

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 12 mg nivolumaba in 4 mg relatlimaba. Ena viala z 20 ml vsebuje 240 mg nivolumaba in 80 mg relatlimaba.

Nivolumab in relatlimab sta humani monoklonski protitelesi IgG4 (imunoglobulina G4), pridobljeni iz ovarijskih celic kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena tekočina, ki praktično ne vsebuje delcev. Vrednost pH raztopine je približno 5,8, osmolalnost pa približno 310 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Opdualag je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic < 1 %.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Opdualag, morajo prejeti Kartico za bolnika. Bolnike je treba seznaniti s tveganji, povezanimi z zdravljenjem z zdravilom Opdualag (glejte tudi navodilo za uporabo).

Testiranje PD-L1

Izbira bolnikov za zdravljenje z zdravilom Opdualag mora temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, potrjeni z validiranim testom (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike, stare 12 let ali več, je 480 mg nivolumaba in 160 mg relatlimaba vsake 4 tedne v obliki 30-minutne intravenske infuzije. Ta odmerek je določen za mladostnike s telesno maso najmanj 30 kg (glejte poglavje 5.2).

Zdravljenje z zdravilom Opdualag mora trajati, dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolnik zdravljenje prenaša. Povečanje ali zmanjšanje odmerka ni priporočljivo. Na osnovi varnosti ali prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerke aplicirati z zamikom ali

zdravljenje ukiniti. Smernice za trajno ukinitvev zdravljenja ali zadržanje odmerkov so navedene v preglednici 1. Podrobne smernice za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov so navedene v poglavju 4.4.

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve zdravljenja z zdravilom Opdualag

Imunsko pogojeni neželeni učinek	Resnost	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojeni pnevmonitis	Pnevmonitis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo, se radiografsko ugotovljene nepravilnosti ne izboljšajo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Pnevmonitis stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni kolitis	Driska ali kolitis stopnje 2 ali 3	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi, če je bilo potrebno, ni končano.
	Driska ali kolitis stopnje 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni hepatitis	Zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin-aminotransferaze (ALT) na več kot 3- do 5-kratnik zgornje meje normalne vrednosti (ZMN) ali zvišanje vrednosti skupnega bilirubina na več kot 1,5- do 3-kratnik ZMN	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler se laboratorijske vrednosti ne povrnejo do izhodiščnih vrednosti in zdravljenje s kortikosteroidi, če je bilo potrebno, ni končano.
	Zvišanje vrednosti AST ali ALT na več kot 5-kratnik ZMN ne glede na izhodiščno vrednost ali zvišanje vrednosti skupnega bilirubina na več kot 3-kratnik ZMN ali sočasno zvišanje vrednosti AST ali ALT na več kot 3-kratnik ZMN in zvišanje vrednosti skupnega bilirubina na več kot 2-kratnik ZMN	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic	Zvišanje vrednosti kreatinina stopnje 2 ali 3	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler se vrednost kreatinina ne povrne do izhodiščne vrednosti in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Zvišanje vrednosti kreatinina stopnje 4	Zdravljenje trajno ukinite.

Imunsko pogojeni neželeni učinek	Resnost	Prilagoditev zdravljenja
Imunsko pogojene endokrinopatije	Simptomatski hipotiroidizem, hipertiroidizem ali hipofizitis stopnje 2 ali 3 Insuficienca nadledvičnih žlez stopnje 2 Sladkorna bolezen stopnje 3	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi (če je bilo potrebno za zdravljenje simptomov akutnega vnetja) ni končano. Če med hormonskim nadomestnim zdravljenjem ^a simptomi niso prisotni, je treba zdravljenje nadaljevati.
	Hipotiroidizem stopnje 4 Hipertiroidizem stopnje 4 Hipofizitis stopnje 4 Insuficienca nadledvičnih žlez stopnje 3 ali 4 Sladkorna bolezen stopnje 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo	Izpuščaj stopnje 3	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano.
	Sum na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksično epidermalno nekrolizo (TEN)	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite.
	Izpuščaj stopnje 4 Potrjeni SJS/TEN	Zdravljenje trajno ukinite (glejte poglavje 4.4).
Imunsko pogojeni miokarditis	Miokarditis stopnje 2	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite, dokler simptomi ne izzvenijo in zdravljenje s kortikosteroidi ni končano ^b .
	Miokarditis stopnje 3 ali 4	Zdravljenje trajno ukinite.
Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki	Stopnje 3 (prvi pojav)	Aplikacijo odmerka (odmerkov) zadržite.
	Stopnje 4 ali ponovitev stopnje 3, vztrajanje stopnje 2 ali 3 kljub prilagoditvi zdravljenja, nezmožnost zmanjšanja odmerka kortikosteroida na 10 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan	Zdravljenje trajno ukinite.

Opomba: Stopnje toksičnosti so navedene v skladu z različico 5.0 terminološko poenotenih kriterijev neželenih učinkov ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI-CTCAE v5 – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0).

^a Priporočila za hormonsko nadomestno zdravljenje so navedena v poglavju 4.4.

^b Pri bolnikih s predhodnim pojavom imunsko pogojenega miokarditisa varnost ponovne uvedbe zdravila Opdualag ni znana.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Opdualag pri otrocih, ki so mlajši od 12 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti.

Način uporabe

Zdravilo Opdualag je namenjeno le za intravensko uporabo. Zdravilo je treba dati v obliki 30-minutne intravenske infuzije.

Zdravilo Opdualag se ne sme aplicirati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije. Zdravilo Opdualag se lahko uporabi brez redčenja ali se razredči z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede priprave in ravnanja z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Vrednotenje statusa PD-L1

Pri vrednotenju statusa PD-L1 tumorja je pomembno, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo.

Imunsko pogojeni neželeni učinki

Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z relatlimabom se lahko pojavijo imunsko pogojeni neželeni učinki, ki zahtevajo ustrezno zdravljenje, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditve zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Možen je tudi sočasen pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki prizadenejo več kot le en organski sistem.

Bolnike je treba neprestano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki zdravila Opdualag lahko pojavijo v katerem koli času med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja.

V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se za zdravljenje neželenega učinka uporabi imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, je treba po izboljšanju uvesti vsaj 1-mesečno postopno zmanjševanje odmerka. Pri hitrem zmanjševanju odmerka se neželeni učinek lahko poslabša ali ponovi. Če se stanje kljub uporabi kortikosteroida poslabša ali ne izboljša, je treba dodatno uvesti še nekortikosteroidno imunosupresivno zdravljenje.

Dokler bolnik prejema imunosupresivne odmerke kortikosteroidov ali drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti, se zdravljenje z zdravilom Opdualag ne sme nadaljevati. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, se lahko profilaktično uporabljajo antibiotiki za preprečevanje oportunističnih okužb.

Če se kateri koli hudi imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi ali če se pojavi kateri koli življenje ogrožajoči imunsko pogojeni neželeni učinek, je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom so poročali o hudem pnevmonitisu ali bolezni pljučnega intersticija, vključno s smrtnim primerom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pnevmonitisa, kot so radiografske spremembe (npr. fokalni vzorci mlečnega stekla, krpasti infiltrati), dispneja in hipoksija. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru pnevmonitisa stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza od 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru pnevmonitisa stopnje 2 (simptomatski) je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z zdravilom Opdualag lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza od 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z zdravilom Opdualag pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni kolitis

Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom so poročali o hudi driski ali kolitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa, kot so bolečina v trebuhu in sluz in/ali kri v blatu. Pri bolnikih z imunsko pogojenim kolitisom, neodzivnim na kortikosteroide, so poročali o okužbi/reaktivaciji okužbe s citomegalovirusom (CMV). Izključiti je treba okužbe in druge vzroke driske, zato je treba izvesti ustrezne laboratorijske teste in dodatne preiskave. V primeru potrditve imunsko pogojenega kolitisa, neodzivnega na kortikosteroide, je treba razmisliti o dodatku alternativnega zaviralca imunske odzivnosti k zdravljenju s kortikosteroidi ali o zamenjavi kortikosteroidnega zdravljenja.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 4 je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza od 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 3 je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza od 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z zdravilom Opdualag lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti.

V primeru driske ali kolitisa stopnje 2 je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati. Če driska ali kolitis ne mineta, je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza od 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z zdravilom Opdualag po potrebi lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza od 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z zdravilom Opdualag pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom so poročali o hudem hepatitisu (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa, kot so zvišanje vrednosti aminotransferaz in skupnega bilirubina. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru zvišanja vrednosti AST ali ALT na več kot 5-kratnik ZMN ne glede na izhodiščno vrednost, zvišanja vrednosti skupnega bilirubina na več kot 3-kratnik ZMN ali sočasnega zvišanja vrednosti AST ali ALT na več kot 3-kratnik ZMN in zvišanja vrednosti skupnega bilirubina na več kot

2-kratnik ZMN je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza od 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru zvišanja vrednosti AST/ALT na več kot 3- do 5-kratnik ZMN ali zvišanja vrednosti skupnega bilirubina na več kot 1,5- do 3-kratnik ZMN je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati. Če se te laboratorijske vrednosti ne znižajo, je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza od 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z zdravilom Opdualag po potrebi lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza od 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z zdravilom Opdualag pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic

Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom so poročali o hudem nefritisu in okvari delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Večina bolnikov je imela le asimptomatsko zvišano vrednost serumskega kreatinina. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznijo.

V primeru zvišanja serumskega kreatinina stopnje 4 je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza od 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

V primeru zvišanja serumskega kreatinina stopnje 2 ali 3 je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza od 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z zdravilom Opdualag lahko nadaljuje. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza od 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z zdravilom Opdualag pa trajno ukiniti.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom so poročali o hudih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco), hipofizitisom (vključno s hipopituitarizmom) in sladkorno boleznijo. Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji so poročali o primerih diabetične ketoacidoze, zato bi se morda lahko pojavila tudi pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij, hiperglikemije in sprememb delovanja ščitnice (ob uvedbi zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je indicirano na osnovi kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajno odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba znake ali simptome endokrinopatij obravnavati kot imunsko pogojene.

Motnje delovanja žleze ščitnice

V primeru simptomatskega hipotiroidizma je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z nadomeščanjem ščitničnih hormonov. V primeru simptomatskega hipertiroidizma je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in po potrebi uvesti antitiroidno zdravljenje. V primeru suma na akutno vnetje ščitnice je treba razmisliti tudi o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza od 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z zdravilom Opdualag po potrebi lahko nadaljuje. Za zagotovitev, da je hormonsko nadomestno zdravljenje ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje ščitnice. V primeru življenja ogrožajočega (stopnja 4) hipertiroidizma ali hipotiroidizma je treba zdravilo Opdualag trajno ukiniti.

Insuficienca nadledvičnih žlez

V primeru hude (stopnja 3) ali življenje ogrožajoče (stopnja 4) insuficience nadledvičnih žlez je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti. V primeru simptomatske insuficience nadledvičnih žlez stopnje 2 je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje s fiziološkim nadomeščanjem kortikosteroidov. Za zagotovitev, da je zdravljenje z nadomeščanjem kortikosteroidov ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje nadledvičnih žlez in vrednosti hormonov.

Hipofizitis

V primeru življenje ogrožajočega (stopnja 4) hipofizitisa je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti. V primeru simptomatskega hipofizitisa stopnje 2 ali 3 je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z nadomeščanjem hormonov. V primeru suma na akutno vnetje hipofize je treba razmisliti tudi o uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza od 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z zdravilom Opdualag po potrebi lahko nadaljuje. Za zagotovitev, da je zdravljenje z nadomeščanjem hormonov ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati delovanje hipofize in vrednosti hormonov.

Sladkorna bolezen

V primeru simptomatske sladkorne bolezni je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in po potrebi uvesti zdravljenje z insulinom. Za zagotovitev, da je zdravljenje z insulinom ustrezno, je treba kontinuirano nadzirati vrednosti krvnega sladkorja. V primeru življenje ogrožajoče sladkorne bolezni je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti.

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo

Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom so poročali o hudem izpuščaju (glejte poglavje 4.8). V primeru izpuščaja stopnje 3 je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati, v primeru izpuščaja stopnje 4 pa zdravljenje ukiniti. V primeru hudega izpuščaja je treba uvesti zdravljenje z velikim odmerkom kortikosteroidov v odmerku, ki ustreza od 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji so poročali o redkih primerih SJS in TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom; ta neželena učinka bi se morda lahko pojavila tudi pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom. V primeru suma na simptome ali znake SJS ali TEN je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati, bolnika pa napotiti k ustreznemu specialistu na nadaljnje preiskave in zdravljenje. Če se med zdravljenjem z zdravilom Opdualag pri bolniku potrdi SJS ali TEN, je zdravljenje priporočljivo trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudimi ali življenje ogrožajočimi neželenimi učinki na kožo pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo je treba možnost uporabe zdravila Opdualag previdno pretehtati.

Imunsko pogojeni miokarditis

Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom so poročali o hudem imunsko pogojenem miokarditisu. Pri diagnostiki miokarditisa je potrebna velika mera previdnosti. Bolnike s srčnimi ali srčno-pljučnimi simptomi je treba ovrednotiti glede možnega miokarditisa. V primeru suma na miokarditis je treba takoj uvesti zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov (prednizon v odmerku od 1 do 2 mg/kg/dan ali metilprednizolon v odmerku od 1 do 2 mg/kg/dan), se nemudoma posvetovati s kardiologom in opraviti diagnostične preiskave v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami. Po potrditvi diagnoze miokarditisa je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati ali trajno ukiniti, kot je opisano spodaj.

V primeru miokarditisa stopnje 3 ali 4 je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza od 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona (glejte poglavje 4.2).

V primeru miokarditisa stopnje 2 je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku, ki ustreza od 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Opdualag. Če se stanje kljub uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi poslabša ali ne izboljša, je treba odmerek kortikosteroida povečati do odmerka, ki ustreza od 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona, zdravljenje z zdravilom Opdualag pa trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, so redko poročali o naslednjih klinično pomembnih imunsko pogojenih neželenih učinkih: uveitisu, pankreatitisu, Guillain-Barréjevem sindromu, miozitisu/rabdomiolizi, encefalitisu, hemolitični anemiji, Vogt-Koyanagi-Haradovem sindromu (VKH).

Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji ali nivolumabom v kombinaciji z drugimi odobrenimi učinkovinami so redko poročali o naslednjih dodatnih klinično pomembnih imunsko pogojenih neželenih učinkih: demielinizaciji, avtoimunski nevropatiji (vključno s parezo obraza in abducentnega živca), miasteniji gravis, miastenijskem sindromu, aseptičnem meningitisu, gastritisu, sarkoidozi, duodenitisu, hipoparatiroidizmu in neinfektivnem cistitisu.

V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Po izboljšanju in postopnem zmanjšanju odmerka kortikosteroida se zdravljenje z zdravilom Opdualag lahko nadaljuje. Če se kateri koli hudi imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi ali če se pojavi kateri koli življenje ogrožajoči imunsko pogojeni neželeni učinek, je treba zdravljenje z zdravilom Opdualag trajno ukiniti.

Druga pomembna opozorila in previdnostni ukrepi, vključno z učinki skupine

V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PD-1, poročali o zavrnitvi presadkov čvrstih organov. Zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri teh bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom in tveganje za morebitno zavrnitev organa.

Pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji, nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom in nivolumabom v kombinaciji z drugimi učinkovinami so poročali o hemofagocitni limfohistiocitozi (HLH), pri čemer so pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom poročali o enem dogodku s smrtnim izidom. Pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom je potrebna previdnost. Če je HLH potrjena, je treba zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom prekiniti in uvesti zdravljenje za HLH.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom pred alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic (HSCT – Haematopoietic Stem Cell Transplant) ali po njej, so poročali o hitro nastali in hudi bolezni presadka proti gostitelju (GVHD – graft-versus-host disease), ki se je v nekaterih primerih končala s smrtnim izidom. Zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom lahko poveča tveganje za hudo GVHD in smrt pri bolnikih, ki so imeli predhodno alogensko HSCT, predvsem tistih z GVHD v anamnezi. Pri teh bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom in možno tveganje.

Infuzijske reakcije

V kliničnih študijah nivolumaba v kombinaciji z relatlimabom so poročali o pojavu hudih infuzijskih reakcij (glejte poglavje 4.8). V primeru pojava hude ali življenje ogrožajoče infuzijske reakcije je treba infundiranje zdravila Opdualag prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Bolniki z blago ali zmerno infuzijsko reakcijo se lahko zdravijo z zdravilom Opdualag, vendar pa jih je med infundiranjem treba skrbno nadzirati, za preprečevanje infuzijskih reakcij pa uporabiti preventivno zdravljenje v skladu z lokalnimi smernicami.

Bolniki, ki so jih izključili iz ključne klinične študije pri napredovalem melanomu

Iz ključne klinične študije nivolumaba v kombinaciji z relatlimabom so izključili bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, zdravstvenimi stanji, pri katerih je bilo potrebno sistemsko zdravljenje s srednje velikimi ali velikimi odmerki kortikosteroidov ali zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, uvealnim melanomom, aktivnimi ali nezdravljenimi zasevki v možganih ali leptomeningah in bolnike z miokarditisom, zvišanjem vrednosti troponina na > 2-kratnik ZMN ali z oceno stanja telesne zmogljivosti ECOG ≥ 2 v anamnezi. Zaradi pomanjkanja podatkov je treba nivolumab v kombinaciji z relatlimabom pri teh populacijah bolnikov uporabljati previdno in pred uvedbo zdravljenja skrbno ovrednotiti razmerje med možno koristjo in tveganjem pri vsakem bolniku posebej.

Kartica za bolnika

Zdravnik mora bolniku pojasniti tveganja, povezana z zdravljenjem z zdravilom Opdualag. Bolnik bo prejel Kartico za bolnika in navodilo, naj ima Kartico vedno pri sebi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nivolumab in relatlimab sta humani monoklonski protitelesi, zato študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli. Ker se monoklonska protitelesa ne presnavljajo z encimi citokroma P450 (CYP) ali drugimi presnovnimi encimi, ki presnavljajo učinkovine, ni pričakovati, da bi zaviranje ali indukcija teh encimov zaradi sočasne uporabe drugih zdravil vplivala na farmakokinetiko relatlimaba ali nivolumaba.

Glede na to, da nivolumab in relatlimab ne vplivata na citokine v pomembni meri in posledično nimata učinka na ekspresijo encima citokroma P450, ni pričakovati, da bi nivolumab in relatlimab vplivala na farmakokinetiko drugih učinkovin, ki se presnavljajo z encimi CYP.

Sistemska imunosupresija

Pred uvedbo zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom se je treba izogniti uporabi sistemskih kortikosteroidov in drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti v izhodišču zaradi njihovega možnega vpliva na farmakodinamično aktivnost. Po uvedbi zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom pa se sistemski kortikosteroidi in druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti lahko uporabljajo za zdravljenje imunske pogojenih neželenih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Uporaba zdravila Opdualag ni priporočljiva pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Opdualag.

Nosečnost

Podatki o uporabi nivolumaba v kombinaciji z relatlimabom pri nosečnicah so omejeni. Glede na mehanizem delovanja in podatke iz študij na živalih nivolumab v kombinaciji z relatlimabom lahko škoduje plodu, če se uporablja pri nosečnicah. Študije na živalih, ki so prejemale nivolumab, so pokazale embriofetalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Znano je, da humani IgG4 prehajajo skozi placentarno bariero. Nivolumab in relatlimab sta IgG4, zato se lahko preneseta z matere na razvijajoči se plod. Zdravila Opdualag ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje.

Dojenje

Ni znano, ali se nivolumab in/ali relatlimab izločata v materino mleko. Znano je, da se humani IgG v prvih nekaj dneh po rojstvu izločajo v materino mleko, njihova koncentracija pa se kmalu zatem zniža na nizko raven; v tem kratkem obdobju tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Če je klinično potrebno, se pozneje zdravilo Opdualag med dojenjem lahko uporablja.

Plodnost

Študij, ki bi ovrednotile vpliv nivolumaba in/ali relatlimaba na plodnost, niso izvedli. Učinek nivolumaba in/ali relatlimaba na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Opdualag ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi možnih neželenih učinkov, kot sta utrujenost in omotica (glejte poglavje 4.8), je treba bolnikom svetovati previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev, dokler se z gotovostjo ne izkaže, da zdravilo Opdualag pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Nivolumab v kombinaciji z relatlimabom je povezan z imunsko pogojenimi neželenimi učinki (glejte »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj). Smernice za zdravljenje teh neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.4.

Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost (41 %), mišično-skeletna bolečina (32 %), izpuščaj (29 %), artralgijska (26 %), driska (26 %), srbenje (26 %), glavobol (20 %), navzea (19 %), kašelj (16 %), zmanjšanje apetita (16 %), hipotiroidizem (16 %), bolečina v trebuhu (14 %), vtiligo (13 %), zvišana telesna temperatura (12 %), zaprtje (11 %), okužba sečil (11 %), dispneja (10 %) in bruhanje (10 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so insuficienca nadledvičnih žlez (1,4 %), anemija (1,4 %), bolečina v hrbtu (1,1 %), kolitis (1,1 %), driska (1,1 %), miokarditis (1,1 %), pljučnica (1,1 %) in okužba sečil (1,1 %). Pojavnost neželenih učinkov stopnje 3–5 pri bolnikih z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom je bila 43 % pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, in 35 % pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom.

Seznam neželenih učinkov

Varnost nivolumaba v kombinaciji z relatlimabom so ocenili pri 355 bolnikih z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom (študija CA224047). Neželeni učinki so v preglednici 2 navedeni na osnovi zbranih podatkov pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, pri čemer je bila mediana spremljanja 19,94 meseca. Pogostnosti, navedene zgoraj in v preglednici 2, temeljijo na pogostnostih neželenih učinkov zaradi vseh vzrokov. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki v kliničnih študijah

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	okužba sečil
Pogosti	okužba zgornjih dihal
Občasni	folikulitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	anemija ^a , limfopenija ^a , nevtropenija ^a , levkopenija ^a
Pogosti	trombocitopenija ^a , eozinofilija
Občasni	hemolitična anemija
Bolezni endokrinega sistema	
Zelo pogosti	hipotiroidizem
Pogosti	insuficienca nadledvičnih žlez, hipofizitis, hipertiroidizem, tiroiditis
Občasni	hipopituitarizem, hipogonadizem

Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšanje apetita
Pogosti	sladkorna bolezen, hipoglikemija ^a , zmanjšanje telesne mase, hiperurikemija, hipoalbuminemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	
Pogosti	zmedenost
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Pogosti	periferna nevropatija, omotica, disgevizija
Občasni	encefalitis, Guillain-Barréjev sindrom, optični nevritis
Očesne bolezni	
Pogosti	uveitis, okvara vida, suhe oči, povečano solzenje
Občasni	Vogt-Koyanagi-Haradova bolezen, hiperemija očesa
Srčne bolezni	
Pogosti	miokarditis
Občasni	perikardialni izliv
Žilne bolezni	
Pogosti	flebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	dispneja, kašelj
Pogosti	pnevmonitis ^b , nosna kongestija
Občasni	astma
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, zaprtje
Pogosti	kolitis, pankreatitis, gastritis, disfagija, stomatitis, suha usta
Občasni	ezofagitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	hepatitis
Občasni	holangitis
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	izpuščaj, vitiligo, srbenje
Pogosti	alopecija, lihenoidna keratoza, fotosenzitivna reakcija, suha koža
Občasni	pemfigoid, psoriza, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina, artralgijska
Pogosti	artritis, mišični krči, mišična šibkost
Občasni	miozitis, Sjogrenov sindrom, revmatska polimialgijska, revmatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus
Bolezni sečil	
Pogosti	odpoved ledvic, proteinurija
Občasni	nefritis
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni	azoospermija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, zvišana telesna temperatura
Pogosti	edem, gripi podobna bolezen, mrzlica

Preiskave	
Zelo pogosti	zvišanje vrednosti AST ^a , zvišanje vrednosti ALT ^a , hiponatriemija ^a , zvišanje vrednosti kreatinina ^a , zvišanje vrednosti alkalne fosfataze ^a , hiperkaliemija ^a , hipokalcemija ^a , hipomagneziemija ^a , hiperkalcemija ^a , hipokaliemija ^a
Pogosti	zvišanje vrednosti bilirubina ^a , hipernatriemija ^a , hipermagneziemija ^a , zvišanje vrednosti troponina, zvišanje vrednosti gama-glutamilttransferaze, zvišanje vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi, zvišanje vrednosti lipaze, zvišanje vrednosti amilaze
Občasni	zvišanje vrednosti C-reaktivnega proteina, povečana hitrost sedimentacije rdečih krvnih celic
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Pogosti	infuzijska reakcija

^a Pogostnost laboratorijskih terminov odraža delež bolnikov s poslabšanjem glede na izhodiščne laboratorijske izvide.

^b V klinični študiji so poročali o primeru s smrtnim izidom.

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, se je pnevmonitis, vključno z boleznijo pljučnega intersticija in s pljučnimi infiltrati, pojavil pri 5,1 % bolnikov. Pojavnost neželenih učinkov stopnje 3/4 je bila 0,8 %. Neželeni učinki s smrtnim izidom so se pojavili pri 0,28 % bolnikov. Mediani čas do nastopa je znašal 28 tednov (razpon: 3,6–94,4). Do izboljšanja je prišlo pri 83,3 % bolnikov, mediani čas do izboljšanja pa je znašal 12,0 tedna (razpon: 2,1–29,7⁺). Imunsko pogojeni pnevmonitis je pri 1,7 % bolnikov privedel do trajne ukinitve zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, pri 55,6 % bolnikov z imunsko pogojenim pnevmonitisom pa so bili potrebni veliki odmerki kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan).

Imunsko pogojeni kolitis

Med bolniki, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, so se pri 15,8 % bolnikov pojavili driska, kolitis ali pogostejše odvajanje blata. Pojavnost neželenih učinkov stopnje 3/4 je bila 2,0 %. Mediani čas do nastopa je znašal 14 tednov (razpon: 0,1–95,6). Do izboljšanja je prišlo pri 92,7 % bolnikov, mediani čas do izboljšanja pa je znašal 3,9 tedna (razpon: 0,1–136,9⁺). Imunsko pogojeni kolitis je pri 2,0 % bolnikov privedel do trajne ukinitve zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, pri 33,9 % bolnikov z imunsko pogojenim kolitisom pa so bili potrebni veliki odmerki kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan).

Imunsko pogojeni hepatitis

Med bolniki, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, so se pri 13,2 % bolnikov pojavili nenormalni izvidi delovanja jeter. Pojavnost neželenih učinkov stopnje 3/4 je bila 3,9 %. Mediani čas do nastopa je znašal 11 tednov (razpon: 2,0–144,9). Do izboljšanja je prišlo pri 78,7 % bolnikov, mediani čas do izboljšanja pa je znašal 6,1 tedna (razpon: 1,0–88,1⁺). Imunsko pogojeni hepatitis je pri 2,0 % bolnikov privedel do trajne ukinitve zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, pri 38,3 % bolnikov z imunsko pogojenim hepatitisom pa so bili potrebni veliki odmerki kortikosteroidov.

Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic

Med bolniki, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, se je pri 4,5 % bolnikov pojavil nefritis ali okvara delovanja ledvic. Pojavnost neželenih učinkov stopnje 3/4 je bila 1,4 %. Mediani čas do nastopa je znašal 21 tednov (razpon: 1,9–127,9). Do izboljšanja je prišlo pri 81,3 % bolnikov, mediani čas do izboljšanja pa je znašal 8,1 tedna (razpon: 0,9–91,6⁺). Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic sta pri 1,1 % bolnikov privedla do trajne ukinitve zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, pri 25,0 % bolnikov z imunsko pogojenim nefritisom in okvaro delovanja ledvic pa so bili potrebni veliki odmerki kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan).

Imunsko pogojene endokrinopatije

Med bolniki, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, so se pri 26 % bolnikov pojavile endokrinopatije.

Bolezni ščitnice, vključno s hipotiroidizmom ali hipertiroidizmom, so se pojavile pri 20,8 % bolnikov. Primerov bolezni ščitnice stopnje 3/4 ni bilo. Insuficienca nadledvičnih žlez (vključno z akutno adrenokortikalno insuficienco) se je pojavila pri 4,8 % bolnikov. Insuficienca nadledvičnih žlez stopnje 3/4 se je pojavila pri 1,4 % bolnikov. Primerov hipopituitarizma stopnje 3/4 ni bilo. Hipofizitis se je pojavil pri 1,1 % bolnikov. Pojavnost hipofizitisa stopnje 3/4 je bila 0,3 %. Sladkorna bolezen (vključno s sladkorno boleznijo tipa 1) se je pojavila pri 0,3 % bolnikov. Pojavnost sladkorne bolezni stopnje 3/4 je bila 0,3 %.

Mediani čas do nastopa teh endokrinopatij je znašal 13 tednov (razpon: 1,0–73,0). Do izboljšanja je prišlo pri 27,7 % bolnikov, čas do izboljšanja pa se je gibal v razponu od 0,4 do 176,0⁺ tedna. Imunsko pogojene endokrinopatije so pri 1,1 % bolnikov privedle do trajne ukinitve zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, pri 7,4 % bolnikov z imunsko pogojenimi endokrinopatijami pa so bili potrebni veliki odmerki kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan).

Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo

Med bolniki, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, se je pri 45,1 % bolnikov pojavil izpuščaj, vključno s srbenjem in vitiligom. Pojavnost neželenih učinkov stopnje 3/4 je bila 1,4 %. Mediani čas do nastopa je znašal 8 tednov (razpon: 0,1–116,4). Do izboljšanja je prišlo pri 47,5 % bolnikov, čas do izboljšanja pa se je gibal v razponu od 0,1 do 166,9⁺ tedna. Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo so pri 0,3 % bolnikov privedli do trajne ukinitve zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, pri 3,8 % bolnikov z imunsko pogojenimi neželenimi učinki na kožo pa so bili potrebni veliki odmerki kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan).

Imunsko pogojeni miokarditis

Med bolniki, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, se je pri 1,4 % bolnikov pojavil miokarditis. Pojavnost neželenih učinkov stopnje 3/4 je bila 0,6 %. Mediani čas do nastopa je znašal 4,14 tedna (razpon: 2,1–6,3). Do izboljšanja je prišlo pri 100 % bolnikov, mediani čas do izboljšanja pa je znašal 3 tedne (razpon: 1,9–14,0). Miokarditis je pri 1,4 % bolnikov privedel do trajne ukinitve zdravljenja z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, pri 100 % bolnikov z imunsko pogojenim miokarditisom pa so bili potrebni veliki odmerki kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizona ali njegovega ekvivalenta na dan).

Reakcije, povezane z infundiranjem

Med bolniki, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, so se pri 6,8 % bolnikov pojavile preobčutljivostne/infuzijske reakcije. Vsi primeri so bili stopnje 1/2.

Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom, je bil delež bolnikov s premikom od izhodiščnih vrednosti do laboratorijskih nepravilnosti stopnje 3 ali 4 naslednji: 3,6 % za anemijo, 5,2 % za limfopenijo, 0,3 % za nevtropenijo, 0,6 % za zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, 2,9 % za zvišanje vrednosti AST, 3,5 % za zvišanje vrednosti ALT, 0,3 % za zvišanje vrednosti skupnega bilirubina, 0,9 % za zvišanje vrednosti kreatinina, 1,5 % za hiponatriemijo, 1,8 % za hiperkaliemijo, 0,3 % za hipokaliemijo, 0,9 % za hiperkalcemijo, 0,6 % za hipokalcemijo, 0,9 % za hipermagneziemijo in 0,6 % za hipomagneziemijo.

Imunogenost

V študiji CA224047 je pri bolnikih, pri katerih je bilo mogoče oceniti prisotnost protiteles proti zdravilu, pojavnost protiteles proti relatlimabu, ki so se pojavila med zdravljenjem, v skupini z zdravilom Opdualag znašala 5,6 % (17/301), pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti relatlimabu pa 0,3 % (1/301). Pojavnost protiteles proti nivolumabu, ki so se pojavila med zdravljenjem, je v skupini z zdravilom Opdualag znašala 4,0 % (12/299), pojavnost nevtralizirajočih protiteles proti nivolumabu pa 0,3 % (1/299), kar je bilo podobno pojavnosti, opaženi v skupini z nivolumabom, tj. 6,7 % (19/283) oziroma 0,4 % (1/283). Znakov spremenjene farmakokinetike, učinkovitosti ali varnostnega profila ob pojavu protiteles proti nivolumabu ali relatlimabu ni bilo.

Posebne populacije

Starostniki

O razlikah v varnosti med starostniki (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki niso poročali (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzirati glede pojava znakov ali simptomov neželenih učinkov in nemudoma uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XY03

Mehanizem delovanja

Zdravilo Opdualag je kombinacija fiksnih odmerkov nivolumaba, zaviralca receptorja programirane celične smrti 1 (anti-PD-1), in relatlimaba, zaviralca gena za aktivacijo limfocitov 3 (anti-LAG-3).

Vezava ligandov PD-1, PD-L1 in PD-L2 na receptor PD-1 na celicah T zavira proliferacijo celic T in nastajanje citokinov. Pri nekaterih tumorjih pride do zvišanja ravni ligandov PD-1, zato lahko signaliziranje po tej poti prispeva k zaviranju aktivnega imunskega odziva na tumor s celicami T. Nivolumab je humano monoklonsko protitelo IgG4, ki se veže na receptor PD-1, zavira interakcijo z njegovimi ligandi PD-L1 in PD-L2 ter zmanjša zaviranje imunskega odziva preko poti PD-1, vključno z imunskim odzivom proti tumorju. Na izogenskih mišjih tumorskih modelih se po zavrtju aktivnosti PD-1 rast tumorja zmanjša.

Relatlimab je humano monoklonsko protitelo IgG4, ki se veže na receptor za LAG-3, zavira njegovo interakcijo z ligandi, vključno z MHC II, in zmanjša zaviranje imunskega odziva preko poti LAG-3. Zaviranje te poti spodbudi proliferacijo celic T in izločanje citokinov.

Kombinacija nivolumaba (anti-PD-1) in relatlimaba (anti-LAG-3) povzroči večjo aktivacijo celic T, kot bi jo povzročilo katero koli od teh protiteles samo. Na izogenskih mišjih tumorskih modelih zavrtje LAG-3 okrepi protitumorski učinek zavrtja PD-1, kar zavre rast tumorja in spodbudi njegovo regresijo.

Klinična učinkovitost in varnost

Randomizirana študija 2./3. faze za ovrednotenje nivolumaba v kombinaciji z relatlimabom v primerjavi z nivolumabom pri bolnikih s predhodno nezdravljenim metastatskim ali neoperabilnim melanomom (študija CA224047)

Varnost in učinkovitost nivolumaba v kombinaciji z relatlimabom pri zdravljenju bolnikov s predhodno nezdravljenim metastatskim ali neoperabilnim melanomom so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji 2./3. faze (CA224047). V študijo so vključili bolnike z oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in histološko potrjenim melanomom v stadiju III (neoperabilni) ali stadiju IV po 8. različici kriterijev Ameriškega združenja za zdravljenje raka (AJCC – American Joint Committee on Cancer). Bolniki so predhodno lahko prejeli adjuvantno ali neoadjuvantno

zdravljenje melanoma (zdravljenje z zaviralci PD-1, CTLA-4 ali BRAF-MEK je bilo dovoljeno, če je med zadnjim odmerkom zdravila in datumom ponovitve tumorja minilo najmanj 6 mesecev, zdravljenje z interferonom pa je bilo dovoljeno, če je bil zadnji odmerek dan najmanj 6 tednov pred randomizacijo). Bolnike z aktivno avtoimunsko boleznijo, miokarditisom, zvišanjem vrednosti troponina na > 2-kratnik ZMN ali z oceno stanja telesne zmogljivosti ECOG ≥ 2 v anamnezi, zdravstvenimi stanji, pri katerih je bilo potrebno sistemsko zdravljenje s srednje velikimi ali velikimi odmerki kortikosteroidov ali zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, uvealnim melanomom in aktivnimi ali nezdravljenimi zasevki v možganih ali leptomeningah so izključili iz študije (glejte poglavje 4.4).

Skupno 714 bolnikov so randomizirali na zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom (n = 355) ali zdravljenje z nivolumabom (n = 359). Bolniki v skupini s kombiniranim zdravljenjem so prejeli 480 mg nivolumaba/160 mg relatlimaba v obliki 60-minutne infuzije vsake 4 tedne. Bolniki v skupini z nivolumabom so prejeli nivolumab v odmerku 480 mg vsake 4 tedne. Randomizacija je bila stratificirana glede na PD-L1 tumorja ($\geq 1\%$ v primerjavi z $< 1\%$) z uporabo testa PD-L1 IHC 28-8 pharmDx in ekspresijo LAG-3 ($\geq 1\%$ v primerjavi z $< 1\%$), ki so jo ocenili z analitično validiranim testom LAG-3 IHC, status mutacije BRAF V600 in stadij M po 8. različici kriterijev AJCC za razvrščanje v stadije (kateri koli M0/M1[0] v primerjavi s katerim koli M1[1]). Bolnike so zdravili, dokler bolezen ni napredovala ali se niso pojavili nesprejemljivi toksični učinki. Vrednotenje tumorja na osnovi različice 1.1 kriterijev za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST v1.1 – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1) je bilo izvedeno 12 tednov po randomizaciji, se do 52 tednov nadaljevalo na vsakih 8 tednov, nato pa na vsakih 12 tednov do napredovanja bolezni ali ukinitve zdravljenja, kar koli se je zgodilo kasneje. Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki je bilo ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR – Blinded Independent Central Review). Sekundarni merili učinkovitosti sta bili celokupno preživetje (OS – overall survival) in delež celokupnega odziva (ORR – overall response rate) po oceni BICR. Hierarhični vrstni red statističnih preskusov je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival), nato OS in zatem ORR. Primarno in sekundarno merilo izida učinkovitosti so ocenili pri populaciji bolnikov z namenom zdravljenja (ITT – intention to treat). Formalnih preskusov ORR niso izvedli, saj formalna primerjava OS ni bila statistično pomembna.

Izhodiščne lastnosti pri populaciji z namenom zdravljenja so bile med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je bila 63 let (razpon: 20–94), 47 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 19 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (97 %) in moškega spola (58 %). Izhodiščna ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 (67 %) ali 1 (33 %). Večina bolnikov je imela bolezen v stadiju IV po kriterijih AJCC (92 %); 38,9 % jih je imelo bolezen v stadiju M1c in 2,4 % v stadiju M1d, 8,7 % jih je predhodno prejelo sistemsko zdravljenje in 36 % jih je ob vključitvi v študijo imelo izhodiščne vrednosti LDH višje od ZMN. Devetintrideset odstotkov bolnikov je imelo melanom, ki je bil pozitiven za mutacijo BRAF, 75 % jih je imelo LAG-3 $\geq 1\%$ in 41 % bolnikov je imelo PD-L1 $\geq 1\%$ ekspresije celične membrane tumorja. Pri bolnikih z merljivo ekspresijo PD-L1 tumorja je bila porazdelitev bolnikov po obeh skupinah zdravljenja uravnotežena. Demografske značilnosti in izhodiščne lastnosti bolezni pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 $< 1\%$ so bile v terapevtskih krakih na splošno uravnotežene.

Pri primarni analizi pri populaciji z namenom zdravljenja z mediano spremljanja 13,21 meseca (razpon: 0–33,1 meseca) so opazili statistično pomembno izboljšanje PFS, pri čemer je mediana PFS v skupini, ki je prejela nivolumab v kombinaciji z relatlimabom, znašala 10,12 meseca, v skupini, ki je prejela nivolumab, pa 4,63 meseca (HR = 0,75, 95-% IZ: 0,62; 0,92; p = 0,0055). V času vnaprej predvidene končne analize OS pri populaciji z namenom zdravljenja pri medianem času spremljanja 19,3 meseca OS ni bilo statistično pomembno (HR = 0,80, 95-% IZ: 0,64, 1,01).

Vnaprej določene analize podskupin z ekspresijo PD L1 < 1 %

Povzetek ključnih rezultatov učinkovitosti za podskupino bolnikov z ekspresijo PD L1 tumorja $< 1\%$ iz eksploratorne analize z mediano spremljanja 17,78 meseca (razpon: 0,26–40,64 meseca) je prikazan v preglednici 3.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic < 1 % (študija CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Razmerje ogroženosti (95-% IZ) ^a		0,68 (0,53; 0,86)
Mediana v mesecih (95-% IZ)	6,7 (4,7; 12,0)	3,0 (2,8; 4,5)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	42,3 (35,1, 49,4)	26,9 (20,9, 33,3)
Celokupno preživetje^b		
Razmerje ogroženosti (95-% IZ) ^a		0,78 (0,59; 1,04)
Mediana v mesecih (95-% IZ)	ND (27,4; ND)	27,0 (17,1; ND)
Delež (95-% IZ) v 12. mesecu	73,9 (67,4, 79,4)	67,4 (60,6, 73,3)
Delež (95-% IZ) v 24. mesecu	59,6 (52,2, 66,2)	53,1 (45,8, 59,9)
Delež celokupnega odziva (%)	36,4	24,1
(95-% IZ)	(29,8; 43,3)	(18,5; 30,4)
Delež popolnega odziva (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Delež delnega odziva (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Delež stabilne bolezni (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Razmerje ogroženosti na osnovi nestratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti.

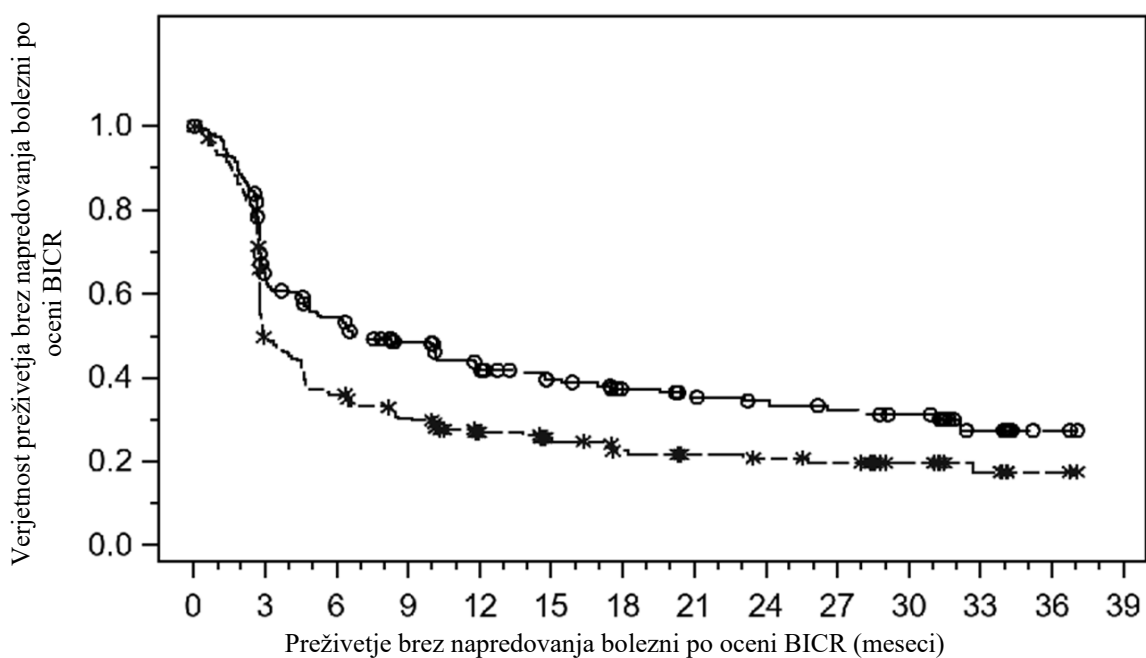
^b Za rezultate OS je še prezgodaj.

Mediana obsega spremljanja: 17,78 meseca.

ND = ni doseženo

Kaplan-Meierjevi krivulji za PFS in OS pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic < 1 % sta prikazani na sliki 1 oziroma sliki 2.

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji PFS pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic < 1 % (študija CA224047)



Število ogroženih oseb

nivolumab/relatlimab

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

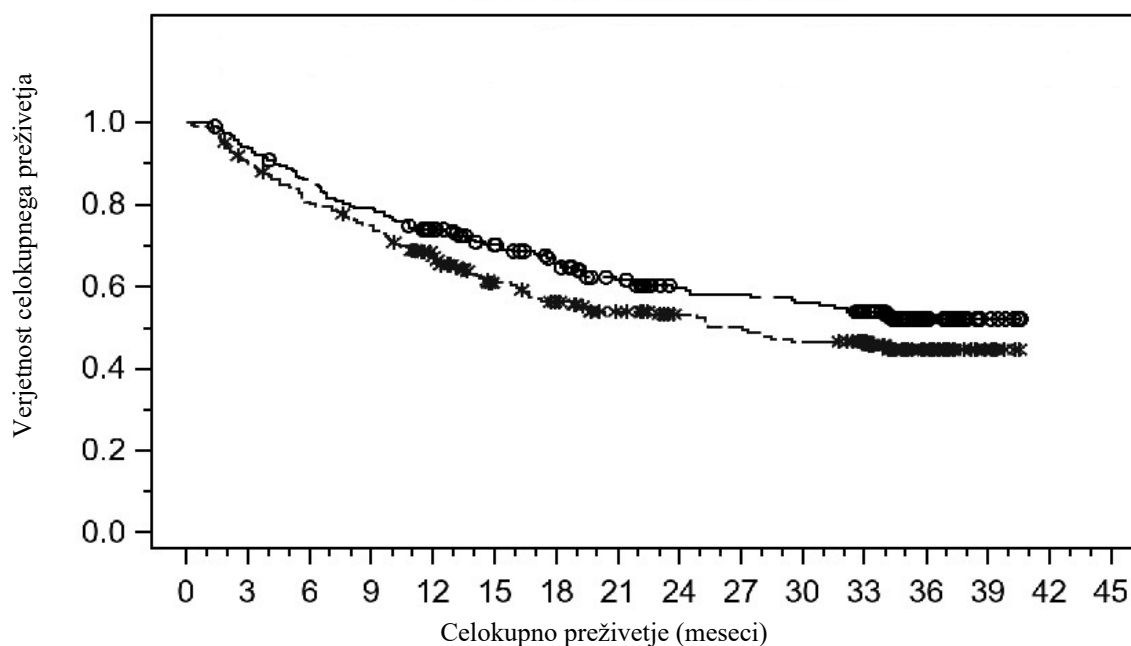
nivolumab

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

—○— nivolumab/relatlimab (dogodki: 124/209), mediana (95-% IZ): 6,67 meseca (4,67, 11,99)

---*--- nivolumab (dogodki: 155/212), mediana (95-% IZ): 2,96 meseca (2,79, 4,50)

Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji OS pri bolnikih z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic < 1 % (študija CA224047)



Število ogroženih oseb

nivolumab/relatlimab

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

nivolumab

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

—○— nivolumab/relatlimab (dogodki: 89/209), mediana (95-% IZ): ND (27,43, ND)

---*--- nivolumab (dogodki: 104/212), mediana (95-% IZ): 27,04 meseca (17,12, ND)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko relatlimaba po uporabi nivolumaba v kombinaciji z relatlimabom so opredelili pri bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so prejeli odmerke relatlimaba od 20 do 800 mg vsaka 2 tedna in od 160 do 1440 mg vsake 4 tedne bodisi v monoterapiji bodisi v kombinaciji z odmerki nivolumaba od 80 do 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne.

Koncentracije relatlimaba v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene do 16. tedna pri režimu odmerjanja na vsake 4 tedne, sistemsko kopičenje pa je bilo 1,9-kratno. Povprečna koncentracija (C_{avg}) relatlimaba je pri odmerkih ≥ 160 mg vsake 4 tedne po prvem odmerku naraščala sorazmerno z odmerkom.

Preglednica 4: Geometrijska sredina (CV%) izpostavljenosti nivolumabu in relatlimabu v stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi kombinacije fiksnih odmerkov 480 mg nivolumaba in 160 mg relatlimaba vsake 4 tedne

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

Glede na analize populacijske farmakokinetike naj bi 30-minutna in 60-minutna infuzija kombinacije fiksnih odmerkov nivolumaba in relatlimaba povzročili podobne (razlika < 1 %) izpostavljenosti nivolumabu in relatlimabu.

V študiji CA224047 je bila geometrijska sredina C_{min} nivolumaba v stanju dinamičnega ravnovesja v skupini z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom podobna tisti v skupini z nivolumabom, pri čemer je razmerje geometrijskih sredin znašalo 0,931 (95-% IZ: 0,855–1,013).

Porazdelitev

Geometrijska sredina vrednosti (CV%) volumna porazdelitve nivolumaba v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 6,65 l (19,2 %), pri relatlimabu pa 6,65 l (19,8 %).

Biotransformacija

Nivolumab in relatlimab sta terapevtski monoklonski protitelesi IgG4, za kateri se pričakuje, da se z endocitozo, posredovano z lizosomi ali receptorji, po katabolnih poteh razgradita na majhne peptide, aminokisliline in majhne ogljikove hidrate.

Izločanje

Očistek nivolumaba je v stanju dinamičnega ravnovesja za 21,1 % manjši [geometrijska sredina (CV%), 7,57 ml/h (40,1 %)] kot po prvem odmerku [9,59 ml/h (40,3 %)], končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) pa je 26,5 dneva (36,4 %).

Očistek relatlimaba je v stanju dinamičnega ravnovesja za 9,7 % manjši [geometrijska sredina (CV%), 5,48 ml/h (41,3 %)] kot po prvem odmerku [6,06 ml/h (38,9 %)]. Po uporabi 160 mg relatlimaba in 480 mg nivolumaba vsake 4 tedne geometrijska sredina (CV%) efektivnega razpolovnega časa ($t_{1/2}$) relatlimaba znaša 26,2 dneva (37 %).

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da naslednji dejavniki niso imeli klinično pomembnega vpliva na očistek nivolumaba in relatlimaba: starost (razpon: od 17 do 92 let), spol, [moški (1056) in ženski (657)] ali rasa [belci (1655), Afroameričani (167) in Azijci (41)]. Telesna masa (razpon: od 37 do 170 kg) je bila pomembna sospremenljivka pri farmakokinetiki nivolumaba in relatlimaba, vendar glede na analizo odziva glede na izpostavljenost ne gre za klinično pomemben vpliv.

Pediatrična populacija

Omejeni podatki kažejo, da je bil očistek nivolumaba pri preučevanih mladostnikih s solidnimi tumorji 36 % manjši, volumen porazdelitve pa 16 % manjši kot pri referenčnih odraslih bolnikih. Ni znano, ali enako velja za bolnike z melanomom in ali bosta tudi očistek in volumen porazdelitve relatlimaba pri mladostnikih manjša kot pri odraslih. Vendar je na podlagi simulacij populacijske farmakokinetike pričakovati, da bosta varnost in učinkovitost zaradi izpostavljenosti nivolumabu in relatlimabu pri mladostnikih s telesno maso najmanj 30 kg podobni kot pri odraslih z enako telesno maso pri enakem priporočenem odmerku.

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na očistek nivolumaba in relatlimaba so ocenili z analizo populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic niso ugotovili klinično pomembnih razlik v očistku nivolumaba ali relatlimaba v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic.

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na očistek nivolumaba in relatlimaba so ocenili z analizo populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost skupnega bilirubina [TB – total bilirubin] nižja ali enaka zgornji meji normalne vrednosti [ZMN] in vrednost AST nad ZMN ali vrednost TB več kot 1- do 1,5-kratnik ZMN in katera koli vrednost AST) ali zmerno okvaro jeter (vrednost TB več kot 1,5- do 3-kratnik ZMN in katera koli vrednost AST) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z okvaro jeter niso ugotovili klinično pomembnih razlik v očistku nivolumaba ali relatlimaba v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter.

Imunogenost

Opazena majhna pojavnost protiteles proti nivolumabu, ki so se pojavila med zdravljenjem, in protiteles proti relatlimabu, ki so se pojavila med zdravljenjem, ni imela vpliva na farmakokinetiko nivolumaba in relatlimaba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Nivolumab v kombinaciji z relatlimabom

Študij na živalih za oceno morebitne kancerogenosti, genotoksičnosti ali vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj z nivolumabom v kombinaciji z relatlimabom niso izvedli.

V 1-mesečni študiji pri opicah, ki so prejemale nivolumab in relatlimab, so opažali vnetje v osrednjem živčevju (horoidnem pleksusu, žilju, meningah, hrbtenjači) in reproduktivnih organih (epididimisu, semenskih mešičkih in testisih). Varnostne meje za te učinke z zadevno kombinacijo niso bile določene, vendar so se ti učinki pojavili pri odmerkih s predvidoma bistveno višjimi ravnmi izpostavljenosti (13-krat višje za nivolumab in 97-krat višje za relatlimab) od ravnih, ki so bile dosežene pri bolnikih.

Relatlimab

Podatki o vplivu relatlimaba na gestacijo in sposobnost razmnoževanja pri živalih niso na voljo. V študiji embriofetalne toksičnosti pri miših, v kateri so uporabili mišja protitelesa proti LAG-3, niso opazili učinkov na mater ali vpliva na razvoj. Vpliva relatlimaba na prenatalni in postnatalni razvoj niso ocenili, vendar bi glede na mehanizem delovanja zaviranja LAG-3, ki ga povzroči relatlimab, lahko imelo podobne negativne učinke na nosečnost, kot jih ima nivolumab. Študij plodnosti z relatlimabom niso izvedli.

Nivolumab

Na mišjih modelih gestacije je bilo dokazano, da zavrtje poti PD-1/PD-L1 poruši toleranco za plod in poveča izgube plodov. Vpliv nivolumaba na prenatalni in postnatalni razvoj so raziskovali pri opicah, ki so prejemale nivolumab dvakrat na teden od začetka organogeneze v prvem trimesečju do kotitve. Izpostavljenost je bila bodisi 8-krat bodisi 35-krat večja od izpostavljenosti človeka pri uporabi kliničnega odmerka 3 mg/kg nivolumaba (na osnovi vrednosti AUC). Poročali so o odmerka odvisnem povečanju izgub plodov in o večji neonatalni umrljivosti od tretjega trimesečja dalje.

Preostali mladiči samic, ki so prejemale nivolumab, so preživel do predvidenega časa, brez kliničnih znakov, povezanih z uporabo zdravila, sprememb v normalnem razvoju, vplivov na maso organov ali makroskopskih in mikroskopskih patoloških sprememb. Rezultati indeksov rasti, pa tudi teratogeni, nevrovedenjski, imunološki in klinični patološki parametri so bili v obdobju 6 mesecev po kotitvi primerljivi s kontrolno skupino. Vendar pa se na osnovi mehanizma delovanja pri izpostavljenosti ploda nivolumabu in podobno tudi relatlimabu lahko poveča tveganje za razvoj imunsko pogojenih bolezni ali spremeni normalni imunski odziv. Pri miših z izbitimi PD-1 in PD-1/LAG-3 so poročali o imunsko pogojenih boleznih. Študij o vplivu nivolumaba na plodnost niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid monohidrat
saharoza
pentetska kislina (dietilentriaminopentaocetna kislina)
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili. Zdravilo Opdualag se ne sme infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprte viale

3 leta

Po pripravi raztopine za infundiranje

V nadaljevanju je prikazana dokazana kemijska in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje od trenutka njene priprave (navedeni časi vključujejo tudi obdobje same aplikacije zdravila):

Priprava raztopine za infundiranje	Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo	
	Shranjevanje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo	Shranjevanje pri sobni temperaturi (≤ 25 °C) in sobni svetlobi
Nerazredčena ali razredčena z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje	30 dni	24 ur (od skupnih 30 dni shranjevanja)
Razredčena s 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje	7 dni	24 ur (od skupnih 7 dni shranjevanja)

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino, pripravljeno za infundiranje, uporabiti takoj, ne glede na uporabljeno sredstvo za redčenje. Če se je ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas shranjevanja običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila raztopina pripravljena pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neodprte viale so lahko pri kontrolirani sobni temperaturi (do 25 °C) shranjene do 72 ur.

Za pogoje shranjevanja po pripravi raztopine za infundiranje glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje z eno 25-ml vialo (steklo tipa I) z zamaškom (obložena butilna guma) in rumeno dvižno aluminijasto zaporko. Ena viala je napolnjena z 21,3 ml raztopine, kar vključuje 1,3 ml presežne raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Opdualag je na voljo v enodmerni viali in ne vsebuje konzervansov. Zdravilo mora pripraviti ustrezno usposobljena oseba v skladu s pravili dobre prakse, še posebej glede aseptičnih pogojev.

Zdravilo Opdualag se lahko aplicira intravensko:

- brez redčenja, po prenosu v infuzijski vsebnik z ustrezno sterilno injekcijsko brizgo, ali
- po redčenju v skladu z naslednjimi navodili:
 - končna koncentracija raztopine za infundiranje mora biti v razponu od 3 mg/ml nivolumaba in 1 mg/ml relatlimaba do 12 mg/ml nivolumaba in 4 mg/ml relatlimaba;
 - skupni volumen infuzije ne sme preseči 160 ml. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 40 kg, skupni volumen infuzije ne sme preseči 4 ml na kilogram telesne mase bolnika.

Za redčenje koncentrata zdravila Opdualag lahko uporabite:

- 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali
- 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje.

Priprava raztopine za infundiranje

- Koncentrat zdravila Opdualag pregledajte glede prisotnosti delcev ali spremembe barve. Viale ne stresajte. Zdravilo Opdualag je bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina. Če je raztopina motna, kakršne koli drugačne barve ali vsebuje kakršne koli tuje delce, vialo zavrzite.
- Potrebni volumen koncentrata zdravila Opdualag izvlecite v ustrezno sterilno injekcijsko brizgo in koncentrat prenesite v sterilni intravenski vsebnik (etilvinilacetat [EVA], polivinilklorid [PVC] ali poliolefin).
- Po potrebi raztopino za infundiranje zdravila Opdualag razredčite s potrebno količino 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5-odstotne) raztopine glukoze za injiciranje. Za lažjo pripravo se lahko koncentrat prenese tudi neposredno v napolnjene vreče, ki vsebujejo ustrezno količino 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5-odstotne) raztopine glukoze za injiciranje.
- Raztopino za infundiranje z vrtenjem v rokah nežno premešajte. Ne stresajte.

Aplikacija

Raztopine za infundiranje zdravila Opdualag se ne sme dajati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.

Zdravilo Opdualag se mora dajati v obliki 30-minutne intravenske infuzije.

Priporoča se uporaba infuzijskega sistema in sterilnega, apirogenega linijskega ali dodanega filtra, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm).

Raztopina za infundiranje zdravila Opdualag je kompatibilna z EVA, PVC in poliolefinskimi vsebniki, PVC infuzijskimi sistemi in linijskimi filtri z membranami iz polietersulfona (PES), najlona in polivinilidenfluorida (PVDF) z velikostjo por od 0,2 µm do 1,2 µm.

Preko iste intravenske linije ne smete sočasno infundirati drugih zdravil.

Po končanem infundiranju odmerka zdravila Opdualag infuzijsko linijo sperite z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje.

Odstranjevanje

Neuporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1679/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Opdualag na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali in uporabljali zdravilo Opdualag, imeli dostop do Kartice za bolnika/prejeli Kartico za bolnika.

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Pri zdravljenju z zdravilom Opdualag se lahko poveča tveganje za:
 - Imunsko pogojeni pnevmonitis
 - Imunsko pogojeni kolitis
 - Imunsko pogojeni hepatitis
 - Imunsko pogojene endokrinopatije
 - Imunsko pogojeni nefritis in okvaro delovanja ledvic
 - Imunsko pogojene neželene učinke na kožo
 - Imunsko pogojeni miokarditis
 - Druge imunsko pogojene neželene učinke
- Znake ali simptome varnostnih tveganj in navodilo, kdaj poiskati zdravniško pomoč.
- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo Opdualag.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred prihodom zdravila Opdualag na trg v posamezni državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o obliki in vsebini zgoraj navedenega izobraževalnega gradiva.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
nivolumab/relatlimab

2. NAVEDBA UČINKOVIN

En mililiter koncentrata vsebuje 12 mg nivolumaba in 4 mg relatlimaba.
Ena viala z 20 ml vsebuje 240 mg nivolumaba in 80 mg relatlimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, saharoza, pentetska kislina, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1679/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA VIALE****1. IME ZDRAVILA**

Opdualag 240 mg/80 mg sterilni koncentrat
nivolumab/relatlimab

2. NAVEDBA UČINKOVIN

En mililiter koncentrata vsebuje 12 mg nivolumaba in 4 mg relatlimaba.
Ena viala z 20 ml vsebuje 240 mg nivolumaba in 80 mg relatlimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, saharoza, pentetska kislina, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

sterilni koncentrat
20 ml

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
i.v. uporaba
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1679/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje nivolumab/relatlimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Pomembno je, da imate Kartico za bolnika vedno pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Opdualag in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Opdualag
3. Kako uporabljati zdravilo Opdualag
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Opdualag
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Opdualag in za kaj ga uporabljamo

Opdualag je zdravilo proti raku, ki ga uporabljamo za zdravljenje napredovalega melanoma (vrste kožnega raka, ki se lahko razširi drugam po telesu). Uporablja se lahko pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več.

Zdravilo Opdualag vsebuje dve učinkovini, nivolumab in relatlimab. Obe učinkovini sta monoklonski protitelesi, beljakovini, ki delujeta tako, da prepoznata in se pritrđita na posebno ciljno mesto v telesu. Nivolumab se pritrđi na ciljno beljakovino, ki jo imenujemo PD 1. Relatlimab se pritrđi na ciljno beljakovino, ki jo imenujemo LAG-3.

PD 1 in LAG-3 lahko zavreta aktivnost celic T (vrsta belih krvnih celic, ki so sestavni del imunskega sistema, naravne obrambe telesa). Nivolumab in relatlimab s pritrđitvijo na dve beljakovini zavreta njuno delovanje in preprečita, da bi zavrla delovanje celic T. Na ta način pomagata povečati aktivnost celic T proti melanomskim rakavim celicam.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Opdualag

Zdravila Opdualag ne smete prejeti

- če ste alergični na nivolumab, relatlimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Opdualag, se posvetujte z zdravnikom. Zdravilo lahko povzroči:

- težave s pljuči, kot so težave z dihanjem ali kašelj. To so lahko znaki vnetja pljuč (pljučnica ali bolezen pljučnega intersticija).

- drisko (vodeno, kašasto ali mehko blato) ali vnetje črevesa (kolitis) s simptomi, kot so bolečina v trebuhu in sluz ali kri v blatu.
- vnetje jeter (hepatitis). Znaki in simptomi hepatitisa lahko vključujejo nenormalne izvide preiskav delovanja jeter, rumeno obarvanje oči ali kože (zlatenica), bolečino v desnem predelu trebuha ali utrujenost.
- vnetje ledvic ali težave z ledvicami. Znaki in simptomi lahko vključujejo nenormalne izvide preiskav delovanja ledvic ali zmanjšanje količine seča.
- težave z žlezami, v katerih nastajajo hormoni (vključno s hipofizo, ščitnico in nadledvičnimi žlezami), kar lahko vpliva na delovanje teh žlez. Znaki in simptomi okvare delovanja teh žlez lahko vključujejo izčrpanost (ekstremno utrujenost), spremembe telesne mase ali glavobol in motnje vida.
- sladkorno bolezen, vključno z resnim, včasih življenje ogrožajočim stanjem zaradi kopičenja kisline v krvi zaradi sladkorne bolezni (diabetična ketoacidoza). Simptomi lahko vključujejo neobičajno močan občutek lakote ali žeje, pogostejšo potrebo po uriniranju, zmanjšanje telesne mase, utrujenost ali težave z jasnimi razmišljanjem, sladek ali sadni zadah, sladek ali kovinski priokus v ustih, spremembo vonja seča ali znoja, siljenje na bruhanje ali bruhanje, bolečino v trebuhu in globoko ali hitro dihanje.
- vnetje kože, ki lahko napreduje do hude kožne reakcije (znane kot toksična epidermalna nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom). Znaki in simptomi hude kožne reakcije lahko vključujejo izpuščaj, srbenje in luščenje kože (lahko s smrtnim izidom).
- vnetje srčne mišice (miokarditis). Znaki in simptomi lahko vključujejo bolečino v prsnem košu, nereden in/ali hiter srčni utrip, utrujenost, otekanje gležnjev ali oteženo dihanje.
- hemofagocitno limfohistiocitozo. Redka bolezen, pri kateri imunski sistem izdeluje preveč sicer normalnih celic, ki se borijo proti okužbam in se imenujejo histiociiti in limfociti. Simptomi lahko vključujejo povečana jetra in/ali vranico, kožni izpuščaj, otekle bezgavke, težave z dihanjem, nagnjenost k podplutbam, anomalije ledvic in težave s srcem.
- zavrnitev presadka čvrstega organa.
- bolezen presadka proti gostitelju po presaditvi matičnih celic (bolezen, pri kateri presajene celice darovalca napadejo vaše lastne celice). Če so pri vas opravili takšno presaditev, bo zdravnik ocenil, ali lahko prejmete zdravljenje z zdravilom Opdualag. Bolezen presadka proti gostitelju je lahko huda in se lahko konča s smrtjo.
- infuzijske reakcije, ki lahko vključujejo oteženo dihanje, srbenje ali izpuščaj, omotico ali zvišano telesno temperaturo.

Če opazite katerega koli od teh znakov ali simptomov ali če znaki ali simptomi postajajo hujši, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Simptomov ne poskušajte zdraviti sami z drugimi zdravili. Zdravnik vam lahko:

- predpiše uporabo drugih zdravil, da prepreči zaplete in ublaži simptome,
- naroči, da izpustite naslednji odmerek zdravila Opdualag,
- ali zdravljenje z zdravilom Opdualag ukine.

Ti znaki in simptomi so včasih zakasneli in se lahko pojavijo šele več tednov ali mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila. Pred uvedbo zdravljenja bo zdravnik preveril vaše splošno zdravstveno stanje, med zdravljenjem pa opravljal krvne preiskave.

Preden boste prejeli zdravilo Opdualag, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate aktivno avtoimunsko bolezen (stanje, pri katerem telo napada svoje lastne celice);
- če imate melanom očesa;
- če vam je zdravnik povedal, da se je rak razširil v možgane;
- če se zdravite z zdravili, ki zavirajo imunski sistem.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Opdualag se ne sme uporabljati pri otrocih, ki so mlajši od 12 let.

Druga zdravila in zdravilo Opdualag

Preden boste prejeli zdravilo Opdualag, obvestite zdravnika, če jemljete katero koli zdravilo, ki zavira imunski sistem, kot so kortikosteroidi. Ta zdravila lahko vplivajo na učinek zdravila Opdualag. Med

zdravljenjem z zdravilom Opdualag pa vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje s kortikosteroidi za ublažitev katerega koli možnega neželenega učinka, ki se lahko pojavi med zdravljenjem. Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa načrtujete, da boste začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Med zdravljenjem ne jemljite nobenega drugega zdravila, ne da bi se o tem najprej posvetovali z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Med nosečnostjo zdravila Opdualag ne smete uporabljati, razen na izrecno priporočilo zdravnika. Učinki zdravila Opdualag pri nosečnicah niso znani, vendar pa obstaja možnost, da učinkovini nivolumab in relatlimab škodujeta nerojenemu otroku.

- Če ste v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom Opdualag in še vsaj 5 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Opdualag uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Opdualag zanosite, o tem obvestite zdravnika.

Ni znano, če zdravilo Opdualag prehaja v materino mleko in vpliva na dojenega otroka. Preden med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravilom Opdualag začnete dojiti, se z zdravnikom posvetujte o koristih in tveganjih.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Opdualag ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar pa morate biti vseeno pozorni, da zdravilo Opdualag pri vas nima negativnih vplivov na tovrstne aktivnosti.

Kartica za bolnika

Ključne informacije iz tega navodila za uporabo lahko najdete tudi na Kartici za bolnika, ki vam jo je dal zdravnik. Pomembno je, da imate Kartico za bolnika vedno pri sebi in jo pokažete partnerju ali skrbnikom.

3. Kako uporabljati zdravilo Opdualag

Odmerjanje zdravila Opdualag

Priporočeni odmerek z infundiranjem za odrasle in mladostnike, stare 12 let in več, je 480 mg nivolumaba in 160 mg relatlimaba vsake 4 tedne. Ta odmerek je določen za mladostnike s telesno maso najmanj 30 kg.

Odvisno od potrebnega odmerka bodo ustrezno količino zdravila Opdualag pred uporabo razredčili z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje. Zdravilo Opdualag se lahko uporablja tudi nerazredčeno.

Uporaba zdravila Opdualag

Zdravilo Opdualag boste prejeli v bolnišnici pod nadzorom zdravnika z ustreznimi izkušnjami.

Zdravilo Opdualag boste prejeli v obliki kapljične infuzije v veno vsake 4 tedne. Prejem ene infuzije traja približno 30 minut.

Zdravljenje z zdravilom Opdualag bo trajalo, dokler bo prisotna njegova korist oziroma dokler stranski učinki ne postanejo prehudi.

Če niste prejeli odmerka zdravila Opdualag

Zelo pomembno je, da prejmete vse predvidene odmerke zdravila Opdualag. Če ob dogovorjenem terminu niste uspeli priti, se o prejemu naslednjega odmerka zdravila posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Opdualag

Če zdravljenje prekinete, lahko učinek zdravila izostane. Zdravljenja z zdravilom Opdualag ne smete prekiniti, ne da bi se o tem najprej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih neželenih učinkih in vam pojasnil vsa tveganja in koristi zdravljenja.

Pozorni morate biti na pomembne simptome vnetja (opisane v poglavju 2 pod "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Zdravilo Opdualag deluje na imunski sistem in lahko povzroči vnetje posameznih delov telesa. Vnetje lahko resno škoduje telesu, nekatera vnetna stanja pa so življenje ogrožajoča, zato jih je treba ustrezno zdraviti ali zdravljenje z zdravilom Opdualag prekiniti.

Pri uporabi zdravila Opdualag so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužba sečil (deli telesa, ki zbirajo in izločajo seč)
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (celic, ki prenašajo kisik) in belih krvnih celic (limfocitov, nevtrofilcev, levkocitov, ki so pomembni za obrambo pred okužbami)
- zmanjšano delovanje ščitnice (kar lahko povzroči utrujenost ali povečanje telesne mase)
- zmanjšanje apetita
- glavobol
- težave z dihanjem, kašelj
- driska (vodeno, kašasto ali mehko blato), bruhanje, siljenje na bruhanje, bolečina v trebuhu, zaprtje
- kožni izpuščaj (včasih z mehurčki), sprememba barve kože v zaplatah (vitiligo), srbenje
- bolečina v mišicah, kosteh in sklepih
- občutek utrujenosti ali šibkosti, zvišana telesna temperatura

Spremembe v izvidih preiskav, ki jih opravi zdravnik, lahko pokažejo:

- nenormalno delovanje jeter (zvišanje vrednosti jetrnih encimov alkalne fosfataze, aspartat-aminotransferaze, alanin-aminotransferaze v krvi)
- nenormalno delovanje ledvic (zvišanje vrednosti kreatinina v krvi)
- znižanje vrednosti natrija in magnezija ter znižanje ali zvišanje vrednosti kalcija in kalija

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe zgornjih dihal (nos in zgornje dihalne poti)
- zmanjšanje števila trombocitov (celic, ki so potrebne za normalno strjevanje krvi), povečanje števila nekaterih belih krvnih celic
- zmanjšano izločanje hormonov nadledvičnih žlez (žlezi, ki se nahajata nad ledvicami), vnetje hipofize, žleze, ki leži v lobanjskem dnu, povečano delovanje ščitnice, vnetje žleze ščitnice
- sladkorna bolezen, znižane vrednosti krvnega sladkorja, zmanjšanje telesne mase, visoke vrednosti sečne kisline kot odpadnega produkta v krvi, znižanje vrednosti beljakovine albumina v krvi, dehidracija
- zmedenost
- vnetje živcev (kar povzroči odrevenelost, oslabelost, zbadanje ali pekočo bolečino v rokah ali nogah), omotica, sprememba čuta za okušanje
- vnetje oči (kar povzroči bolečino in rdečino, težave z vidom ali zamegljen vid), težave z vidom, suhe oči, prekomerno soljenje
- vnetje srčne mišice
- vnetje vene, kar lahko povzroči rdečino, občutljivost in otekanje
- vnetje pljuč (pljučnica), za katero je značilen kašelj in težave z dihanjem, nosna kongestija (zamašen nos)

- vnetje črevesa (kolitis), vnetje trebušne slinavke, vnetje želodca (gastritis), težave pri požiranju, razjede v ustih in vnetje ustne sluznice, suha usta
- vnetje jeter (hepatitis)
- neobičajno izpadanje ali redčenje las in dlak (alopecija), izrastek na omejenem predelu kože, ki postane pordela in srbeča (lihenoidna keratoza), občutljivost na svetlobo, suha koža
- boleči sklepi (artritis), mišični krči, mišična oslabeledost
- odpoved ledvic (spremembe v količini ali barvi seča, kri v seču, otekanje gležnjev, izguba apetita), visoke ravni beljakovin v urinu
- edem (otekanje), gripi podobni simptomi, mrzlica
- reakcije, povezane z aplikacijo zdravila

Spremembe v izvidih preiskav, ki jih opravi zdravnik, lahko pokažejo:

- nenormalno delovanje jeter (zvišanje vrednosti bilirubina, odpadnega presnovka v krvi, zvišanje vrednosti jetrnega encima gama-glutamyltransferaze v krvi)
- zvišanje vrednosti natrija in magnezija
- zvišanje vrednosti troponina (beljakovine, ki se sprošča v kri pri okvari srca)
- zvišanje vrednosti encima, ki razgrajuje glukozo (sladkor) (laktat dehidrogenaza), encima, ki razgrajuje maščobe (lipaza), in encima, ki razgrajuje škrob (amilaza)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje in okužba lasnih mešičkov
- bolezen, pri kateri rdeče krvne celice propadajo hitreje, kot lahko nastajajo (hemolitična anemija)
- zmanjšano delovanje hipofize, žleze, ki leži v lobanjskem dnu, zmanjšano delovanje žlez, ki tvorijo spolne hormone
- vnetje možganov, ki lahko vključuje zmedenost, zvišano telesno temperaturo, motnje spomina ali epileptične napade (encefalitis), začasno vnetje živcev, ki povzroči bolečino, oslabeledost in ohromelost v okončinah (Guillain-Barréjev sindrom), vnetje vidnega živca, ki lahko povzroči popolno ali delno izgubo vida
- vnetna bolezen, ki prizadene oči, kožo ter ovojnico ušesa, možganov in hrbtenjače (Vogt-Koyanagi-Haradova bolezen), rdeče oko
- tekočina okrog srca
- astma
- vnetje požiralnika (prehod med žrelom in želodcem)
- vnetje žolčevoda
- kožni izpuščaji in mehurji na nogah, rokah in trebuhu (pemfigoid), kožna bolezen z zadebeljenimi predeli pordele kože, ki so pogosto prekriti s srebrnimi luskami (luskavica), koprivnica (srbeč, izbokel izpuščaj)
- vnetje mišic, ki povzroči oslabeledost, otekanje in bolečino, bolezen, pri kateri imunski sistem napade žleze, ki telesu zagotavljajo vlago, npr. solze in slino (Sjogrenov sindrom), vnetje mišic, ki povzroči bolečino ali okorelost, vnetje sklepov (bolezen, ki povzroča bolečine v sklepih), bolezen, pri kateri imunski sistem napada lastna tkiva, kar povzroči razširjeno vnetje in poškodbe tkiv v prizadetih organih, kot so sklepi, koža, možgani, pljuča, ledvice in krvne žile (sistemski eritematozni lupus)
- vnetje ledvic
- odsotnost semenčic v semenski tekočini

Spremembe v izvidih preiskav, ki jih opravi zdravnik, lahko pokažejo:

- zvišanje vrednosti C-reaktivnega proteina
- povečana hitrost sedimentacije rdečih krvnih celic

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Opdualag

Zdravilo Opdualag boste prejeli v bolnišnici ali kliniki, za shranjevanje pa bo odgovorno zdravstveno osebje.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neodprta viala je lahko pri kontrolirani sobni temperaturi (do 25 °C) shranjena do 72 ur.

Neuporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Opdualag

- Učinkovini sta nivolumab in relatlimab.
En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 12 mg nivolumaba in 4 mg relatlimaba.
Ena viala z 20 ml koncentrata vsebuje 240 mg nivolumaba in 80 mg relatlimaba.
- Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev klorid monohidrat, saharoza, pentetska kislina, polisorbit 80 (E433) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Opdualag in vsebina pakiranja

Koncentrat za raztopino za infundiranje zdravila Opdualag (sterilni koncentrat) je bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena tekočina, ki praktično ne vsebuje delcev.

Na voljo je v škatlah, ki vsebujejo eno stekleno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Opdualag je na voljo v enodmerni viali in ne vsebuje konzervansov. Zdravilo mora pripraviti ustrezno usposobljena oseba v skladu s pravili dobre prakse, še posebej glede aseptičnih pogojev.

Zdravilo Opdualag se lahko aplicira intravensko:

- brez redčenja, po prenosu v infuzijski vsebnik z ustrezno sterilno injekcijsko brizgo, ali
- po redčenju v skladu z naslednjimi navodili:
 - končna koncentracija raztopine za infundiranje mora biti v razponu od 3 mg/ml nivolumaba in 1 mg/ml relatlimaba do 12 mg/ml nivolumaba in 4 mg/ml relatlimaba;
 - skupni volumen infuzije ne sme preseči 160 ml. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 40 kg, skupni volumen infuzije ne sme preseči 4 ml na kilogram telesne mase bolnika.

Za redčenje koncentrata zdravila Opdualag lahko uporabite:

- 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali
- 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje.

Priprava raztopine za infundiranje

- Koncentrat zdravila Opdualag pregledajte glede prisotnosti delcev ali spremembe barve. Viale ne stresajte. Zdravilo Opdualag je bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina. Če je raztopina motna, kakršne koli drugačne barve ali vsebuje kakršne koli tuje delce, vialo zavrzite.
- Potrebni volumen koncentrata zdravila Opdualag izvlcite v ustrezno sterilno injekcijsko brizgo in koncentrat prenesite v sterilni intravenski vsebnik (etilvinilacetat (EVA), polivinilklorid (PVC) ali poliolefin). Ena viala je napolnjena z 21,3 ml raztopine, kar vključuje 1,3 ml presežne raztopine.
- Po potrebi raztopino za infundiranje zdravila Opdualag razredčite s potrebno količino 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5-odstotne) raztopine glukoze za injiciranje. Za lažjo pripravo se lahko koncentrat prenese tudi neposredno v napolnjene vreče, ki vsebujejo ustrezno količino 9 mg/ml (0,9-odstotne) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5-odstotne) raztopine glukoze za injiciranje.
- Raztopino za infundiranje z vrtenjem v rokah nežno premešajte. Ne stresajte.

Aplikacija

Raztopine za infundiranje zdravila Opdualag se ne sme dajati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.

Zdravilo Opdualag se mora dajati v obliki 30-minutne intravenske infuzije.

Priporoča se uporaba infuzijskega sistema in sterilnega, apirogenega linijskega ali dodanega filtra, ki minimalno veže proteine (velikost por od 0,2 µm do 1,2 µm).

Raztopina za infundiranje zdravila Opdualag je kompatibilna z EVA, PVC in poliolefinskimi vsebniki, PVC infuzijskimi sistemi in linijskimi filtri z membranami iz polietersulfona (PES), najlona in polivinilidenfluorida (PVDF) z velikostjo por od 0,2 µm do 1,2 µm.

Preko iste intravenske linije ne smete sočasno infundirati drugih zdravil.

Po končanem infundiranju odmerka zdravila Opdualag infuzijsko linijo sperite z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje.

Shranjevanje in rok uporabnosti

Zaprte vial

Zdravilo Opdualag **shranjujete v hladilniku** (od 2 °C do 8 °C). Viale shranjujete v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravila Opdualag ne smete zamrzovati.

Neodprta viala je lahko pri kontrolirani sobni temperaturi (do 25 °C) shranjena do 72 ur.

Zdravila Opdualag ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Po pripravi raztopine za infundiranje

V nadaljevanju je prikazana dokazana kemijska in fizikalna stabilnost raztopine za infundiranje od trenutka njene priprave (navedeni časi vključujejo tudi obdobje same aplikacije zdravila):

Priprava raztopine za infundiranje	Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo	
	Shranjevanje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo	Shranjevanje pri sobni temperaturi (≤ 25 °C) in sobni svetlobi
Nerazredčena ali razredčena z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje	30 dni	24 ur (od skupnih 30 dni shranjevanja)
Razredčena s 50 mg/ml (5-odstotno) raztopino glukoze za injiciranje	7 dni	24 ur (od skupnih 7 dni shranjevanja)

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino, pripravljeno za infundiranje, uporabiti takoj, ne glede na uporabljeno sredstvo za redčenje. Če se je ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas shranjevanja običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila raztopina pripravljena pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

Odstranjevanje

Neuporabljene raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.