamēr neesat pārliecinājies, ka Opdualag neietekmē Jūs negatīvi, ievērojiet piesardzību, veicot šādas darbības.

### **Pacienta kartīte**

Jūs atradīsiet šīs lietošanas instrukcijas galveno informāciju arī ārsta izsniegtajā pacienta kartītē. Svarīgi ir saglabāt šo pacienta kartīti un parādīt to Jūsu partnerim vai aprūpētājiem.

## **3. Kā lietot Opdualag**

### **Cik daudz Opdualag tiek ievadīts**

Ieteicamā deva infūzijas veidā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ir 480 mg nivolumaba un 160 mg relatlimaba ik pēc 4 nedēļām. Šī deva ir noteikta pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 30 kg.

Atkarībā no devas piemērotu Opdualag daudzumu pirms lietošanas var atšķaidīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām. Opdualag var lietot arī neatšķaidītā veidā.

### **Kā Opdualag tiek ievadīts**

Ārstēšanu ar Opdualag Jūs saņemsiet slimnīcā vai klīnikā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Opdualag Jums ievadīs infūzijas (pilienu) veidā vēnā ik pēc 4 nedēļām. Katra infūzija ilgst aptuveni 30 minūtes.

Ārsts turpinās ārstēšanu ar Opdualag, kamēr vien saglabāsies ieguvums no šīm zālēm vai līdz brīdim, kad blakusparādības kļūs pārāk smagas.

### **Ja esat izlaidis Opdualag devu**

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visām Opdualag ievadīšanas vizītēm. Ja esat izlaidis vizīti, vaicājiet ārstam, kad iespējams ieplānot nākamo zāļu devu.

### **Ja pārtraucat lietot Opdualag**

Ārstēšanas pārtraukšana var apturēt zāļu iedarbību. Nepārtrauciet ārstēšanu ar Opdualag, ja vien neesat pārrunājis to ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts tās pārrunās ar Jums un izskaidros ar ārstēšanu saistīto risku un ieguvumu.

**Pievērsiet uzmanību svarīgiem iekaisuma simptomiem** (kuri ir aprakstīti 2. punktā, sadaļā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Opdualag ietekmē imūno sistēmu un var izraisīt iekaisumu Jūsu organismā. Iekaisums var nopietni bojāt organismu, daži iekaisuma stāvokļi var būt dzīvībai bīstami un tie ir jāārstē vai arī jāpārtrauc Opdualag lietošana.

Lietojot Opdualag, ir ziņots par šādām blakusparādībām.

##### **Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

- urīnceļu (organisma daļas, kuras uzkrāj un izvada urīnu) infekcija;
- samazināts eritrocītu (skābekli pārnesošo šūnu) un leukocītu (limfocītu, neitrofilo leukocītu, kas ir infekciju apkarojošas šūnas) skaits;
- vairogdziedzera nepietiekama aktivitāte (kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos);
- samazināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- apgrūtināta elpošana, klepus;
- caureja (ūdeņaina, šķidra vai mīksta vēdera izeja), vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums;
- izsitumi uz ādas (reizēm ar pūšļiem), ādas krāsas izmaiņas plankumu veidā (vitiligo), nieze;
- sāpes muskuļos, kaulos un locītavās;
- noguruma vai vājuma sajūta, drudzis.

Izmaiņas ārsta veikto laboratorisko analīžu rezultātos var būt:

- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (palielināts aknu enzīmu sārmainās fosfatāzes, aspartāta aminotransferāzes, alanīna aminotransferāzes daudzums asinīs);
- nieru funkcionālo rādītāju novirzes (palielināts kreatinīna daudzums asinīs);
- samazināts nātrijs un magnija daudzums asinīs, palielināts vai samazināts kalcija un kālija daudzums asinīs.

##### **Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):**

- augšējo elpceļu (deguna un augšējo elpošanas ceļu) infekcijas;
- trombocītu (palīdz asinīm sarecēt) skaita samazināšanās, dažu veidu leukocītu skaita palielināšanās;
- virsnieru dziedzeru hormonu sekrēcijas samazināšanās; galvas smadzeņu pamatnē esošā dziedzera – hipofīzes – iekaisums (hipofizīts), vairogdziedzera pārmērīga aktivitāte vai iekaisums;
- cukura diabēts, zems cukura līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās, augsts gala produkta urīnskābes līmenis asinīs, pazemināts olbaltumvielu albumīnu līmenis asinīs, atūdeņošanās (dehidratācija);
- apjukums;
- nervu iekaisums (izraisa nejutību, vājumu, durstošas vai dedzinošas sāpes rokās un kājās), reibonis; garšas sajūtas izmaiņas;
- acu iekaisums (kas izraisa sāpes un apsārtumu, redzes traucējumus vai miglošanos), neskaidra redze, sausas acs sindroms, pārmērīga asarošana;
- sirds muskuļa iekaisums;
- vēnu iekaisums, kas var izraisīt apsārtumu, sāpīgumu un pietūkumu;
- plaušu iekaisums (pneimonīts), kam raksturīga klepošana un apgrūtināta elpošana; deguna aizlikums;
- zarnu iekaisums (kolīts), aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa iekaisums (gastrīts), apgrūtināta rīšana, čūlas mutē un aukstumpumpas, sausa mute;
- aknu iekaisums (hepatīts);
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki (alopēcija), nodalītu ādas laukumu apsārtums un nieze (lihenoidā keratoze), jutīgums pret gaismu, sausa āda;

- locītavu sāpes (artrīts), muskuļu spazmas, muskuļu vājums;
- nieru mazspēja (urīna daudzuma vai krāsas izmaiņas, asins piejaukums urīnā, potišu pietūkums, ēstgribas zudums), augsts olbaltumvielu līmenis urīnā;
- tūska (pietūkums), gripai līdzīgi simptomi, drebuļi;
- reakcijas, kas saistītas ar zāļu ievadīšanu.

Izmaiņas ārsta veikto laboratorisko analīžu rezultātos var būt:

- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts aknu enzīma gamma glutamiltransferāzes līmenis asinīs);
- paaugstināts nātrijs un magnija līmenis;
- paaugstināts troponīna (olbaltumvielas, kas parādās asinīs sirds bojājuma gadījumā) līmenis;
- paaugstināts glikozi (cukuru) šķeļoša enzīma (laktātdehidrogenāzes), taukus šķeļoša enzīma (lipāzes), cieti šķeļošā enzīma (amilāzes) līmenis.

#### **Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):**

- matu folikulu iekaisums un infekcija;
- traucējumi, kuru gadījumā eritrocīti tiek iznīcināti ātrāk, nekā tie veidojas (hemolītiska anēmija);
- galvas smadzeņu pamatnē esošā dziedzera – hipofīzes – nepietiekama aktivitāte, dzimumhormonus ražojošo dziedzeru nepietiekama aktivitāte;
- galvas smadzeņu iekaisums, kas var ietvert apjukumu, drudzi, atmiņas traucējumus vai krampju lēkmes (encefalīts), īslaicīgs nervu iekaisums, kas izraisa sāpes, vājumu un ekstremitāšu paralīzi (Gijēna-Barē sindroms), redzes nerva iekaisums, kas var izraisīt pilnīgu vai daļēju redzes zudumu;
- iekaisīgi traucējumi, kas ietekmē acis, ādu un auss membrānas, galvas un muguras smadzenes (Fogta-Kojanagi-Harada slimība); sarkanas acis;
- šķidrums uzkrāšanās telpā ap sirdi;
- astma;
- barības vada (rīkli un kuņģi savienojošās daļas) iekaisums;
- žultsceļu iekaisums;
- ādas izsitumi un pūšļi uz kājām, rokām un vēdera (pemfigoīds), ādas slimība ar sabiezējušiem sarkanām ādas plankumiem, bieži ar sudrabainām zvīņām (psoriāze), nātrene (niezoši, pacelti izsitumi);
- muskuļu iekaisums, kas izraisa vājumu, pietūkumu un sāpes; slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma uzbrūk dziedzeriem, kas izdala mitrumu, piemēram, asaras un siekalas (Šēgrena sindroms); muskuļu iekaisums, kas rada sāpes vai stīvumu; locītavu iekaisums (sāpīgo locītavu slimība); slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma uzbrūk saviem audiem, izraisot vispārēju iekaisumu un audu bojājumu skartajos orgānos, piemēram, locītavās, ādā, galvas smadzenēs, plaušās, nierēs un asinsvados (sistēmiskā sarkanā vilkēde);
- nieru iekaisums;
- spermatozoīdu trūkums spermā.

Izmaiņas ārsta veikto analīžu rezultātos var būt:

- paaugstināts C reaktīvā proteīna līmenis;
- palielināts eritrocītu grimšanas ātrums.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### **5. Kā uzglabāt Opdualag**

Opdualag tiks ievadīts slimnīcā vai klīnikā, un veselības aprūpes speciālisti būs atbildīgi par tā uzglabāšanu.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Turēt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtu flakonu drīkst uzglabāt kontrolētā istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 72 stundām.

Neizlietoto šķīdumu infūzijām nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Opdualag satur**

- Aktīvās vielas ir nivolumabs un relatlimabs.  
Katrs mililitrs koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 12 mg nivolumaba un 4 mg relatlimaba.  
Viens 20 ml koncentrāta flakons satur 240 mg nivolumaba un 80 mg relatlimaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, pentetīnskābe, polisorbāts 80 (E433), ūdens injekcijām.

### **Opdualag ārējais izskats un iepakojums**

Opdualag koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums, kas nesatur daļiņas.

Tas ir pieejams kastītēs ar vienu stikla flakonu.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

Opdualag tiek piegādāts vienas devas flakonā un nesatur konservantus. Pagatavošana jāveic speciāli apmācītam personālam saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši, ievērojot aseptikas tehniku.

Opdualag intravenozai ievadīšanai var izmantot:

- neatšķaidītu — pēc pārvešanas infūzijas tvertnē ar atbilstošu sterilu šļirci;
- pēc atšķaidīšanas saskaņā ar šādām norādēm:
  - galīgajai koncentrācijai infūzijā ir jābūt diapazonā no 3 mg/ml nivolumaba un 1 mg/ml relatlimaba līdz 12 mg/ml nivolumaba un 4 mg/ml relatlimaba;
  - kopējais infūzijas tilpums nedrīkst pārsniegt 160 ml. Pacienti, kuri sver mazāk par 40 kg, kopējais infūzijas tilpums nedrīkst pārsniegt 4 ml uz katru kilogramu pacienta ķermeņa masas.

Opdualag koncentrātu var atšķaidīt ar kādu no šiem līdzekļiem:

- 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām;
- 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu injekcijām.

### **Infūzijas sagatavošana**

- Pārbaudiet, vai Opdualag koncentrātā nav sīku daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Nekratiet flakonu. Opdualag ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur neraksturīgas daļiņas, flakons jāiznīcina.
- Ar sterilu šļirci paņemiet vajadzīgo Opdualag koncentrāta tilpumu un pārnesiet koncentrātu sterilā intravenozā tvertnē (no etilvinilacetāta [EVA], polivinilhlorīda (PVH) vai poliolefīna). Katrā flakonā ir 21,3 ml šķīduma, kas ietver 1,3 ml papildu tilpumu.
- Ja nepieciešams, atšķaidiet Opdualag šķīdumu ar vajadzīgo 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām tilpumu. Lai atvieglotu sagatavošanu, koncentrātu var pārnest iepriekš uzpildītā tvertnē, kurā ir atbilstošs daudzums 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām.
- Uzmanīgi samaisiet infūziju, manuāli grozot. Nekratiet.

### **Ievadīšana**

Opdualag infūziju nedrīkst ievadīt intravenozas vienmomenta vai *bolus* injekcijas veidā.

Ievadiet Opdualag infūziju intravenozi 30 minūšu laikā.

Ieteicams izmantot infūzijas sistēmu ar integrētu vai pievienotu sterilu, apirogēnu filtru, kuram ir zema olbaltumvielu saistīšanas spēja (poru izmērs ir no 0,2 μm līdz 1,2 μm).

Opdualag infūzija ir saderīga ar EVA, PVH un poliolefīna tvertnēm, PVH infūziju sistēmām un integrētiem filtriem, kuriem ir poliētersulfona (PES), neilona vai polivinilidēna fluorīda (PVDF) membrānas ar poru izmēru no 0,2 μm līdz 1,2 μm.

Infūziju nedrīkst ievadīt vienā intravenozā sistēmā kopā ar citām zālēm.

Pēc Opdualag devas ievadīšanas izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

### **Uzglabāšanas nosacījumi un uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

Opdualag **jāuzglabā ledusskapī** (2 °C – 8 °C). Flakoni jāuzglabā oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Opdualag nedrīkst sasaldēt.

Neatvērtu flakonu drīkst uzglabāt kontrolētā istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 72 stundām.

Nelietot Opdualag pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

### Pēc infūzijas sagatavošanas

Sagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte no sagatavošanas brīža ir pierādīta šādi (laikos ir iekļauts ievadīšanas periods):

Infūzijas sagatavošana	Gatavā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte	
	Uzglabāšana 2 °C - 8 °C temperatūrā, sargājot no gaismas	Uzglabāšana istabas temperatūrā ( $\leq 25$ °C) un istabas apgaismojumā
Neatšķaidīts vai atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām	30 dienas	24 stundas (no kopējā 30 dienu uzglabāšanas perioda)
Atšķaidīts ar 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām	7 dienas	24 stundas (no kopējā 7 dienu uzglabāšanas perioda)

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums neatkarīgi no šķīdinātāja jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par sagatavotā šķīduma uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, ja vien pagatavošana netika veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

### **Atkritumu likvidēšana**

Neizlietoto šķīdumu infūzijām nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.