

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 12 mg nivolumabot és 4 mg relatlimabot tartalmaz milliliterenként.

240 mg nivolumabot és 80 mg relatlimabot tartalmaz 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A nivolumab és relatlimab humán immunglobulin G4 (IgG4) monoklonális antitestek, melyeket kínai hörcsög petefészeksejtekben állítanak elő rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű folyadék, amely lényegében részecskementes. Az oldat pH-ja megközelítőleg 5,8 és az ozmolalitása körülbelül 310 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Opdualag előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus), < 1%-os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató melanomában szenvedő, 12 életévét betöltött serdülők és felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatok kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Az Opdualaggal kezelt betegeknek Betegkártyát kell adni, és tájékoztatni kell őket az Opdualag-kezelés kockázatairól (lásd még a Betegtájékoztatót).

PD-L1-vizsgálat

Az Opdualag-kezelésre a betegeket a PD-L1-tumorexpresszió alapján kell kiválasztani, amit validált teszttel kell megerősíteni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás

A készítmény ajánlott dózisa a 12 életévüket betöltött serdülők és felnőttek esetében 480 mg nivolumab és 160 mg relatlimab 4 hetente intravénás infúzióban 30 perc alatt beadva. Ezt az adagolást a legalább 30 kg testtömegű serdülőkre vonatkozóan határozták meg (lásd 5.2 pont).

Az Opdualag-kezelést addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amíg a kezelést már nem tolerálja a beteg. Dózisemelés vagy dóziscsökkenés nem ajánlott. Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján az adagolás elhalasztására vagy az adagok kihagyására lehet szükség. A kezelés végleges abbahagyására vagy az adagok kihagyására vonatkozó ajánlásokat az 1. táblázat tartalmazza. Az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére vonatkozó részletes ajánlásokat a 4.4 pont tartalmazza.

1. táblázat: Az Opdualag ajánlott kezelésmódosításai

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Immunrendszeri eredetű pneumonitis	2. fokozatú pneumonitis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig, a radiológiai eltérések javulásáig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	3. vagy 4. fokozatú pneumonitis	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű colitis	2. vagy 3. fokozatú hasmenés vagy colitis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és (ha szükséges) a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	4. fokozatú hasmenés vagy colitis	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű hepatitis	A glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT) vagy glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) a normál érték felső határának (upper limit of normal, ULN) több mint háromszorosára és legfeljebb ötszörösére emelkedik, vagy Az összbilirubin az ULN több mint másfélszeresére és legfeljebb háromszorosára emelkedik.	Az adagolást el kell halasztani a laboratóriumi értékek kiindulási szintre történő visszatéréséig, és amennyiben szükség van kortikoszteroid-kezelésre, akkor a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	A GOT vagy GPT kiindulási értéktől függetlenül az ULN több mint ötszörösére emelkedik. vagy Az összbilirubin az ULN több mint háromszorosára emelkedik. vagy Egyidejűleg emelkedik a GOT vagy GPT az ULN több mint háromszorosára, az összbilirubin pedig az ULN több mint kétszeresére.	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar	2. vagy 3. fokozatú kreatininszint-emelkedés	Az adagolást el kell halasztani a kreatininszint kiindulási szintre történő visszatéréséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	4. fokozatú kreatininszint-emelkedés	A kezelést végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek	Tünetekkel járó 2. vagy 3. fokozatú hypothyreosis, hyperthyreosis, hypophysitis 2. fokozatú mellékvese-elégtelenség 3. fokozatú diabetes	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig, és a kortikoszteroid-kezelés (ha az akut gyulladás tünetei miatt szükséges) végéig. A kezelést a hormonpótló kezelés ^a mellett addig kell folytatni, amíg már nincsenek tünetek.
	4. fokozatú hypothyreosis 4. fokozatú hyperthyreosis 4. fokozatú hypophysitis 3. vagy 4. fokozatú mellékvese-elégtelenség 4. fokozatú diabetes	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű cutan mellékhatások	3. fokozatú bőrkiütés	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	Feltételezett Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxikus epidermalis necrolysis (TEN)	Az adagolást el kell halasztani.
	4. fokozatú bőrkiütés Megerősített SJS/TEN	A kezelést végleg abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).
Immunrendszeri eredetű myocarditis	2. fokozatú myocarditis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig ^b
	3. vagy 4. fokozatú myocarditis	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások	3. fokozatú (első előfordulás)	Az adagolást el kell halasztani.
	4. fokozatú vagy kiújuló 3. fokozatú; a kezelés módosítása ellenére tartós 2. vagy 3. fokozatú; a kortikoszteroidok dózisát nem lehet napi 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű dózis alá csökkenteni	A kezelést végleg abba kell hagyni.

Megjegyzés: A Nemzeti Rákkutató Intézet nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 5.0 verziója szerinti toxicitási fokozatok.

^a A hormonpótló kezelés alkalmazására vonatkozó ajánlás a 4.4 pontban található.

^b Nem ismert az Opdualag újraindításának biztonságossága azoknál a betegeknél, akik korábban immunrendszeri eredetű myocarditist tapasztaltak.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Az Opdualag biztonságosságát és hatásosságát 12 év alatti gyermekek esetén nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.2 pont).

Idősek

Idős (≥ 65 éves) betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodás esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A súlyos mértékű májkárosodásban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

Az alkalmazás módja

Az Opdualag csak intravénásan alkalmazható. Intravénás infúzióban 30 perc alatt kell beadni.

Az Opdualagot tilos intravénás lökés- vagy bolus injekció formájában beadni!

Az Opdualag hígítás nélkül felhasználható, vagy hígíthatják 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére és kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

A PD-L1-státusz értékelése

A daganat PD-L1-státuszának értékelésénél fontos, hogy jól validált és megalapozott módszert alkalmazzanak.

Immunrendszeri eredetű mellékhatások

A relatíve magasabb kombinált nivolumabnál immunrendszeri eredetű mellékhatások fordulhatnak elő, amelyek megfelelő kezelést igényelnek, így kortikoszteroidok alkalmazását és a kezelés módosítását (lásd 4.2 pont).

Egyidejűleg több szervrendszert érintő immunrendszeri eredetű mellékhatások is előfordulhatnak.

A betegeket folyamatosan monitorozni kell (az utolsó adag után legalább 5 hónapig), mivel az Opdualaggal járó mellékhatások a kezelés alatt, vagy annak abbahagyását követően bármikor jelentkezhetnek.

A feltételezett immunrendszeri eredetű mellékhatások jelentkezése esetén az etiológia megerősítése vagy az egyéb okok kizárása érdekében megfelelő vizsgálatokat kell végezni. A mellékhatás súlyossága alapján az Opdualag alkalmazását fel kell függeszteni, és kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni. Ha egy nemkívánatos mellékhatás előfordulása esetén immunuszuppresszív kortikoszteroid-kezelést alkalmaznak, a javulás után a kortikoszteroidok adagolását fokozatosan 1 hónap alatt le kell csökkenteni. Az adagolás gyors csökkentése a mellékhatások súlyosbodásához vagy visszatéréséhez vezethet. Ha a tünetek a kortikoszteroid alkalmazásának ellenére is súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kezelést nem kortikoszteroid immunuszuppresszív terápiával kell kiegészíteni.

Az Opdualag alkalmazása nem kezdhető el újra, amíg a beteg immunuszuppresszív dózisban kortikoszteroidokat vagy egyéb immunuszuppresszív kezelést kap. Az immunuszuppresszív kezelést kapó betegeknél az opportunista fertőzések megelőzése érdekében profilaktikus antibiotikumokat lehet alkalmazni.

Az Opdualag alkalmazását véglegesen fel kell függeszteni minden súlyos, immunrendszerrel összefüggő, ismétlődő mellékhatás és életveszélyes, immunrendszerrel kapcsolatos mellékhatás esetén.

Immunrendszeri eredetű pneumonitis

A relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés mellett súlyos pneumonitist, vagy interstitialis tüdőbetegséget, köztük végzetes kimenetelű esetet is észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknek monitorozni kell a pneumonitisre utaló jeleket és tüneteket, mint például a radiológiai elváltozásokat (például fokális tejüvegszerű homályokat, foltos infiltrációkat), dyspnoét és hypoxiát. A fertőzéses eredetű és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

3. vagy 4. fokozatú pneumonitis esetén az Opdualag-kezelést végleg fel kell függeszteni, és 2–4 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal ekvivalens dózisban kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni.

2. fokozatú (tüneteket okozó) pneumonitis esetén az Opdualag-kezelést fel kell függeszteni, és 1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal megfelelő dózisú kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően az Opdualag-kezelést újra el lehet kezdeni. Ha a tünetek a kortikoszteroid-kezelés ellenére is súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid-dózist 2–4 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és az Opdualag alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű colitis

A relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés mellett súlyos hasmenést, vagy colitist észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknek monitorozni kell a hasmenésre és a colitisre utaló további tüneteket, mint például a hasi fájdalmat és nyákos és/vagy véres székletet. A cytomegalovirus- (CMV) fertőzés/reaktíválás eseteit jelentették a kortikoszteroid-refrakter immunrendszeri eredetű colitisszel rendelkező betegek esetében. A fertőzéses és a diarrhoeával összefüggő etiológiákat ki kell zárni, ezért megfelelő laboratóriumi tesztek és további vizsgálatokat kell végezni. Ha a kortikoszteroid-refrakter immunrendszeri eredetű colitis diagnózisa igazolódott, fontolóra kell venni a kortikoszteroid-kezelés kiegészítését egy másik immunszuppresszív hatóanyaggal, vagy a kortikoszteroid terápia lecserélését.

4. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén az Opdualag-kezelést végleg abba kell hagyni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal megfelelő kortikoszteroid-dózissal kell kezelni.

Az Opdualag-kezelést fel kell függeszteni 3. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid-dózissal kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően az Opdualag-kezelést újra el lehet kezdeni. Ha a tünetek a kortikoszteroidok alkalmazásának ellenére is súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor az Opdualag-kezelést végleg abba kell hagyni.

2. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén az Opdualag alkalmazását félbe kell szakítani. A tartós hasmenést vagy colitist 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal megfelelő dózisban kortikoszteroid-kezelést kell indítani. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően az Opdualag -kezelést szükség szerint újra lehet kezdeni. Ha a tünetek a kortikoszteroid-kezelés ellenére is súlyosbodnak, vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózisát 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és az Opdualag alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű hepatitis

A relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés mellett súlyos hepatitist észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknek monitorozni kell a hepatitisre utaló jeleket és tüneteket, mint például a transzaminázok szintjének és az összbilirubinszintnek az emelkedését. A fertőzéses és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

Ha a GOT vagy GPT kiindulási értékétől függetlenül az ULN több mint ötszörösére emelkedik, az összbilirubin az ULN több mint háromszorosára emelkedik, illetve egyidejűleg a GOT vagy GPT az ULN több mint háromszorosára emelkedik, az összbilirubin pedig az ULN több mint kétszörösére, az Opdualag alkalmazását végleg abba kell hagyni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid-dózissal kell kezelni.

Ha a GOT/GPT az ULN több mint háromszorosára, de legfeljebb ötszörösére emelkedik, vagy az összbilirubin az ULN több mint másfélszörösére, de legfeljebb háromszorosára emelkedik, akkor az

Opdualag-kezelést fel kell függeszteni. Ezeknek a laboratóriumi értékeknek a tartós emelkedését 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid-dózisok adásával kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően az Opdualag-kezelést szükség szerint újra lehet kezdeni. Ha a tünetek a kortikoszteroidok elkezdése ellenére is súlyosbodnak, vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és az Opdualag alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar

A relatlimabbal kombinált nivolumab mellett súlyos nephritist és veseműködési zavart észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a nephritisre vagy veseműködési zavarra utaló jeleket és tüneteket. A legtöbb betegnél tünetmentes szérumkreatininszint-emelkedés jelentkezik. A betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

4. fokozatú szérumkreatininszint-emelkedés esetén az Opdualagot végleg abba kell hagyni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózist kell kezdeni.

2. vagy 3. fokozatú szérumkreatininszint-emelkedés esetén az Opdualag alkalmazását fel kell függeszteni, és 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid-dózissal kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően az Opdualag-kezelést újra lehet kezdeni. Ha a tünetek a kortikoszteroid-terápia ellenére is súlyosbodnak, vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és az Opdualag alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek

A relatlimabbal kombinált nivolumab mellett súlyos endokrin betegségeket, köztük hypothyreosist, hyperthyreosist, mellékvese-elégtelenséget (beleértve a másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenséget is), hypophysitist (beleértve a hypopituitarismust is) és diabetes mellitust észleltek.

Nivolumab-monoterápiánál diabeteses ketoacidosisos eseteket észleltek, és potenciálisan előfordulhatnak a relatlimabbal kombinált nivolumabnál is (lásd 4.8 pont).

A betegeknél monitorozni kell az endokrin betegségek és a hyperglycaemia okozta klinikai jeleket és tüneteket, valamint a pajzsmirigy működés eltéréseit (a kezelés kezdetén, rendszeresen a kezelés alatt és amikor a klinikai értékelés alapján indokolt). A betegek fáradtsággal, fejfájással, mentális állapotváltozással, hasi fájdalommal, szokatlan székletürítéssel és hipotenzióval, vagy olyan nem specifikus tünetekkel jelentkezhetnek, amelyek más okra, például agyi áttétekre vagy az alapbetegségekre hasonlíthatnak. Hacsak más kórok nem kerül azonosításra, az endokrin betegségek okozta jeleket vagy tüneteket immunrendszeri eredetűnek kell tekinteni.

Pajzsmirigy működési zavara

Tüneteket mutató hypothyreosis esetén az Opdualag-kezelést fel kell függeszteni, és szükség esetén pajzsmirigyhormon-pótlást kell kezdeni. Tüneteket mutató hyperthyreosis esetén az Opdualag-kezelést fel kell függeszteni, és szükség esetén antithyroid kezelést kell kezdeni. Ha a pajzsmirigy akut gyulladására van gyanú, 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű dózisban, kortikoszteroid-kezelést is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően az Opdualag-kezelést szükség szerint újra lehet kezdeni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a pajzsmirigyműködés monitorozását folytatni kell. Életveszélyes (4. fokú) hyperthyreosis vagy hypothyreosis esetén az Opdualag-terápiát végleg abba kell hagyni.

Mellékvese-elégtelenség

Súlyos (3. fokozatú) vagy életveszélyes (4. fokozatú) mellékvese-elégtelenség esetén az Opdualag-kezelést végleg abba kell hagyni. Tüneteket okozó 2. fokozatú mellékvese-elégtelenség esetén az Opdualag alkalmazását fel kell függeszteni, és szükség esetén fiziológiás kortikoszteroid-pótlást kell kezdeni. A megfelelő kortikoszteroidpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a mellékveseműködés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.

Hypophysitis

Életveszélyes (4. fokozatú) hypophysitis esetén az Opdualag-kezelést végleg abba kell hagyni. Tüneteket okozó 2. vagy 3. fokozatú hypophysitis esetén az Opdualag alkalmazását fel kell függeszteni, és szükség esetén hormonpótlást kell kezdeni. Ha az agyalapi mirigy akut gyulladására van gyanú, 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű dózisban kortikoszteroid-kezelést is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően az Opdualag-kezelést szükség szerint újra lehet kezdeni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében az agyalapimirigy-működés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.

Diabetes mellitus

Tüneteket okozó diabetes esetén az Opdualag-kezelést fel kell függeszteni, és szükség esetén inzulinpótlást kell kezdeni. A megfelelő inzulin-pótlás biztosítása érdekében a vércukorszint monitorozását folytatni kell. Életveszélyes diabetes esetén az Opdualag-kezelést végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű bőrtünetek

A relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés mellett súlyos bőrkiütést észleltek (lásd 4.8 pont). Az Opdualag-kezelést 3. fokozatú bőrkiütés esetén fel kell függeszteni és 4. fokozatú bőrkiütés esetén abba kell hagyni. A súlyos bőrkiütést 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű, nagy dózisú kortikoszteroiddal kell kezelni.

Nivolumab-monoterápiánál ritkán SJS és TEN eseteket észleltek, melyek némelyike halálos kimenetelű volt, és potenciálisan előfordulhatnak a relatlimabbal kombinált nivolumabnál is. Ha a SJS vagy TEN okozta jelek vagy tünetek gyanúja merül fel, az Opdualag alkalmazását félbe kell szakítani, és a beteget az ennek kivizsgálására és kezelésére szakosodott osztályra kell irányítani. Ha a betegnél az Opdualag alkalmazása során igazolódik SJS vagy TEN, a kezelés végleges abbahagyása javasolt (lásd 4.2 pont).

Elővigyázatosság szükséges, amikor egy olyan betegnél mérlegelik az Opdualag -kezelést, akinél korábban súlyos vagy életveszélyes cután mellékhatást tapasztaltak egy másik, immunstimuláns daganatellenes szerrel történő kezelés során.

Immunrendszeri eredetű myocarditis

Súlyos immunrendszeri eredetű myocarditist észleltek a relatlimabbal kombinált nivolumabnál. A myocarditis diagnosztizálásához erős gyanújelek fennállása szükséges. A cardialis és cardio-pulmonalis tünetekkel rendelkező betegeket ki kell vizsgálni a lehetséges myocarditis szempontjából. Myocarditis gyanúja esetén azonnal nagy dózisú szteroid-kezelést (1–2 mg/ttkg/nap prednizon vagy 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon) kell elkezdeni és azonnali kardiológiai konzultációt kell kezdeményezni a jelenlegi klinikai irányelveknek megfelelő diagnosztikai eljárásokkal együtt. Myocarditis diagnosztizálásakor az Opdualag alkalmazását az alábbiak szerint félbe kell szakítani, vagy végleg abbahagyni.

3. vagy 4. fokozatú myocarditis esetén az Opdualagot végleg abba kell hagyni, és 2–4 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű dózisban kortikoszteroid-kezelést kell indítani (lásd 4.2 pont).

2. fokozatú myocarditis esetén az Opdualag alkalmazását fel kell függeszteni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid-kezelést kell indítani. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően megfontolható az Opdualag adásának újratekintése. Ha a tünetek a kortikoszteroid-terápia ellenére is súlyosbodnak, vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 2–4 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és az Opdualag alkalmazását végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások

Az alábbi klinikailag jelentős immunrendszeri eredetű mellékhatásokat jelentették ritkán a relatlimabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél: uveitis, pancreatitis, Guillain-Barré-szindróma myositis/rhabdomyolysis, encephalitis, haemolyticus anaemia, Vogt-Koyanagi-Harada-szindróma (VKH).

Az alábbi, további klinikailag jelentős immunrendszeri eredetű mellékhatásokat jelentették ritka esetekben a nivolumab-monoterápiánál, illetve más jóváhagyott szerekkel kombinált nivolumabnál: demyelinatio, autoimmun neuropathia (köztük facialis és abducens paresis), myasthenia gravis, myastheniás syndroma, asepticus meningitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, hypoparathyreosis, valamint nem fertőzőes eredetű cystitis.

A feltételezett immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén megfelelő vizsgálatot kell végezni az etiológia megerősítése vagy az egyéb okok kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján az Opdualag-kezelést fel kell függeszteni, és kortikoszteroid-kezelést kell indítani. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően az Opdualag adását újra el lehet kezdeni. Az Opdualag adását minden súlyos, visszatérő immunrendszeri eredetű mellékhatás, és bármilyen életveszélyes immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén végleg abba kell hagyni.

Egyéb fontos figyelmeztetések és óvintézkedések, köztük csoporthatások

A forgalomba hozatal utáni szakaszban a transzplantált szerv rejectiójáról számoltak be a PD-1-inhibitorokkal kezelt betegeknel. A relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés növelheti a szervtranszplantáltak esetén a rejectio kockázatát. Ezeknel a betegeknel mérlegelni kell a relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés előnyeit a lehetséges kilöködés kockázatával szemben.

Haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) észleltek nivolumab-monoterápiánál, relatlimabbal kombinált nivolumabnál, és más szerekkel kombinált nivolumabnál, egy relatlimabbal kombinált nivolumabot alkalmazó eset pedig halálos kimenetelű volt. Körültekintéssel kell eljárni, ha relatlimabbal kombinált nivolumabot alkalmaznak. Amennyiben HLH-t diagnosztizálnak, a relatlimabbal együtt alkalmazott nivolumab alkalmazását fel kell függeszteni és HLH-kezelést kell indítani.

Allogén haemopoetikus őssejt-transzplantáció (HSCT) előtt vagy után nivolumabbal kezelt betegeknel gyorsan kialakuló és súlyos graft versus host betegségről (graft-versus-host disease, GVHD) számoltak be, egyes esetekben halálos kimenetellel. A relatlimabbal együtt alkalmazott nivolumab-kezelés fokozhatja a súlyos GVHD és a haláleset kockázatát azoknál a betegeknel, akik előzetesen allogén HSCT-n estek át, különösen azoknál, akik kórtörténetében GVHD szerepelt. Ezeknel a betegeknel mérlegelni kell a relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés előnyeit a lehetséges kockázattal szemben.

Infúziós reakciók

A relatlimabbal kombinált nivolumab klinikai vizsgálataiban súlyos infúziós reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Súlyos vagy életveszélyes infúziós reakció esetén az Opdualag infúziót fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Azok a betegek, akiknek enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciójuk van, szoros monitorozás, valamint az infúziós reakciók megelőzésére vonatkozó intézményi ajánlásokban foglalt megelőző kezelés alkalmazása mellett kaphatják az Opdualagot.

Az előrehaladott melanoma pivotális klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

Azokat a betegeket, akiknek aktív autoimmun betegségük volt, akiknek olyan betegségük volt, amely közepes vagy nagy dózisú szisztémás kortikoszteroidokkal vagy immunszuppresszáns gyógyszerkészítményekkel való kezelést igényelt, akiknek uveális melanómája volt, aktív vagy nem kezelt agyi metastasisaik vagy leptomeningeális metastasisaik voltak, myocarditis, az ULN több mint kétszeresére emelkedett troponinszint vagy ≥ 2 ECOG-teljesítménystátusz-pontszám szerepel a kórelőzményükben, kizárták a relatlimabbal kombinált nivolumab pivotális klinikai vizsgálataiból. Adatok hiányában a relatlimabbal kombinációban alkalmazott nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Betegkártya

A kezelőorvosnak meg kell beszélnie a beteggel az Opdualag-kezelés kockázatait. A betegek Betegkártyát fognak kapni, és megbeszélik velük, hogy a Betegkártyát mindig tartsák maguknál.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nivolumab és relatlimab egyaránt humán monoklonális antitestek, így interakciós vizsgálatokat nem végeztek velük. Mivel a monoklonális antitesteket nem metabolizálják a citokróm P450- (CYP) enzimek vagy az egyéb, hatóanyag-metabolizáló enzimek, ezeknek az enzimeknek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel történő gátlása vagy indukciója várhatóan nem befolyásolja a relatlimab vagy nivolumab farmakokinetikai tulajdonságait.

Vélhetően más, CYP-enzimekkel metabolizált hatóanyagok nem befolyásolják a nivolumab és a relatlimab farmakokinetikáját, mivel a nivolumab és a relatlimab nem modulálja jelentősen a citokinek, így nincs hatásuk a citokróm P450-ös enzim expressziójára sem.

Szisztémás immunszuppresszió

A kezelés megkezdésekor, a relatlimabbal kombinált nivolumab elkezdése előtt a szisztémás kortikoszteroidok és egyéb immunszuppresszánsok alkalmazását kerülni kell, mivel fennáll annak a lehetősége, hogy gátolják a nivolumab farmakodinámiai aktivitását. Ugyanakkor a relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés elkezdése után az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére alkalmazhatók szisztémás kortikoszteroidok és más immunszuppresszánsok.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

Az Opdualag alkalmazása nem javallt olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást, kivéve, ha a klinikai előnyök meghaladják a potenciális kockázatot. Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni az Opdualag utolsó dózisát követően legalább 5 hónapon keresztül.

Terhesség

A relatlimabbal kombinált nivolumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Hatásmechanizmusa és az állatkísérletek során nyert adatok alapján a relatlimabbal kombinált nivolumab magzatkárosító hatású lehet terhes nőknél alkalmazva. Állatkísérletek során a nivolumabot kapó állatoknál embriofoetális toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a humán IgG4 átjut a placentáris barrieren. A nivolumab és a relatlimab egy-egy IgG4, ezért fennáll annak a lehetősége, hogy a nivolumab és a relatlimab átjut az anyából a fejlődő magzatba. Az Opdualag alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást, kivéve, ha a klinikai előnyök meghaladják a potenciális kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nivolumab és/vagy a relatlimab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismert, hogy a humán IgG-k kiválasztódnak az anyatejbe a szülést követő néhány napban, ami nem sokkal azután alacsony koncentrációra csökken; emiatt a kockázat nem zárható ki ezen idő alatt a szoptatott csecsemőkre nézve. Ezt követően klinikailag indokolt esetben az Opdualag alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

A nivolumab és/vagy relatlimab fertilitásra gyakorolt hatását értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Így a nivolumab és/vagy relatlimab férfi és női fertilitásra gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Opdualag kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A potenciális mellékhatások, például a kimerültség és szédülés miatt (lásd 4.8 pont) a betegeknek azt kell javasolni, hogy legyenek óvatosak, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek, amíg nem biztosak abban, hogy a Opdualag nem befolyásolja őket hátrányosan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A relatlimabbal kombinált nivolumab alkalmazásakor immunrendszeri eredetű mellékhatások jelentkezhetnek (lásd alább az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” című részt). Az ezeknek a mellékhatásoknak a kezelésére vonatkozó ajánlások a 4.4 pontban kerültek leírásra.

A leggyakoribb mellékhatások a kimerültség (41%), musculoskeletalis fájdalom (32%), kiütés (29%), arthralgia (26%), hasmenés (26%), pruritus (26%), fejfájás (20%), nausea (19%), köhögés (16%), csökkent étvágy (16%), hypothyreosis (16%), hasi fájdalom (14%), vitiligo (13%), pyrexia (12%), obstipatio (11%), húgyúti fertőzés (11%), dyspnea (10%) és hányás (10%).

A leggyakoribb súlyos mellékhatások a mellékvese-elégtelenség (1,4%), anaemia (1,4%), hátfájás (1,1%), colitis (1,1%), hasmenés (1,1%), myocarditis (1,1%), pneumonia (1,1%) és húgyúti fertőzés (1,1%). A 3-5.fokú mellékhatások előfordulási gyakorisága az előrehaladott (nem reszekálható vagy metasztatikus) melanómában szenvedő betegek esetén 43% volt a relatlimabbal kombinált nivolumabbal, és 35% a nivolumabbal kezelt betegeknél.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A relatlimabbal kombinált nivolumab biztonságosságát 355 előrehaladott (nem reszekálható vagy metasztatikus) melanómában szenvedő betegnél értékelték (CA224047-es vizsgálat). A relatlimabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegek adatállományából származó mellékhatásokat 19,94 hónapos medián utánkövetésnél a 2. táblázat mutatja be. A fent és a 2. táblázatban jelölt gyakoriságok alapja a bármilyen okból bekövetkezett mellékhatások gyakorisága. A mellékhatások szervrendszerenként és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: A klinikai vizsgálatokban tapasztalt mellékhatások

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori	húgyúti fertőzés
Gyakori	felső légúti fertőzés
Nem gyakori	folliculitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	anaemia ^a , lymphopenia ^a , neutropenia ^a , leukopenia ^a
Gyakori	thrombocytopenia ^a , eosinophilia
Nem gyakori	haemolytikus anaemia
Endokrin betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hypothyreosis,
Gyakori	mellékvese-elégtelenség, hypophysitis, hyperthyreosis, thyroiditis
Nem gyakori	hypopituitarismust, hypogonadismus

Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	csökkent étvágy
Gyakori	diabetes mellitus, hypoglycaemia ^a , csökkent testtömeg, hyperuricaemia, hypoalbuminaemia, dehydratio
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	zavart állapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	fejfájás
Gyakori	perifériás neuropathia, szédülés, ízérzés zavara
Nem gyakori	encephalitis, Guillain–Barré-szindróma, optikus neuritis
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	uveitis, látáskárosodás, száraz szem, fokozott könnytermelés
Nem gyakori	Vogt–Koyanagi–Harada-syndroma, hyperaemias szem
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	myocarditis
Nem gyakori	pericardialis effusio
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	phlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	dyspnoe, köhögés
Gyakori	pneumonitis ^b , orrdugulás
Nem gyakori	asthma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés
Gyakori	colitis, pancreatitis, gastritis, dysphagia, stomatitis, száraz száj
Nem gyakori	oesophagitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	hepatitis
Nem gyakori	cholangitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	kiütés, vitiligo, pruritus
Gyakori	alopecia, lichenoid keratosis, photosensitivitasos reakció, száraz bőr
Nem gyakori	pemphigoid, psoriasis, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	musculoskeletalis fájdalom, arthralgia
Gyakori	arthritis, izomgörcsök, izomgyengeség
Nem gyakori	myositis, Sjögren-szindróma, polymyalgia rheumatica, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	renalis elégtelenség, proteinuria
Nem gyakori	nephritis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	azoospermia
Általános tünetek, valamint az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	fáradtság, láz
Gyakori	oedema, influenzaszerű betegség, hidegrázás

Laboratóriumi vizsgálatok	
Nagyon gyakori	emelkedett GOT ^a , emelkedett GPT ^a , hyponatraemia ^a , emelkedett kreatininszint ^a , emelkedett alkalikus foszfatázszint ^a , hyperkalaemia ^a , hypocalcaemia ^a , hypermagnesaemia ^a , hypercalcaemia ^a , hypokalaemia ^a
Gyakori	emelkedett bilirubin ^a , hypernatraemia ^a , hypermagnesaemia ^a , emelkedett troponinszint, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz, emelkedett laktát-dehidrogenáz, emelkedett lipázszint, emelkedett amilázszint
Nem gyakori	emelkedett c-reaktív fehérje, emelkedett süllyedés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Gyakori	infúzióval összefüggő reakció

^a A laboratóriumi fogalmak esetén a gyakoriságok azoknak a betegeknek az arányát tükrözik, akiknél a vizsgálat megkezdéséhez képest a laboratóriumi értékek romlását észlelték.

^b A klinikai vizsgálatban halálos kimenetelű esetről számoltak be.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Immunrendszeri eredetű pneumonitis

A relatlimabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél pneumonitis, beleértve az interstitialis tüdőbetegséget és a tüdőinfiltrációt is, fordult elő a betegek 5,1%-ánál. A 3/4. fokozatú események előfordulási aránya 0,8% volt. Halálos kimenetelű események a betegek 0,28%-ánál fordultak elő. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 28 hét volt (tartomány: 3,6–94,4). A mellékhatás a betegek 83,3%-ánál múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 12,0 hét volt (tartomány: 2,1–29,7⁺). Az immunrendszeri eredetű pneumonitis a betegek 1,7%-ánál vezetett a relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés végleges leállításához és igényelt nagy dóziszú kortikoszteroid-kezelést (≥ 40 mg/nap vagy azzal egyenértékű prednizon) az immunrendszeri eredetű pneumonitisben szenvedő betegek 55,6%-ában.

Immunrendszeri eredetű colitis

A relatlimabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél hasmenés, colitis vagy gyakori bélmozgás fordult elő a betegek 15,8%-ánál. A 3/4. fokozatú események előfordulási aránya 2,0% volt. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 14 hét volt (tartomány: 0,1–95,6). A mellékhatás a betegek 92,7%-ánál múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 3,9 hét volt (tartomány: 0,1–136,9⁺). Az immunrendszeri eredetű colitis a betegek 2,0%-ánál vezetett a relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés végleges leállításához és igényelt nagy dóziszú kortikoszteroid-kezelést (≥ 40 mg/nap vagy azzal egyenértékű prednizon) az immunrendszeri eredetű colitisben szenvedő betegek 33,9%-ában.

Immunrendszeri eredetű hepatitis

A relatlimabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a májfunkciós vizsgálati eredmények eltérése fordult elő a betegek 13,2%-ánál. A 3/4. fokozatú események előfordulási aránya 3,9% volt. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 11 hét volt (tartomány: 2,0–144,9). A mellékhatás a betegek 78,7%-ánál múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,1 hét volt (tartomány: 1,0–88,1⁺). Az immunrendszeri eredetű hepatitis a betegek 2,0%-ánál vezetett a relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés végleges leállításához és igényelt nagy dóziszú kortikoszteroid-kezelést az immunrendszeri eredetű hepatitisben szenvedő betegek 38,3%-ában.

Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar

A relatlimabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél nephritis vagy veseműködési zavar fordult elő a betegek 4,5%-ánál. A 3/4. fokozatú események előfordulási aránya 1,4% volt. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 21 hét volt (tartomány: 1,9–127,9). A mellékhatás a betegek 81,3%-ánál múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 8,1 hét volt (tartomány: 0,9–91,6⁺). Az immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar a betegek 1,1%-ánál vezetett a relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés végleges leállításához és igényelt nagy dóziszú kortikoszteroid-kezelést (≥ 40 mg/nap vagy azzal egyenértékű prednizon) az immunrendszeri eredetű nephritisben és veseműködési zavarban szenvedő betegek 25,0%-ánál.

Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek

A relatlimabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknel endokrin betegségek fordultak elő a betegek 26%-ánál.

Pajzsmirigyzavarok, beleértve a hypothyreosist és hyperthyreosist is, a betegek 20,8%-ánál fordultak elő. 3/4. fokozatú pajzsmirigyzavar nem fordult elő. Mellékvese-elégtelenség (beleértve az akut mellékvesekéreg elégtelenséget is) a betegek 4,8%-ánál fordult elő. 3/4. fokozatú mellékvese-elégtelenség előfordulási aránya 1,4% volt. 3/4. fokozatú hypopituitarismus nem fordult elő. Hypophysitis a betegek 1,1%-ánál fordult elő. A 3/4. fokozatú hypophysitis előfordulási aránya 0,3% volt. Diabetes mellitus, beleértve az 1-es típusú diabetes mellitust is, a betegek 0,3%-ánál fordult elő. A 3/4. fokozatú diabetes mellitus előfordulási aránya 0,3% volt.

Ezeknek az endokrin betegségeknek a megjelenéséig eltelt medián időtartam 13 hét volt (tartomány: 1,0–73,0). A mellékhatás a betegek 27,7%-ánál múlt el. A megszűnésig eltelt időtartam 0,4 hét és 176,0⁺ hét között volt. Az immunrendszeri eredetű endokrin betegségek a betegek 1,1%-ánál vezetett a relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés végleges leállításához és igényelt nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (≥ 40 mg/nap vagy azzal egyenértékű prednizon) az immunrendszeri eredetű endokrin betegségekben szenvedő betegek 7,4%-ában.

Immunrendszeri eredetű bőrreakciók

A relatlimabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknel kiütés, köztük pruritis és vitiligo fordult elő a betegek 45,1%-ánál. A 3/4. fokozatú események előfordulási aránya 1,4% volt. A megjelenésig eltelt medián időtartam 8 hét volt (tartomány: 0,1–116,4). A mellékhatás a betegek 47,5%-ánál múlt el. A megszűnésig eltelt időtartam 0,1 hét és 166,9⁺ hét között volt. Az immunrendszeri eredetű bőrreakciók a betegek 0,3%-ánál vezetett a relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés végleges leállításához és igényelt nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (≥ 40 mg/nap vagy azzal egyenértékű prednizon) az immunrendszeri eredetű bőrreakciókkal küzdő betegek 3,8%-ában.

Immunrendszeri eredetű myocarditis

A relatlimabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknel myocarditis fordult elő a betegek 1,4%-ánál. A 3/4. fokozatú események előfordulási aránya 0,6% volt. A mellékhatás megjelenésig eltelt medián időtartam 4,14 hét volt (tartomány: 2,1–6,3). A mellékhatás a betegek 100%-ánál múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 3 hét volt (1,9–14,0). A myocarditis a betegek 1,4%-ánál vezetett a relatlimabbal kombinált nivolumab-kezelés végleges leállításához és igényelt nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (≥ 40 mg/nap vagy azzal egyenértékű prednizon) az immunrendszeri eredetű myocarditisben szenvedő betegek 100%-ában.

Infúzióval összefüggő reakciók

A relatlimabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknel túlérzékenységi/infúziós reakciók fordultak elő a betegek 6,8%-ánál. Minden esemény 1/2. fokozatú volt.

Laboratóriumi eltérések

A relatlimabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknel a kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérésekre történő változást a betegek következő arányánál észlelték: 3,6%-nál anaemia, 5,2%-nál lymphopenia, 0,3%-nál neutropenia, 0,6%-nál emelkedett alkalikus foszfatázszint, 2,9%-nál emelkedett GOT-szint, 3,5%-nál emelkedett GPT-szint, 0,3%-nál emelkedett összbilirubinszint, 0,9%-nál emelkedett kreatininszint, 1,5%-nál hyponatraemia, 1,8%-nál hyperkalaemia, 0,3%-nál hypokalaemia, 0,9%-ánál hypercalcaemia, 0,6%-nál hypocalcaemia, 0,9%-nál hypermagnesaemia, és 0,6%-nál hypomagnesaemia.

Immunogenitás

A CA224047 vizsgálatban a gyógyszer ellen termelődő antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegek közül a kezelés következtében kialakult relatlimab-ellenes antitestekkel és a relatlimab-ellenes neutralizáló antitestekkel rendelkezők előfordulási aránya az Opdualag csoportban 5,6% (17/301) illetve 0,3% (1/301) volt. A kezelés következtében kialakult nivolumab-ellenes antitestekkel és a nivolumab-ellenes neutralizáló antitestekkel rendelkezők előfordulási aránya az Opdualag csoportban 4,0% (12/299) illetve 0,3% (1/299) volt, ami hasonló volt a nivolumab csoportnál, azaz 6,7% (19/283) illetve 0,4% (1/283). Nem igazolták a PK, hatásossági vagy biztonságossági profil megváltozását a nivolumab- vagy relatlimab-ellenes antitestek kialakulásával.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem számoltak be az idős (≥ 65 éves) és fiatalabb betegek között mutatózó, a biztonságosságra vonatkozó általános különbségekről (lásd 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jelet és tünetet gondosan monitorozni kell, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoklonális antitestek, ATC kód: L01XY03.

Hatásmechanizmus

Az Opdualag a nivolumab, egy programozott sejthalál-1-inhibitor (anti-PD-1) és a relatlimab, egy limfocita-aktivációs gén-3-inhibitor (anti-LAG-3) fix dózisu kombinációja.

A PD-1-ligandok, a PD-L1 és PD-L2 kötődése a T-sejteken lévő PD-1 receptorhoz gátolja a T-sejtes proliferációt és a citokintermelést. A PD-1-ligandok felülszabályozása történik egyes tumorokban, és az ezen útvonalon történő jelátvitel hozzájárul a tumorok aktív T-sejtes immunfelügyeletének gátlásához. A nivolumab humán IgG4 monoklonális antitest, amely kötődik a PD-1 receptorhoz, gátolja a PD-L1- és PD-L2-ligandjaival történő kapcsolódást, és csökkenti az immunválasz PD-1 útvonal által mediált gátlását, beleértve a tumorelles immunválaszt is. A szingénikus egér tumormodellekben a PD-1-aktivitás gátlása csökkent daganatnövekedést eredményezett.

A relatlimab egy humán IgG4 monoklonális antitest, amely a LAG-3 receptorhoz kötődik, gátolja a ligadokkal történő kapcsolódást, köztük az MHC II-ét is, és csökkenti az immunválasz LAG-3 útvonal által mediált gátlását. Ezen útvonal antagonizálása elősegíti a T-sejtproliferációt és a citokinkiválasztást.

A nivolumab (anti-PD-1) és relatlimab (anti-LAG-3) kombinációja fokozott T-sejtaktivációt eredményez az egyes antitestek monoterápiaként történő alkalmazásához képest. A rágsáló szingénikus tumormodellekben a LAG-3 gátlása fokozza a PD-1-gátlás tumorelles aktivitását, ezáltal gátolja a tumornövekedést, és elősegíti a tumor regresszióját.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Relatlimabbal kombinált nivolumab vs. nivolumab randomizált, II/III. fázisú vizsgálata korábban nem kezelt metasztatikus vagy nem reszekálható melanómában szenvedő betegeknél (CA224047)

A korábban nem kezelt metasztatikus vagy nem reszekálható melanómában szenvedő betegek kezelésére adott relatlimabbal kombinált nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy II/III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban (CA224047) értékelték. A vizsgálatba 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszatus-pontszámú és szövettanilag igazolt, az Amerikai Rákellenes Vegyes Bizottság (American Joint Committee on Cancer, AJCC) fokozati rendszerének 8. kiadása alapján III. (nem reszekálható) vagy IV. stádiumú melanómás betegeket vontak be. A betegeknél megengedett

volt korábbi adjuváns vagy neoadjuváns melanomakezelés (megengedett volt az anti-PD-1, anti-CTLA-4 vagy BRAF-MEK-kezelés, amennyiben legalább 6 hónap eltelt a kezelés utolsó adagja és a kiújulás között, interferon-kezelés akkor volt megengedett, amennyiben az utolsó adag legalább 6 héttel megelőzte a randomizációt). Azokat a betegeket, akiknek aktív autoimmun betegségük volt, akiknek myocarditis, ULN több mint kétszeresére emelkedett troponinszint vagy ≥ 2 ECOG-teljesítményszám szerepelt a kórelőzményében, olyan betegségük volt, amely közepes vagy nagy dózisú szisztémás kortikoszteroidokkal vagy immunszuppresszáns gyógyszerkészítményekkel való kezelést igényelt, akiknek uveális melanomája volt, aktív vagy nem kezelt agyi vagy leptomeningealis metasztázisuk voltak, kizárták a klinikai vizsgálatból (lásd 4.4 pont).

Összesen 714 beteget randomizáltak, akik vagy relatlimabbal kombinált nivolumabot (n=355) vagy nivolumabot (n=359) kaptak. A kombinációs karon lévő betegek 480 mg nivolumab/160 mg relatlimab kombinációt kaptak 60 perc alatt 4 hetente. A nivolumab karon a betegek 4 hetente 480 mg nivolumabot kaptak. A randomizálást a PD-L1 IHC 28-8 pharmDx teszt segítségével a PD-L1 tumorsejt státusza ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) és az analitikailag validált LAG-3 IHC assay szerint meghatározott LAG-3-expresszió ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), a BRAF V600 mutációs státusz és az AJCC 8. kiadásának fokozati rendszere alapján az M stádium (M0/M1 bármely[0] vs. M1 bármely[1]) szerint stratifikálták. A betegek kezelését a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták. A daganat értékeléseket a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1-es verziója szerint, 12 héttel a randomizáció után végezték, majd az 52. hétig 8 hetente, azt követően pedig 12 hetente folytatták a betegség progressziójáig vagy a kezelés abbahagyásáig, attól függően, hogy melyik következett be később. Az elsődleges hatásossági végpont a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (Blinded Independent Central Review, BICR) által meghatározott progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt. A másodlagos hatásossági végpont a BICR által meghatározott teljes túlélés (overall survival, OS) és az összesített válaszarány (overall response rate, ORR) volt. A hierarchikus statisztikai tesztelési sorrend a PFS, OS, majd az ORR voltak. Az elsődleges és a másodlagos végpontok kiértékelésre kerültek a kezelendő (ITT) populációban. Az ORR hivatalos vizsgálatára nem került sor, mivel az OS hivatalos összehasonlítása nem volt statisztikailag szignifikáns.

Az ITT-populációban a betegkarakterisztika a vizsgálat megkezdésekor kiegyensúlyozott volt a két csoportban. A medián életkor 63 év volt (tartomány: 20–94) 47%-uk ≥ 65 éves és 19%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehér (97%) és férfi (58%) volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszám 0 (67%) vagy 1 (33%) volt. A betegek többségének az AJCC szerinti IV. stádiumú betegsége volt (92%); 38,9%-uknak M1c, 2,4%-uknak M1d betegsége, 8,7%-uk korábban szisztémás kezelésben részesült, 36%-uknak volt az ULN-nél magasabb kiindulási LDH-szintjük a vizsgálatba történő belépéskor. A betegek 39%-ának volt BRAF-mutáció-pozitív melanomája; 75%-ának a LAG-3 $\geq 1\%$ volt, és a betegek 41%-ának volt a PD-L1 tumorsejt-membránexpressziója $\geq 1\%$ -os. A mérhető tumor PD-L1-expresszióval rendelkező betegek esetén a betegek eloszlása kiegyensúlyozott volt a két kezelési csoport között. Az $< 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek demográfiai és kiindulási betegkarakterisztikai jellemzői általában kiegyensúlyozottak voltak a két vizsgálati kar között.

Az ITT-populációban végzett elsődleges adatelemzéskor, amikor a medián utánkövetés 13,21 hónap volt (tartomány: 0–33,1 hónap), a PFS tekintetében statisztikailag szignifikáns előnyt észleltek, a medián PFS 10,12 hónap volt a relatlimabbal kombinált nivolumab csoportban, míg 4,63 hónap a nivolumab csoportban (HR = 0,75, 95%-os CI: 0,62, 0,92; p = 0,0055). Az ITT-populációban végzett, előre meghatározott, végső, 19,3 hónapos medián követési idővel végzett OS-elemzésnél az OS statisztikailag nem volt szignifikáns (HR = 0,80, 95%-os CI: 0,64; 1,01).

Előre meghatározott alcsoportelemzés

A feltáró jellegű leíró elemzéseknél előre meghatározott alcsoportoknál következetes PFS trendeket figyeltek meg a stratifikált LAG-3 és BRAF státusz, és az AJCC 8. kiadása szerinti M-stádium alcsoportoknál, és az előre meghatározott fő klinikai alcsoportoknál, beleértve a kiindulási ECOG-teljesítményszámot, az életkort, az anamnézisben szereplő agyi metasztázisokat és a kiindulási LDH-szintet.

Az < 1%-os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek alcsoportjának fő hatásossági eredményeit a 3. táblázat foglalja össze

3. táblázat: Hatásossági eredmények az < 1%-os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Progressziómentes túlélés		
Relatív hazard (95%-os CI) ^a		0,68 (0,53; 0,86)
Medián hónap (95%-os CI)	6,7 (4,7; 12,0)	3,0 (2,8; 4,5)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	42,3 (35,1; 49,4)	26,9 (20,9; 33,3)
Teljes túlélés^b		
Relatív hazard (95%-os CI) ^a		0,78 (0,59; 1,04)
Medián hónap (95%-os CI)	NE (27,4, nem került elérésre)	27,0 (17,1, nem került elérésre)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	73,9 (67,4; 79,4)	67,4 (60,6; 73,3)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	59,6 (52,2; 66,2)	53,1 (45,8; 59,9)
Összesített válaszarány (%)	36,4	24,1
(95%-os CI)	(29,8; 43,3)	(18,5; 30,4)
Teljes válaszarány (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Részleges válaszarány (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Stabil betegségarány (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Relatív hazard a nem stratifikált Cox-féle arányossági hazard modell alapján.

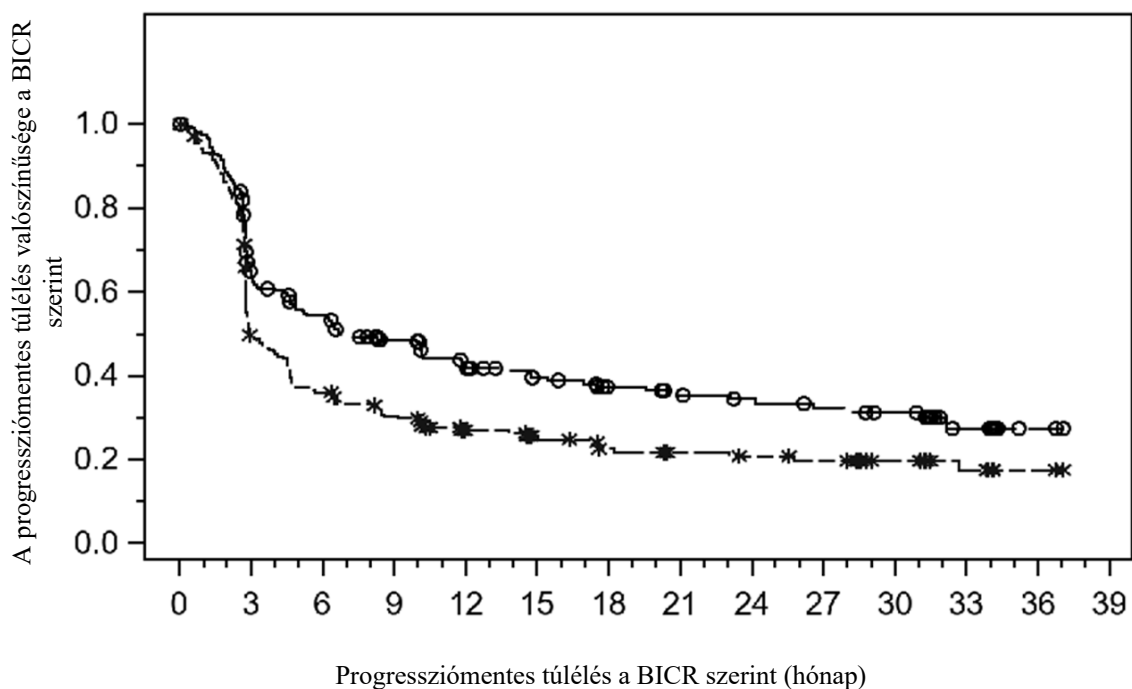
^b Az OS eredmények még éretlenek.

Medián utánkövetés kiterjesztése: 17,78 hónap.

NE= Nem érték el.

Az < 1%-os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegek progressziómentes túlélési (PFS) és teljes túlélési (OS) Kaplan–Meier-görbéit az 1. és a 2. ábra mutatja be.

1. ábra: A progressziómentes túlélés (PFS) Kaplan–Meier-féle görbéi < 1%-os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegeknél (CA224047)

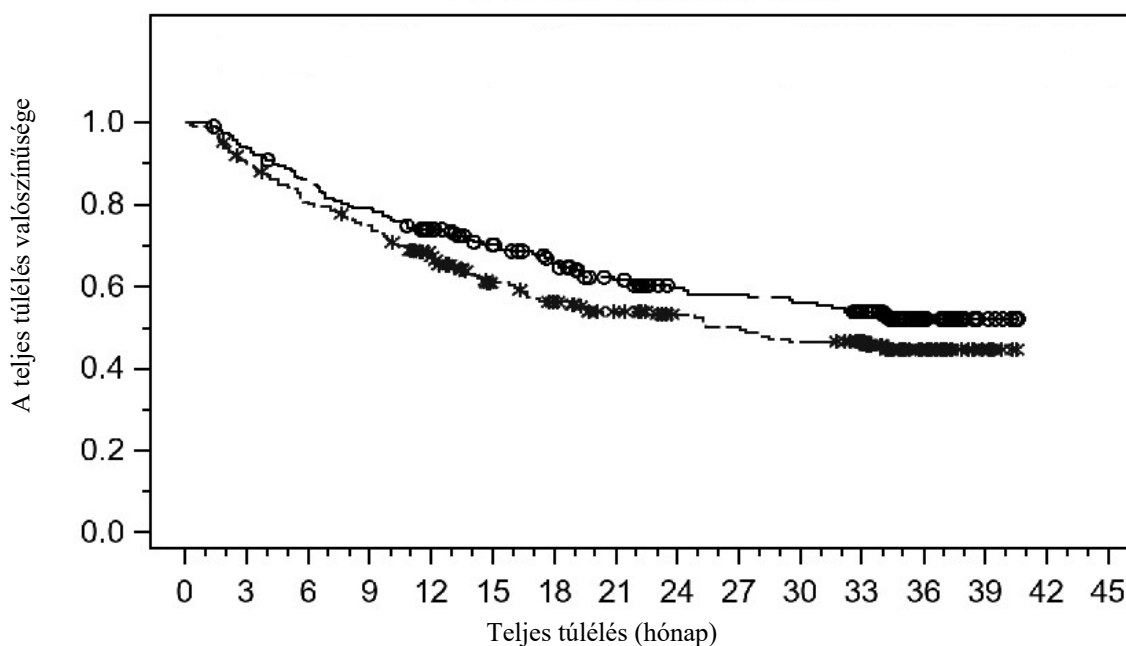


A kockázatnak kitett betegek száma

	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 (események: 124/209), medián (95%-os CI): 6,67 hónap (4,67; 11,99)
- *--- Nivolumab (események: 155/212), medián (95%-os CI): 2,96 hónap (2,79; 4,50)

2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi az < 1%-os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató betegeknél (CA224047)



A kockázatnak kitett betegek száma

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 (események: 89/209), medián (95%-os CI): N.A. (27,43, N.A.)

---*--- Nivolumab (események: 104/212), medián (95%-os CI): 27,04 hónap (17,12, N.A.)

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A relatlimab farmakokinetikáját (pharmacokinetics, PK) a relatlimabbal kombinált nivolumab alkalmazását követően többféle rákbetegségben szenvedő betegeknél jellemezték, akik 20–800 mg-os relatlimab dózisokat kaptak 2 hetente, illetve 160–1440 mg-ot 4 hetente monoterápiaként, vagy 80 vagy 240 mg-os nivolumab dózisokkal kombinálva 2 hetente vagy 480 mg-mal kombinálva 4 hetente.

A dinamikus egyensúlyi relatlimab-koncentrációt 16 hétnél érték el a 4-hetes adagolási sémánál, és a szisztémás akkumuláció 1,9-szeres volt. Az átlagos relatlimabkoncentráció ($C_{\text{át}}$) az első adag után dózisarányosan nőtt ≥ 160 mg dózisoknál 4 hetente.

4. táblázat: A nivolumab és relatlimab dinamikus egyensúlyi expozícióinak geometriai átlaga (CV%) 480 mg nivolumab és 160 mg relatlimab fix dózisú kombinációjának 4 hetente történő alkalmazása után

	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{\text{át}}$ ($\mu\text{g/ml}$)
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)

A populációs PK-elemzések alapján a nivolumab és relatlimab fix dózisú kombinációjának 30 és 60 perces infúzióideje becslések szerint hasonló (< 1% különbség) nivolumab- és relatlimab-expozíciót okozott.

A CA224047 vizsgálatban a nivolumab C_{min} geometriai átlaga dinamikus egyensúlyi állapotban a relatlimabbal kombinált nivolumab karon hasonló volt a nivolumab karhoz, a geometriai átlagarány 0,931 (95% CI: 0,855-1,013) volt.

Eloszlás

A nivolumab eloszlási térfogatának geometriai átlaga (CV%) dinamikus egyensúlyi állapotban 6,65 l (19,2%), míg a relatlimabé 6,65 l (19,8%).

Biotranszformáció

A nivolumab és a relatlimab terápiás mAb IgG4 fehérjék, melyek várhatóan kis peptidekre, aminosavakra és kis szénatomszámú szénhidrátokra bomlanak le lizoszómális vagy receptor-mediált endocitózissal.

Elimináció

A nivolumab clearance 21,1%-kal alacsonyabb [geometriai átlag (CV%), 7,57 ml/h (40,1%)] dinamikus egyensúlyi állapotban, mint az első dózis után [9,59 ml/h (40,3%)] és a terminális felezési idő ($t_{1/2}$) 26,5 nap (36,4%).

A relatlimab clearance 9,7%-kal alacsonyabb [geometriai átlag (CV%), 5,48 ml/h (41,3%)] dinamikus egyensúlyi állapotban, mint az első dózis után [6,06 ml/h (38,9%)]. A 160 mg-os relatlimab és 480 mg-os nivolumab 4 hetente történő adagolását követően a relatlimab hatásos felezési idejének ($t_{1/2}$) geometriai átlaga (CV%) 26,2 nap (37%).

Különleges betegcsoportok

Populációs PK-elemzés arra utaltak, hogy az alábbi tényezőknek nem volt klinikailag jelentős hatása a nivolumab és relatlimab clearance-ére: életkor (tartomány: 17–92 év), nem [férfi (1056) és nő (657)], vagy rasszbeli hovatartozás [kaukázusi (1655), afroamerikai (167) és ázsiai (41)]. A testtömeg (tartomány: 37–170 kg) jelentős kovariáns volt a nivolumab és relatlimab PK-ja esetén, melynek azonban nem volt klinikailag releváns hatása az expozíció-válaszreakció analízise alapján.

Gyermekek és serdülők

Korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a nivolumab clearance-e és eloszlási térfogata szolid daganatokkal rendelkező serdülőknél 36%-kal és 16%-kal alacsonyabb volt a felnőtt korú referenciabetegekhez képest. Nem ismert, hogy ugyanez igaz-e a melanómában szenvedő betegekre, illetve, hogy a relatlimab clearance-e és eloszlási térfogata is alacsonyabb-e serdülőknél, mint a felnőtteknél. A populációs PK-szimulációk alapján a legalább 30 kg testtömegű serdülőknél a nivolumab és relatlimab expozíciója azonban várhatóan hasonló biztonságosságot és hatásosságot eredményez, mint az ugyanolyan testtömegű felnőtteknél ugyanakkora ajánlott dózis esetében.

Vesekárosodás

A vesekárosodás hatását a nivolumab és relatlimab clearance-ére populációs PK-elemzéssel értékelték, enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a normál veseműködésű betegekhez képest. A vesekárosodásban szenvedő és a normál veseműködésű betegeknél nem találtak klinikailag jelentős különbséget a nivolumab és a relatlimab clearance-ében.

Májkárosodás

A májkárosodás hatását a nivolumab és relatlimab clearance-ére populációs PK-elemzéssel értékelték, enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin \leq ULN és GOT $>$ ULN vagy összbilirubin $>$ 1–1,5 \times ULN és GOT bármekkora) vagy közepes májkárosodásban (összbilirubin $>$ 1,5–3 \times ULN és GOT bármekkora) a normál májfunkciójú betegekhez képest. A májkárosodásban szenvedő és a normál májműködésű betegeknél nem találtak klinikailag jelentős különbséget a nivolumab és a relatlimab clearance-ében.

Immunogenitás

A kis arányban előforduló kezelés következtében kialakult nivolumab-ellenes antitesteknek és kezelés következtében kialakult relatlimab-ellenes antitesteknek nem volt hatásuk a nivolumab és relatlimab PK-jára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A relatlimabbal kombinált nivolumab

A relatlimabbal kombinált nivolumabbal nem végeztek állatkísérleteket a potenciális karcinogenitási, genotoxicitási vagy reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitás értékelésére.

Egy, a nivolumabbal és relatlimabbal kezelt majmokkal végzett 1 hónapig tartó vizsgálatban a központi idegrendszer (choroid plexus, érrendszer, agyhártyák, gerincvelő) és a reprodukatív traktus (mellékhere, ondóhólyagok és herék) gyulladást észlelték. Bár a kombinált alkalmazás tekintetében ezekre a hatásokra nem állapítottak meg biztonságossági határértékeket, a hatások olyan dózisoknál jelentkeztek, amelyek szignifikánsan magasabb (nivolumab esetében 13-szoros, relatlimab esetében 97-szeres) expozíciós szintet feltételeznek, mint amiket a betegeknél elértek.

Relatlimab

Nem állnak rendelkezésre állatoktól származó adatok a relatlimab terhességre és reprodukcióra kifejtett hatására vonatkozóan. Egy egerekkel végzett embriofetális toxicitási vizsgálatban rágszáló anti-LAG3-antitesteket alkalmazva anyai vagy fejlődési hatást nem észleltek. A relatlimab prenatális és posztnatális fejlődésre kifejtett hatásait nem értékelték; a hatásmechanizmusa alapján azonban a LAG-3 relatlimabbal történő gátlása hasonló kedvezőtlen hatást fejthet ki a terhességre, mint a nivolumab. Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek a relatlimabbal.

Nivolumab

A vemhesség rágszáló modelljeiben kimutatták, hogy a PD-1/PD-L1 útvonal blokája szétrombolja a magzattal szembeni toleranciát, és így növeli a magzati veszteséget. A nivolumab prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásait majmoknál értékelték, a nivolumabot az organogenesisnek az első trimeszterben történő megjelenésétől az ellésig hetente kétszer kapták, (az AUC alapján) a 3 mg/ttkg-os klinikai dózis mellett megfigyelnél vagy 8-szor vagy 35-ször magasabb expozíciós szinten. A magzati veszteség és a megnövekedett neonatális mortalitás dóziszfüggő emelkedését észlelték a harmadik trimeszter elején.

A nivolumabbal kezelt nőtények megmaradó utódai a vemhesség tervezett befejeződéséig életben maradtak, a kezeléssel összefüggő klinikai tünetek, a normális fejlődéstől való eltérések, a szervtömegekre gyakorolt hatások, valamint szemmel látható és mikroszkopikus patológiai elváltozások nélkül. A növekedési indexek eredményei, valamint a teratogén, viselkedés neurológiai, immunológiai és klinikai patológiai paraméterek a teljes 6 hónapos posztnatális periódus alatt a kontrollesoportnál észleltekhöz hasonlóak voltak. Ugyanakkor hatásmechanizmusuk alapján a magzati nivolumab- és hasonlóképp a relatlimab-expozíció növelheti az immunrendszeri eredetű betegségek kialakulásának kockázatát, vagy megváltoztatja a normális immunválaszt, és a PD-1 és PD-1/LAG-3 knockout egereknél immunrendszeri eredetű betegségekről számoltak be. Nivolumabbal fertilitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
szacharóz
pentetinsav (dietylénetriamin-pentaecetsav)
poliszorbát 80 (E433)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. Az Opdualagot nem szabad egyidejűleg ugyanazon az intravénás szereléken keresztül más gyógyszerekkel együtt adni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Az infúzió elkészítése után

A kémiai és fizikai stabilitást az elkészítés idejétől számítva a következőképpen állapították meg (az időtartamok magukban foglalják a készítmény beadásának idejét is):

Infúzió készítése	Kémiai és fizikai stabilitás felhasználásra kész állapotban	
	2–8 °C-on, fénytől védve tárolva	Szobahőmérsékleten (≤ 25 °C), szobai megvilágítás mellett tárolva
Hígítatlan vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval hígítva	30 nap	24 óra (az összesen 30 napos tárolásból)
50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekcióval hígítva	7 nap	24 óra (az összesen 7 napos tárolásból)

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni az alkalmazott oldószertől függetlenül. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normál esetben csak akkor lehet hosszabb mint 24 óra 2–8 °C-on tárolva, amennyiben az elkészítésre kontrollált és validált aseptikus körülmények között került sor (lásd 6.6 pont).

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tartandó.

A bontatlan injekciós üvegek ellenőrzött (legfeljebb 25 °C-os) szobahőmérsékleten, legfeljebb 72 órán át tárolhatók.

Az infúzió elkészítés utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy csomag egy 25 ml-es injekciós üveget tartalmaz (I. típusú üveg) dugóval (bevont butil gumi) és egy sárga, lepattintható alumínium kupakkal lezárva. 21,3 ml oldat injekciós üvegenként, amely tartalmazza az 1,3 ml-es túltöltést.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Opdualag egyadagos injekciós üvegben kerül kiszerelésre, és nem tartalmaz tartósítót. Az elkészítést képzett személyzet végezze a helyes gyakorlat szabályai szerint, különös tekintettel az aszepszisre.

Az Opdualagot intravénásan lehet alkalmazni:

- vagy hígítás nélkül, a megfelelő steril fecskendővel egy infúziós tartályba történt áttöltést követően, vagy
- hígítás után az alábbi utasításoknak megfelelően:
 - Az infúzió végső koncentrációja: 3 mg/ml nivolumab és 1 mg/ml relatlimab – 12 mg/ml nivolumab és 4 mg/ml relatlimab.
 - Az infúzió teljes térfogata nem haladhatja meg a 160 ml-t. A 40 ttkg-nál kisebb testtömegű betegek esetén az infúzió teljes térfogata ne haladja meg a 4 ml-t testtömeg-kilogrammonként.

Az Opdualag-koncentrátum a következőkkel hígítható:

- 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciós oldat vagy
- glükóz 50 mg/ml (5%-os) oldatos injekciós oldat.

Az infúzió elkészítése:

- Az Opdualag-koncentrátumot szabad szemmel meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e szabad szemmel látható részecskéket, vagy nem színeződött-e el. Ne rázza az injekciós üveget! Az Opdualag tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű oldat. Dobja ki az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy idegen részecskéket tartalmaz.
- Szívja fel a szükséges mennyiséget az Opdualag-koncentrátumból megfelelő steril fecskendővel, és vigye át a koncentrátumot egy steril, intravénás tartályba (etilén-vinil-acetát [EVA], polivinil-klorid [PVC] vagy poliolefin).
- Adott esetben hígítsa fel az Opdualag oldatot szükséges térfogatú 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciós oldattal vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciós oldattal. Az elkészítés megkönnyítése érdekében a koncentrátum a megfelelő térfogatú, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciós oldatot vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekciós oldatot tartalmazó, előretöltött infúziós zsákba közvetlenül is áttölthető.
- A kezében forgatva óvatosan keverje össze az infúziót. Ne rázza!

Alkalmazás:

Az Opdualagot-infúziót tilos intravénás lökés- vagy bolus injekció formájában beadni!

Az Opdualag-infúziót intravénásan, 30 perc alatt adja be.

Infúziós szerelék és egy beépített vagy kiegészítő steril, pirogénmentes, alacsony proteinkötő infúziós szűrő (pórusméret 0,2–1,2 µm) alkalmazása ajánlott.

Az Opdualag-infúzió kompatibilis: EVA, PVC és poliolefin tartályokkal, PVC infúziós szerelékekkel, valamint 0,2–1,2 µm-es pórusméretű, poliéterszulfon (PES), nejlon és polivinilidén-fluorid (PVDF) membránokat tartalmazó, beépített szűrőkkel.

Ne adagoljon egyidejűleg más gyógyszerkészítményeket ugyanabba az infúziós szerelékbe.

Az Opdualag-dózis beadása után mossa át az infúziós szereléket 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldattal.

Megsemmisítés:

A fel nem használt infúziós oldat ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1679/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyagok gyártójának neve és címe

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciadátumok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol az Opdualag forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan felírja és alkalmazza az Opdualagot, hozzáférjen, illetve megkapja a Betegkártyát.

A Betegkártya az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket kell, hogy tartalmazza:

- Az Opdualaggal történő kezelés fokozhatja az alábbiak kialakulásának kockázatát:
 - Immunrendszeri eredetű pneumonitis,
 - immunrendszeri eredetű colitis,
 - immunrendszeri eredetű hepatitis,
 - Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek,
 - Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar,
 - Immunrendszeri eredetű bőrreakciók,
 - Immunrendszeri eredetű myocarditis,
 - egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások.
- A biztonságossági aggályok jelei és tünetei és hogy mikor kell az egészségügyi szakember segítségét kérni.
- Az Opdualagot felíró orvos elérhetősége.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az Opdualag minden tagállamban való forgalomba hozatala előtt meg kell egyeznie a kompetens nemzeti hatósággal a fenti oktatóanyag formátumáról és tartalmáról.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
nivolumab/relatlimab

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 12 mg nivolumabot és 4 mg relatlimabot tartalmaz milliliterenként.
240 mg nivolumabot és 80 mg relatlimabot tartalmaz 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós
üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, pentetinsav, poliszorbát 80,
injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1679/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Opdualag 240 mg/80 mg steril koncentrátum
nivolumab/relatlimab

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 12 mg nivolumabot és 4 mg relatlimabot tartalmaz milliliterenként.
240 mg nivolumabot és 80 mg relatlimabot tartalmaz 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós
üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, pentetinsav, poliszorbát 80,
injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Steril koncentrátum

20 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1679/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz nivolumab/relatlimab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a Betegkártyát mindig magánál tartsa.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Opdualag, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Mit kell tudnia, mielőtt beadják Önnek az Opdualagot
3. Hogyan kell alkalmazni az Opdualagot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Opdualagot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Opdualag, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Opdualag előrehaladott melanoma (egyfajta bőrrák, amely a test más részeire is áttérjedhet) kezelésére alkalmazott rákgyógyszer. Felnőtteknél és legalább 12 éves serdülőknél alkalmazható.

Az Opdualag két hatóanyagot tartalmaz: nivolumabot és relatlimabot. E két hatóanyag egyaránt monoklonális ellenanyag; arra tervezett fehérje, hogy felismerjen egy speciális célmolekulát a testben, és kötődjön hozzá. A nivolumab egy PD-1 nevű célfehérjéhez kapcsolódik. A relatlimab egy LAG-3 nevű célfehérjéhez kapcsolódik.

A PD-1 és LAG-3 le tudja állítani a T-sejtek működését (ez a fehérvérsejteknek egy olyan típusa, amely az immunrendszernek, a szervezet természetes védekezőmechanizmusának a részét képezi). Azzal, hogy a nivolumab és relatlimab a két fehérjéhez kötődik, gátolja azok működését, és megakadályozza a T-sejtek leállítását. Ez segít fokozni a T-sejtek melanoma sejtek elleni aktivitását.

2. Mit kell tudnia, mielőtt beadják Önnek az Opdualagot

Ne alkalmazza az Opdualagot:

- ha allergiás a nivolumabra, relatlimabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Beszéljen kezelőorvosával, ha nem biztos ebben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Opdualag alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, mivel az az alábbiakat okozhatja:

- Tüdőbetegségek, mint például légzési nehézség vagy köhögés. Ezek a tüdő gyulladásának tünetei lehetnek (pneumonitisz vagy intersticiális tüdőbetegség).

- Hasmenés (híg, laza vagy puha széklet) vagy a belek gyulladása (kolitisz) olyan tünetekkel, mint például a hasi fájdalom és a nyákos vagy véres széklet.
- Májgyulladás (hepatitisz). A májgyulladás okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, a szem vagy a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság), a jobb oldalon jelentkező hasi fájdalom vagy a fáradtság.
- A vesék gyulladása vagy betegségei. A jelek és tünetek közé tartozhatnak a kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények vagy a vizelet mennyiségének csökkenése.
- A hormontermelő mirigyek problémái (beleértve az agyalapi mirigyet, a pajzsmirigyet és a mellékveséket), amelyek befolyásolhatják ezen mirigyek működését. Ezeknek a mirigyeknek a nem megfelelő működéséből eredő jelek és tünetek közé tartozhat a kimerültség (túlzott fáradtság), testtömegváltozás vagy fejfájás és látászavarok.
- Cukorbetegség, beleértve egy súlyos, a vérben lévő sav miatt kialakuló néha életveszélyes problémát (diabéteszes ketoacidózis). A tünetek közé tartozhat a szokásosnál nagyobb éhség- vagy szomjúságérzet, gyakoribb vizeletürítés, fogyás, fáradtságérzet vagy gondolkodási nehézség, édes vagy gyümölcsös szagú lehelet, édes vagy fém íz a szájban, illetve a vizelet vagy az izzadság eltérő szaga, hányinger vagy hányás, gyomorfájdalom, valamint mély vagy szapora légzés.
- A bőr gyulladása, ami súlyos bőrreakciókhoz vezethet (toxikus epidermális nekrolízis és Stevens-Johnson-szindróma néven ismert). A súlyos bőrreakciókra utaló jelek és tünetek közé tartozhat a bőrkiütés, a viszketés és a bőrhámlás (amely akár halálos is lehet).
- A szívizom gyulladása (myocarditis). A jelek és tünetek közé tartozhat a mellkasi fájdalom, szabálytalan és/vagy szapora pulzus, kimerültség, a bokák duzzanata vagy légszomj.
- Hemofagocitózis limfocitózis. Ez egy ritka betegség, amelynél az immunrendszer túl sok, egyébként normális, a fertőzések ellen fellépő sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel. A tünetek közé tartozik a megnagyobbodott máj és/vagy lép, a bőrkiütés, a duzzadt nyirokcsomók, a légzési problémák, véraláfutások kialakulása iránti hajlam, továbbá veseelváltozások és szívproblémák.
- Átültetett szerv kilökődése.
- Graft-versus-host betegség őssejt-transzplantáció után (amikor egy donor transzplantált sejtjei megtámadják az Ön saját sejtjeit). Ha ilyen transzplantációban részesült, kezelőorvosa mérlegelni fogja, hogy kaphat-e Opdualag-kezelést. A Graft-versus-host betegség súlyos lehet és halált okozhat.
- Infúziós reakciók, melyek közé tartozhat a légszomj, viszketés vagy bőrkiütés, szédülés vagy láz.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha ezek közül a jelek és tünetek közül bármelyik jelentkezik vagy azok súlyosbodnak. Ne próbálja meg a tüneteit saját maga más gyógyszerekkel kezelni. Kezelőorvosa

- a szövődmények megelőzése és a tünetei enyhítése érdekében más gyógyszereket adhat,
- kihagyhatja az Opdualag következő adagját,
- vagy végleg leállíthatja az Ön Opdualag-kezelését.

Kérjük, vegye figyelembe, hogy ezek a jelek és tünetek néha később jelentkeznek, és lehet, hogy csak hetekkel vagy hónapokkal az utolsó adag beadása után alakulnak ki. A kezelés előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az általános egészségi állapotát. A kezelése alatt vérvizsgálatok is történnek majd Önnél.

Egyeztessen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnek az Opdualagot:

- Ha egy aktív autoimmun betegsége van (egy olyan betegség, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg).
- Ha a szemében van melanoma.
- Ha azt mondták Önnek, hogy a daganat átterjedt az agyára.
- Ha az utóbbi időben olyan gyógyszereket szedett, amelyek elnyomják az immunrendszere működését.

Gyermekek és serdülők

Az Opdualag nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és az Opdualag

Mielőtt Opdualagot kap, mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amely elnyomja az immunrendszere működését, mint például a kortikoszteroidok, mivel ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az Opdualag hatását. Ugyanakkor, ha már kezelik az Opdualaggal, lehet, hogy kezelőorvosa kortikoszteroidokat ad Önnek azoknak a lehetséges mellékhatásoknak a csökkentése érdekében, amelyek a kezelés alatt alakulhatnak ki Önnél.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, illetve szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ne szedjen semmilyen más gyógyszert a kezelés alatt úgy, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ne alkalmazza az Opdualagot, ha terhes, csak akkor, ha kezelőorvosa kifejezetten azt mondja Önnek. Az Opdualag terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, de lehetséges, hogy a hatóanyagok, a nivolumab és a relatlimab károsíthatja a meg nem született gyermeket.

- Ha Ön fogamzóképes nő, akkor az Opdualag-kezelés ideje alatt és az utolsó Opdualag-adagot követően legalább 5 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.
- Amennyiben teherbe esik az Opdualag alkalmazása alatt, mondja el kezelőorvosának.

Nem ismert, hogy az Opdualag bejuthat-e az anyatejbe, és hatással lehet-e a szoptatott gyermekekre. Az Opdualag-kezelés alatt vagy után történő szoptatás előtt az előnyökkel és kockázatokkal kapcsolatban beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Opdualag kismértékben befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor ezen tevékenységek végzése közben mindaddig elővigyázatosság szükséges, amíg nem biztos abban, hogy az Opdualag nem hat Önre hátrányosan.

Betegkártya

A betegtájékoztató fontosabb információit megtalálja a Betegkártyán is, amit kezelőorvosa átad Önnek. Fontos, hogy a Betegkártyát mindig magánál tartsa és mutassa meg partnerének vagy gondozóinak.

3. Hogyan kell alkalmazni az Opdualagot?

Mennyi Opdualagot adnak be?

A készítmény infúzióval beadott, ajánlott adagja felnőtteknél és legalább 12 éves serdülőknél 480 mg nivolumab és 160 mg relatlimab 4 hetente. Ezt az adagolást a legalább 30 kg testtömegű serdülőkre vonatkozóan határozták meg.

Az Ön adagjától függően az alkalmazás előtt megfelelő mennyiségű Opdualagot hígíthatnak fel 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval. Az Opdualag hígítatlanul is alkalmazható.

Hogyan adják be az Opdualagot?

Az Opdualag-kezelést egy tapasztalt orvos felügyelete alatt kórházban vagy rendelőben fogja megkapni.

Az Opdualagot infúzió formájában (csepegtetéssel) egy gyűjtőerébe fogják beadni 4 hetente. Az egyes infúziók beadása körülbelül 30 percet vesz igénybe.

Kezelőorvosa addig fogja folytatni az Opdualaggal való kezelését, amíg kedvező hatása van Önre, vagy amíg a mellékhatások túlságosan súlyossá nem válnak.

Ha kimaradt egy adag Opdualag

Nagyon fontos, hogy annak érdekében, hogy megkapja az Opdualagot, elmenjen a kezelésre minden megbeszélte időpontban. Ha kihagy egy tervezett időpontot, kérdezze meg kezelőorvosát, mikorra ütemezi a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja az Opdualag alkalmazását

Lehet, hogy a kezelés abbahagyása leállítja a gyógyszer hatását. Ne hagyja abba az Opdualag-kezelést, csak akkor, ha ezt megbeszélte a kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa meg fogja beszélni ezeket Önnel, és elmagyarázza a kezelése kockázatait és előnyeit.

Figyeljen a gyulladás fontos tüneteire (ezeket a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című 2. pont ismerteti). Az Opdualag az Ön immunrendszerére hat, és a szervezete egyes részein gyulladást okozhat. A gyulladás súlyosan károsíthatja a szervezetét, és néhány gyulladásos betegség életveszélyes lehet, és kezelést vagy az Opdualag abbahagyását teszi szükségessé.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be az Opdualag mellett:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- húgyúti (a testnek a vizeletet összegyűjtő és ürítő részei) fertőzés;
- csökkent vörösvértestszám (oxigént szállít) és fehérvérsejtszám (limfociták, neutrofilek, leukociták; fontosak a fertőzések leküzdésében);
- pajzsmirigy-alulműködés (ami fáradtságot vagy hízást okozhat);
- csökkent étvágy;
- fejfájás;
- légzési nehézség, köhögés;
- hasmenés (híg, laza vagy puha széklet), hányás; hányinger; hasi fájdalom; székrekedés;
- bőrkütiés (néha hólyagokkal), a bőr elszíneződése foltokban (vitiligo), viszketés;
- izomfájdalom, csont- és ízületi fájdalom;
- fáradtság vagy gyengeség, láz.

A kezelőorvosa által végzett tesztek eredményének eltérései az alábbiakat jelezhetik:

- kóros májfunkció (a májenzimek emelkedett vérszintje, mint az alkalikus foszfatáz, glutamát-oxálacetát transzamináz, glutamát-piruvát-transzamináz);
- kóros vesefunkció (a kreatinin emelkedett vérszintje);
- alacsony nátrium és magnéziumszint, valamint alacsony vagy magas kalcium- és káliumszint.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- felső légúti (az orr és a felső légutak) fertőzések;
- alacsony vérlemezkesszám (a véralvadást segítő sejtek), egyes fehérvérsejtek emelkedett száma;
- a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása (ezek a mirigyek a vesék felett helyezkednek el), az agy alapján elhelyezkedő agyalapi mirigy gyulladása, a pajzsmirigy túlműködése, a pajzsmirigy gyulladása;
- cukorbetegség, alacsony vércukorszint; fogyás, a melléktermékek számító húgysav magas szintje a vérben, az albumin nevű fehérje alacsony szintje a vérben, kiszáradás; zavart állapot;
- a karok és az alsó végtagok zsibbadását, gyengeségét, bizsergését vagy égő fájdalmát okozó ideggyulladás, szédülés, megváltozott ízérzés;
- szemgyulladás (ami fájdalommal és kivörösödéssel, látási problémákkal vagy homályos látással jár), látászavarok, szemszárazság, túlzott könnyezés;

- a szívizom gyulladása;
- vénagyulladás, ami bőrpírt, nyomásérzékenységet és duzzanatot okozhat;
- a tüdők gyulladása (pneumonitisz), amit köhögés és nehézlégzés jellemez; orrdugulás;
- bélgyulladás (kolitisz), hasnyálmirigy-gyulladás, gyomorgyulladás (gasztritisz), nyelési nehézség, fekélyek a szájüregben és ajakherpesz; szájszárazság;
- májgyulladás (hepatitisz);
- szokatlan hajhullás vagy hajgyengülés (alopecia), izolált bőrnövekedési terület, ami bepirosodik és viszket (lichenoid keratózis), fényérzékenység, bőrszárazság;
- fájdalmas ízületek (arthritis), izomgörcsök, izomgyengeség;
- veseelégtelenség (a vizelet mennyiségének vagy színének megváltozása, véres vizelet, duzzad bokák, étvágytalanság), magas fehérjeszint a vizeletben;
- vizenyő (duzzanat), influenzaszerű tünetek, hidegrázás;
- a gyógyszer alkalmazásával összefüggő reakciók.

A kezelőorvosa által végzett tesztek eredményének eltérései az alábbiakat jelezhetik:

- kóros májfunkció (a bilirubin bomlástermék emelkedett vérszintje, a gamma-glutamil-transzferáz májenzim emelkedett vérszintje);
- emelkedett nátrium- és magnéziumszint;
- emelkedett troponinszint (a szív sérülésekor a vérbe jutó fehérje);
- a glükózt (cukrot) lebontó enzim (laktát-dehidrogenáz), a zsírokat lebontó enzim (lipáz), a keményítőt lebontó enzim (amiláz) emelkedett szintje.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a szőrtüszők gyulladása és fertőzése;
- olyan betegség, amikor a vörösvértestek gyorsabban esnek szét, mint ahogy termelődnek (hemolitikus anémia);
- az agyalapi mirigy alulműködése; a nemi hormonokat termelő mirigyek alulműködése;
- az agy gyulladása, ami zavartsággal, lázzal, memóriaproblémákkal vagy rohamokkal (agyvelőgyulladás) járhat, az idegek átmeneti gyulladása, amely fájdalmat, gyengeséget és végtagbénulást vált ki (Guillain–Barré-szindróma), látóideg-gyulladás, ami teljes vagy részleges látásvesztéssel járhat;
- gyulladással rendelkezőség, ami a szemet, a bőrt és a dobhártyát, az agyat és a gerincvelőt érinti (Vogt–Koyanagi–Harada -betegség), szemvörösség;
- folyadékgyülem a szív körül;
- asthma;
- a nyelőcső (a torok és a gyomor közötti út) gyulladása;
- epevezeték-gyulladás;
- bőrkiütések és felhólyagzódás a lábon, karon és a hason (pemphigoid), megvastagodott piros bőrfoltokkal járó bőrbetegség, gyakran ezüstös hámlással (pikkelysömör), csalánkiütés (viszkető, göbcsés bőrkiütés);
- izomgyulladás, ami gyengeséggel, duzzanattal és fájdalommal jár, olyan betegség, melynél az immunrendszer megtámadja a test nedvesítő mirigyeit, például a könnyet és a nyálat (Sjögren-szindróma), izomgyulladás, amely fájdalommal vagy merevséggel jár, ízületi gyulladás (fájdalmas ízületi betegség), olyan betegség, melynél az immunrendszer megtámadja saját szöveteit, kiterjedt gyulladást és szövetkárosodást okozva az érintett szervekben, például az ízületekben, a bőrben, az agyban, a tüdőben, a vesékben és az erekben (szisztémás lupus erythematosus);
- vesegyulladás;
- spermahiány az ondóban.

A kezelőorvosa által végzett tesztek eredményének eltérései az alábbiakat jelezhetik:

- a C-reaktív fehérje szintjének emelkedése;
- gyors vérsüllyedés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások

bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Opdualagot tárolni?

Az Opdualagot kórházban vagy rendelőintézetben fogja megkapni, és annak tárolásáért az egészségügyi szakemberek felelősek.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a külső dobozban tartandó.

A bontatlan injekciós üveg ellenőrzött, legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten, legfeljebb 72 órán át tárolható.

A fel nem használt infúziós oldat ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Opdualag?

- A készítmény hatóanyagai a nivolumab és a relatlimab.
A koncentrátum oldatos infúzióhoz 12 mg nivolumabot és 4 mg relatlimabot tartalmaz milliliterenként.
240 mg nivolumabot és 80 mg relatlimabot tartalmaz 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, pentetinsav, poliszorbát 80 (E433) és injekcióhoz való víz.

Milyen az Opdualag külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Opdualag-koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) egy tiszta vagy opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga színű folyadék, amely lényegében részecskementes.

Dobozonként egy injekciós üveg kerül kiszerezésre.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd.
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az Opdualag egyadagos injekciós üvegben kerül kiszerezésre, és nem tartalmaz tartósítót. Az elkészítést képzett személyzet végezze a helyes gyakorlat szabályai szerint, különös tekintettel az aszeptisre.

Az Opdualagot intravénásan lehet alkalmazni:

- vagy hígítás nélkül, a megfelelő steril fecskendővel egy infúziós tartályba történt áttöltést követően, vagy
- hígítás után az alábbi utasításoknak megfelelően:
 - Az infúzió végső koncentrációja: 3 mg/ml nivolumab és 1 mg/ml relatlimab 12 mg/ml nivolumab és 4 mg/ml relatlimab.
 - Az infúzió teljes térfogata nem haladhatja meg a 160 ml-t. A 40 ttkg-nál kisebb testtömegű betegek esetén az infúzió teljes térfogata ne haladja meg a 4 ml-t testtömeg-kilogrammonként.

Az Opdualag-koncentrátum a következőkkel hígítható:

- 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciós oldat vagy
- glükóz 50 mg/ml (5%-os) oldatos injekciós oldat.

Az infúzió elkészítése:

- Szabad szemmel ellenőrizze, hogy az Opdualag-koncentrátum nem tartalmaz-e szabad szemmel látható részecskéket, vagy nem színeződött-e el. Ne rázza az injekciós üveget! Az Opdualag egy

tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű oldat. Dobja ki az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy idegen részecskét tartalmaz.

- Szívja fel a szükséges mennyiséget az Opdualag-koncentrátumból megfelelő steril fecskendővel, és vigye át a koncentrátumot egy steril, intravénás tartályba (etilén-vinil-acetát (EVA), polivinil-klorid (PVC) vagy poliolefin). 21,3 ml oldat injekciós üvegenként, amely tartalmazza az 1,3 ml-es túltöltést.
- Adott esetben hígítsa fel az Opdualag oldatot szükséges térfogatú 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciós oldattal vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciós oldattal. Az elkészítés megkönnyítése érdekében a koncentrátum a megfelelő térfogatú, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldatot tartalmazó, előretöltött infúziós zsákba közvetlenül is áttölthető.
- A kezében forgatva óvatosan keverje össze az infúziót. Ne rázza!

Alkalmazás:

Az Opdualagot-infúziót tilos intravénás lökés- vagy bolus injekció formájában beadni!

Az Opdualag-infúziót intravénásan, 30 perc alatt adja be.

Infúziós szerelék és egy beépített vagy kiegészítő szűrő, steril, pirogénmentes, alacsony proteinkötő infúziós szűrő (pórusméret 0,2–1,2 µm) alkalmazása ajánlott.

Az Opdualag-infúzió kompatibilis: EVA, PVC és poliolefin tartályokkal, PVC infúziós szerelésekkel, valamint 0,2–1,2 µm-es pórusméretű, polieterszulfon (PES), nejlon és polivinilidén-fluorid (PVDF) membránokat tartalmazó, beépített szűrőkkel.

Ne adjon be egyidejűleg más gyógyszerkészítményeket ugyanabba az infúziós szerelékbe.

Az Opdualag-dózis beadása után mossa át az infúziós szerelékét 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldattal.

Tárolási előírások és felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

Az Opdualagot **hűtőszekrényben** (2 °C – 8 °C) kell tárolni. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget az eredeti csomagolásban kell tárolni. Az Opdualag nem fagyasztható!

A bontatlan injekciós üveg ellenőrzött, legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten, legfeljebb 72 órán át tárolható.

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható vagy EXP) után ne alkalmazza az Opdualagot. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az infúzió elkészítése után

A kémiai és fizikai stabilitást az elkészítés idejétől számítva a következőképpen állapították meg (az időtartamok magukban foglalják a készítmény beadásának idejét is):

Infúzió készítése	Kémiai és fizikai stabilitás felhasználásra kész állapotban	
	2–8 °C-on, fénytől védve tárolva	Szobahőmérsékleten (≤ 25 °C), szobai megvilágítás mellett tárolva
Hígítatlan vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval hígítva	30 nap	24 óra (az összesen 30 napos tárolásból)
50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekcióval hígítva	7 nap	24 óra (az összesen 7 napos tárolásból)

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot az alkalmazott oldószertől függetlenül azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normál esetben csak akkor lehet hosszabb mint 24 óra 2–8 °C-on tárolva, amennyiben az elkészítésre kontrollált és validált aszeptikus körülmények között került sor.

Megsemmisítés:

A fel nem használt infúziós oldat ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.