

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Opdualag 240 mg/80 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 12 mg nivolumab u 4 mg relatlimab. Kunjett wiehed ta' 20 mL fih 240 mg nivolumab u 80 mg relatlimab.

Nivolumab u relatlimab huma antikorpi monoklonali tal-immunoglobulina umana G4 (IgG4) prodotti fiċ-ċelloli tal-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż b'teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu trasparenti sa opalexxenti, bla kulur sa kemxejn isfar li essenzjalment ma fihx frak. Is-soluzzjoni għandha pH ta' madwar 5.8 u osmolalità ta' madwar 310 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Opdualag huwa indikat għal trattament tal-ewwel linja ta' melanoma avvanzata (ma tistax titneħħa jew metastatika) fl-adulti u l-adolexxenti ta' età ta' 12-il sena jew aktar b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur ta' < 1%.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament irid jinbada u jiġi ssorveljat minn tobba b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Pazjenti trattati b'Opdualag għandhom jingħataw il-kard għall-pazjent u għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskji ta' Opdualag (ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif).

Ittestjar ta' PD-L1

Il-pazjenti għandhom jintgħażlu għat-trattament b'Opdualag abbażi tal-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ikkonfermata b'test ivvalidat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata għall-adulti u l-adolexxenti ta' età ta' 12-il sena jew aktar hija ta' 480 mg nivolumab u 160 mg relatlimab kull 4 ġimgħat mogħtija bħala infużjoni ġol-vini għal 30 minuta. Din id-doża hija stabbilita għal pazjenti adolexxenti li jiżnu mill-inqas 30 kg (ara sezzjoni 5.2).

It-trattament b'Opdualag għandu jitkompla sakemm jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm it-trattament ma jibqax jiġi ttollerat mill-pazjent. Mhuwiex irrakkomandat li tiżdied jew titnaqqas id-doża. Ittardjar jew waqfien tad-doża jista' jkun meħtieġ fuq il-bażi tas-sikurezza u t-tollerabilità

individwali. Linji gwida għal twaqqif permanenti jew interruzzjoni tad-doża huma deskritti f'Tabella 1. Linji gwida dettaljati għall-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

Tabella 1: Modifiki tat-trattament rakkomandati għal Opdualag

Reazzjoni avversa relatata mal-immunità	Severità	Modifika tat-trattament
Pulmonite relatata mas-sistema immuni	Pulmonite ta' Grad 2	Interrompi d-doża(i) sakemm jitlestqu s-sintomi, jitlestqu l-abnormalitajiet radjografiċi u tlesta l-ġestjoni bil-kortikosteroidi
	Pulmonite ta' Grad 3 jew 4	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti
Kolite relatata mas-sistema immuni	Dijarea jew kolite ta' Grad 2 jew 3	Interrompi d-doża(i) sakemm jitlestqu s-sintomi u jtlesta l-kontroll bil-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ
	Dijarea jew kolite ta' Grad 4	Waqqaf għalkollox it-trattament
Epatite relatata mal-immunità	Żidiet fl-aspartate aminotransferase (AST) jew fl-alanine aminotransferase (ALT) għal aktar minn 3 darbiet u sa 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (upper limit of normal, ULN) jew Żidiet fil-bilirubina totali għal aktar minn 1.5 u sa 3 darbiet l-ULN	Interrompi d-doża(i) sakemm il-valuri tal-laboratorju jirritornaw għal-linja bażi u jtlesta l-kontroll bil-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ
	Żidiet fl-AST jew fl-ALT għal aktar minn 5 darbiet l-ULN irrispettivament mil-linja bażi. jew Żidiet fil-bilirubina totali għal aktar minn 3 darbiet l-ULN jew Żieda fl-istess hin fl-AST jew fl-ALT għal aktar minn 3 darbiet l-ULN u fil-bilirubina totali għal aktar minn darbtejn l-ULN	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti
Nefrite relatata mas-sistema immuni u disfunzjoni tal-kliwi	Elevazzjoni tal-kreatinina ta' Grad 2 jew 3	Interrompi d-doża(i) sakemm il-kreatinina tirritorna għal-linja bażi u jtlesta l-kontroll bil-kortikosteroidi
	Elevazzjoni tal-kreatinina ta' Grad 4	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti
Endokrinopatiji relatati mal-immunità	Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, ipofiziċi ta' Grad 2 jew 3 sintomatiċi Insuffiċjenza adrenali ta' Grad 2 Dijabete ta' Grad 3	Interrompi d-doża(i) sakemm is-sintomi jgħibdu u sakemm il-ġestjoni bil-kortikosteroidi (jekk meħtieġa għal sintomi ta' infjammazzjoni akuta) tkun tlestiet. It-trattament għandu jtkompla fil-preżenza ta' terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni ^a diment li ebda sintomu ma jkun preżenti
	Ipotirojdiżmu ta' Grad 4 Ipertirojdiżmu ta' Grad 4 Ipofiziċi ta' Grad 4 Insuffiċjenza adrenali ta' Grad 3 jew 4 Dijabete ta' Grad 4	Waqqaf għalkollox it-trattament
Reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mas-sistema immuni	Raxx ta' Grad 3	Żomm id-doża(i) sakemm is-sintomi jirrisolvu rwiehhom u l-ġestjoni b'kortikosteroidi tkun tlestiet

Reazzjoni avversa relatata mal-immunità	Severità	Modifika tat-trattament
	Suspett ta' sindrome ta' Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) jew nekroliżi epidermali tossika (toxic epidermal necrolysis, TEN)	Waqqaf id-doża(i)
	Raxx ta' Grad 4 SJS/TEN ikkonfermat(a)	Waqqaf għalkollox it-trattament (ara sezzjoni 4.4)
Mijokardite relatata mas-sistema immuni	Mijokardite ta' Grad 2	Interrompi d-doża(i) sakemm jitlesta l-kontroll bil-kortikosteroidi ^b
	Mijokardite ta' Grad 3 jew 4	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti
Reazzjonijiet avversi oħrajn relatati mas-sistema immuni	Grad 3 (l-ewwel okkorrenza)	Waqqaf id-doża(i)
	Grad 4 jew Grad 3 rikorrenti: Grad 2 jew 3 presistenti minkejja t-tibdil fit-trattament; inabbiltà biex id-doża ta' kortikosteroidi titnaqqas għal 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum	Waqqaf għalkollox it-trattament

Nota: Il-gradji tat-tossicità huma konformi man-National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kriterji tat-Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għall-Avvenimenti Avversi) Verżjoni 5.0 (NCI-CTCAE v5).

^a Rakkomandazzjoni għall-użu ta' terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni hi pprovduta f'sezzjoni 4.4.

^b Is-sigurtà tal-bidu mill-ġdid ta' Opdualag f'pazjenti li preċedement esperjenzaw mijokardite relatata mas-sistema immuni mhijiex magħrufa.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Opdualag fit-tfal li għadhom m'għalqux 12-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2). Id-*data* minn pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi hija limitata wisq sabiex jinsiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Id-*data* minn pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied hija limitata wisq sabiex jinsiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Opdualag huwa għal użu ġol-vini biss. Għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta.

Opdualag ma jistax jingħata bħala injezzjoni li tingħafas jew bolus ġol-vina.

Opdualag jista' jintuża mingħajr dilwizzjoni, jew jista' jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glucose (ara sezzjoni 6.6).

Għal istruzzjonijiet fuq it-thejjija u l-immaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Valutazzjoni tal-istat ta' PD-L1

Meta jiġi vvalutat tal-istat ta' PD-L1 tat-tumur, huwa importanti li tintuża metodoloġija vvalidata sew u robusta.

Reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni

Jistgħu jsejnhu reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni b'nivolumab flimkien ma' relatlimab li jirrikjedu li jiġu mmanigġjati b'mod xieraq, inkluż li jinbdew kortikosteroidi u modifiki tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni li jaffettwaw aktar minn sistema tal-ġisem waħda jistgħu jsejnhu b'mod simultanju.

Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati kontinwament (tal-anqas sa 5 xhur wara l-aħħar doża) peress li b'Opdualag tista' ssejnh reazzjoni avversa fi kwalunkwe hin matul jew wara li titwaqqaf it-terapija.

Għal reazzjonijiet avversi suspettati marbuta mas-sistema immuni, għandha ssir valutazzjoni xierqa sabiex tikkonferma l-etjoloġija jew teskludi kawzi oħra. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, Opdualag m'għandux jingħata u għandhom jingħataw kortikosteroidi. Jekk tintuża l-immunosuppressjoni b'kortikosteroidi sabiex tiġi trattata reazzjoni avversa, malli jidher titjib għandu jinbeda tnaqqis gradwali tad-doża mifrux fuq minimu ta' xahar. Tnaqqis mgħaġġel wisq tad-doża jista' jwassal għal aggravar jew rikorrenza tar-reazzjoni avversa. Jekk minkejja l-użu tal-kortikosteroidi jkun hemm aggravar jew ma jsir ebda titjib, għandha tiżdied terapija immunosuppressiva mhux bil-kortikosteroidi.

Opdualag m'għandux jitkompla meta l-pazjent ikun qed jingħata dozi immunosuppressivi ta' kortikosteroidi jew terapija immunosuppressiva oħra. Jistgħu jintużaw antibijotiċi profilattiċi sabiex jiġu evitati infezzjonijiet opportunistiċi f'pazjenti li jkun qad jingħataw terapija immunosuppressiva.

Opdualag għandu jitwaqqaf għalkollox għal kwalunkwe reazzjoni avversa severa relatata mas-sistema immuni li tirrikorri u għal kwalunkwe reazzjoni avversa relatata mas-sistema immuni li hija ta' theddida għall-ħajja.

Pulmonite relatata mas-sistema immuni

B'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab giet osservata pulmonite severa jew marda interstizjali severa tal-pulmun, inklużi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pulmonite bħal bidliet radjografiki (eż., opacitajiet fokali tal-ground glass, infiltrati irregolari), dispnea, u nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti. Etjoloġiji infettivi u dawk relatati mal-mard għandhom jiġu esklużi.

Għal pulmonite ta' Grad 3 jew 4, Opdualag għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u l-kortikosteroidi għandhom jinbdew b'doża ta' 2 sa 4 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone.

Għal pulmonite (sintomatika) ta' Grad 2, Opdualag għandu jitwaqqaf u l-kortikosteroidi għandhom jibidew b'doża ta' 1 mg/kg/kuljum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, Opdualag jista' jerġa' jitkompla wara li d-doża tal-kortikosteroidi titnaqqas gradwalment. Jekk ikun hemm aggravar jew ma jkun hemm ebda titjib minkejja li jibidew jingħataw il-kortikosteroidi, id-doża

ta' kortikosteroidi għandha tiżdied għal bejn 2 u 4 mg/kg/jum ta' ekwivalenti ta' methylprednisolone u Opdualag għandu jitwaqqaf għalkollox.

Kolite relatata mas-sistema immuni

Ġew osservati dijarea jew kolite severa b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal dijarea u għal sintomi addizzjonali ta' kolite, bħal uġiġ addominali u mukus u/jew demm fl-ippurgar. Infezzjoni/riattivazzjoni ta' ċitomegalovirus (CMV) kienet irrappurtata f'pazjenti b'kolite relatata mas-sistema immuni li tirreżisti l-kortikosteroidi. Etjoloġiji infettivi u oħrajn tad-dijarea għandhom jiġu esklużi, għalhekk għandhom isiru testijiet tal-laboratorju xierqa u eżamijiet addizzjonali. Jekk id-dijanjozi tal-kolite relatata mas-sistema immuni li tirreżisti l-kortikosteroidi tiġi kkonfermata, għandha tiġi kkunsidrata ż-żieda ta' aġent immunosoppressiv alternattiv fit-terapija tal-kortikosteroidi, jew is-sostituzzjoni tat-terapija tal-kortikosteroidi.

Għal dijarea jew kolite ta' Grad 4, Opdualag għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u l-kortikosteroidi għandhom jinbdew b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone.

Opdualag għandu jitwaqqaf għal dijarea jew kolite ta' Grad 3, u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, Opdualag jista' jerga' jitkompla wara li d-doża tal-kortikosteroidi titnaqqas gradwalment. Jekk ikun hemm deterjorament jew ma jkun hemm l-ebda titjib minkejja li jkunu nbdew il-kortikosteroidi, Opdualag għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Għal dijarea jew kolite ta' Grad 2, Opdualag għandu jitwaqqaf. Dijarea jew kolite persistenti għanda tiġi ġestita b'kortikosteroidi f'doża ta' 0.5 sa 1 mg/kg/jum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, Opdualag jista' jerga' jitkompla wara li d-doża tal-kortikosteroidi titnaqqas gradwalment, jekk ikun hemm bżonn. Jekk ikun hemm aggravar jew ma jkun hemm ebda titjib minkejja li jibdwew jingħataw il-kortikosteroidi, id-doża ta' kortikosteroidi għandha tiżdied għal bejn 1 u 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti ta' methylprednisolone u Opdualag għandu jitwaqqaf għalkollox.

Epatite relatata mas-sistema immuni

Ġiet osservata epatite severa b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' epatite bħal żieda fit-transaminasi u fil-bilirubina totali. Għandhom jiġu esklużi etjoloġiji infettivi u etjoloġiji relatati mal-marda.

Għal żidiet fl-AST jew fl-ALT għal aktar minn 5 darbiet l-ULN irrispettivament mil-linja bażi, żidiet fil-bilirubina totali għal aktar minn 3 darbiet l-ULN, jew żieda fl-istess hin fl-AST jew fl-ALT għal aktar minn 3 darbiet l-ULN u żieda fil-bilirubina totali għal aktar minn darbtejn l-ULN, Opdualag għandu jitwaqqaf b'mod permanenti, u l-kortikosteroidi għandhom jinbdew b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone.

Għal żidiet fl-AST/ALT għal aktar minn 3 u sa 5 darbiet l-ULN, jew żidiet fil-bilirubina totali għal aktar minn 1.5 u sa 3 darbiet l-ULN, Opdualag għandu jitwaqqaf. Żidiet persistenti f'dawn valuri tal-laboratorju għandhom jiġu ġestiti bil-kortikosteroidi f'doża ta' 0.5 sa 1 mg/kg/jum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, Opdualag jista' jerga' jitkompla wara li d-doża tal-kortikosteroidi titnaqqas gradwalment, jekk ikun hemm bżonn. Jekk ikun hemm aggravar jew ma jkun hemm ebda titjib minkejja li jibdwew jingħataw il-kortikosteroidi, id-doża ta' kortikosteroidi għandha tiżdied għal bejn 1 u 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti ta' methylprednisolone u Opdualag għandu jitwaqqaf għalkollox.

Nefrite u disfunzjoni tal-kliwi relatati mas-sistema immuni

Ġew osservati nefrite u disfunzjoni tal-kliwi severi b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' nefrite jew disfunzjoni renali. Hafna mill-pazjenti jippreżentaw b'żidiet asintomatiċi fil-kreatinina fis-serum. Għandhom jiġu esklużi etjoloġiji relatati mal-marda.

Għal elevazzjoni tal-kreatinina fis-serum ta' Grad 4, Opdualag għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u l-kortikosteroidi għandhom jinbdew b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone.

Għal elevazzjoni tal-kreatinina fis-serum ta' Grad 2 jew 3, Opdualag għandu jitwaqqaf u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi b'doża ta' 0.5 sa 1 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, Opdualag jista' jerga' jitkompla wara li d-doża tal-kortikosteroidi titnaqqas gradwalment. Jekk ikun hemm aggravar jew ma jkun hemm ebda titjib minkejja li jibdew jingħataw il-kortikosteroidi, id-doża ta' kortikosteroidi għandha tiżdied għal bejn 1 u 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti ta' methylprednisolone, u Opdualag għandu jitwaqqaf għalkollox.

Endokrinopatiji relatati mas-sistema immuni

Endokrinopatiji severi, inkluż ipotiroidiżmu, ipertiroidiżmu, insuffiċjenza adrenali (inkluż insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja), ipofizite (inkluż ipopitwitarizmu), u dijabete mellitus ġew osservati b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab. Ġew osservati każijiet ta' ketoacidożi bil-monoterapija b'nivolumab u potenzjalment jistgħu jseħħu b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' endokrinopatiji u għal ipergliċemija u għal bidliet fil-funzjoni tat-tirojde (fil-bidu tat-trattament, perjodikament waqt it-trattament, u kif indikat abbażi tal-evalwazzjoni klinika). Il-pazjenti jistgħu juru gheja, uġiġħ ta' ras, bidliet fl-istat mentali, uġiġħ addominali, movimenti tal-imsaren mhux tas-soltu, u pressjoni baxxa jew sintomi mhux speċifiċi li jistgħu jixbhu kawżi oħra bħal metastasi tal-moħħ jew mard fl-isfond. Għajr meta etjoloġija alternattiva tkun ġiet identifikata, sinjali jew sintomi ta' endokrinopatiji għandhom jiġu kkunsidrati relatati mas-sistema immuni.

Disfunzjoni tat-tirojde

Għal ipotiroidiżmu sintomatiku, Opdualag għandu jitwaqqaf, u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde skont kif ikun meħtieġ. Għal ipertiroidiżmu sintomatiku, Opdualag għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament antitirojde kif meħtieġ. Jekk ikun hemm suspett ta' infjammazzjoni akuta tat-tirojde għandu jiġi kkunsidrat l-ġħoti ta' kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, Opdualag jista' jerga' jitkompla wara li d-doża tal-kortikosteroidi titnaqqas gradwalment, jekk ikun hemm bżonn. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tat-tirojde għandu jitkompla biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-ormoni. Opdualag għandu jitwaqqaf għalkollox jekk ikun hemm ipertiroidiżmu jew ipotiroidiżmu ta' theddida għall-ħajja (Grad 4).

Insuffiċjenza adrenali

Opdualag għandu jitwaqqaf għalkollox jekk ikun hemm insuffiċjenza adrenali severa (Grad 3) jew ta' theddida għall-ħajja (Grad 4). Għal insuffiċjenza adrenali sintomatika ta' Grad 2, Opdualag għandu jitwaqqaf, u għandha tinbeda sostituzzjoni fiżjoloġika tal-kortikosteroidi skont kif ikun meħtieġ. Il-monitoraġġ tal-funzjoni adrenali u tal-livelli tal-ormoni għandu jitkompla biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-kortikosteroidi.

Ipfizite

Opdualag għandu jitwaqqaf għalkollox jekk ikun hemm ipofizite ta' theddida għall-ħajja (Grad 4). Għal ipofizite sintomatika ta' Grad 2 jew 3, Opdualag għandu jitwaqqaf, u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni skont kif ikun meħtieġ. Jekk ikun hemm suspett ta' infjammazzjoni akuta tal-glandola pitwitarja għandu jiġi kkunsidrat l-ġħoti ta' kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, Opdualag jista' jerga' jitkompla wara li d-doża tal-kortikosteroidi titnaqqas gradwalment, jekk ikun hemm bżonn. Il-monitoraġġ tal-funzjoni pitwitarja u tal-livelli tal-ormoni għandu jitkompla biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-ormoni.

Dijabete mellitus

Għal dijabete sintomatika, Opdualag għandu jitwaqqaf, u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-insulina skont kif ikun meħtieġ. Il-monitoraġġ taz-zokkor fid-demm għandu jkompli biex jiġi żgurat li tkun qed

tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-insulina. Opdualag għandu jitwaqqaf għalkollox jekk ikun hemm dijabete ta' theddida għall-ħajja.

Reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mas-sistema immuni

Ġie osservat raxx sever b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab (ara sezzjoni 4.8). Opdualag għandu jitwaqqaf f'każ ta' raxx ta' Grad 3 u għandu jitwaqqaf f'każ ta' raxx ta' Grad 4. Raxx sever għandu jiġi ġestit b'kortikosteroidi ta' doża għolja f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti ta' methylprednisolone.

Ġew osservati każijiet rari ta' SJS u TEN b'uħud minnhom b'riżultat fatali bil-monoterapija b'nivolumab u potenzjalment jistgħu jseħħu b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab. Jekk ikun hemm suspett ta' sintomi jew sinjali ta' SJS jew TEN, Opdualag għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi riferut għal unità speċjalizzata għall-valutazzjoni u t-trattament. Jekk il-pazjent jiġi kkonfermat li żviluppa SJS jew TEN bl-użu ta' Opdualag, huwa rrakkomandat it-twaqqif permanenti tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Għandha tintuża l-kawtela meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' Opdualag f'pazjent li fil-passat kellu reazzjoni avversa tal-ġilda li kienet severa jew ta' theddida għall-ħajja għal trattament preċedenti b'sustanzi kontra l-kanċer immunostimulatorji oħrajn.

Mijokardite relatata mas-sistema immuni

Ġiet osservata mijokardite severa relatata mas-sistema immuni b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab. Id-dijanjożi tal-mijokardite teħtieġ indiċi għoli ta' suspett. Pazjenti b'sintomi kardijaċi jew b'sintomi kardjo-pulmonari għandhom jiġu evalwati għal mijokardite potenzjali. Jekk ikun hemm suspett ta' mijokardite, għandha tinbeda minnufih doża għolja ta' steroidi (prednisone 1 sa 2 mg/kg/jum jew methylprednisolone 1 sa 2 mg/kg/jum) u għandha tinbeda konsultazzjoni kardjoloġika minnufih b'workup dijanjostiku skont il-linji gwida kliniċi attwali. Ladarba tiġi stabbilita dijanjożi ta' mijokardite, Opdualag għandu jitwaqqaf jew għandu jitwaqqaf b'mod permanenti kif deskritt hawn taħt.

Għal mijokardite ta' Grad 3 jew 4, Opdualag għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u l-kortikosteroidi għandhom jinbdew b'doża ta' 2 sa 4 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone (ara sezzjoni 4.2).

Għal mijokardite ta' Grad 2, Opdualag għandu jitwaqqaf u l-kortikosteroidi għandhom jibdew b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, jista' jiġi kkunsidrat li jitkompla Opdualag wara li d-doża tal-kortikosteroidi titnaqqas gradwalment. Jekk ikun hemm aggravar jew ma jkun hemm ebda titjib minkejja li jibdew jingħataw il-kortikosteroidi, id-doża ta' kortikosteroidi għandha tiżdied għal bejn 2 u 4 mg/kg/jum ta' ekwivalenti ta' methylprednisolone u Opdualag għandu jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet avversi oħra relatati mas-sistema immuni

Ir-reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti relatati mas-sistema immuni li ġejjin ġew irrappurtati rarament f'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab: uveite, pankreatite, is-sindrome ta' Guillain-Barré, mijożite/rabdomijolizi, enċefalite, anemija emolitika, is-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

Ir-reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni addizzjonali u klinikament sinifikanti li ġejjin ġew irrappurtati rarament b'monoterapija b'nivolumab jew b'nivolumab mogħti flimkien ma' sustanzi approvati oħra: demajelinazzjoni, newropatija awtoimmuni (inkluż pareži tal-wiċċ u tan-nerv abducens), mijastenija gravis, sindrome mijasteniku, meningite aseptika, gastrite, sarkojdożi, duodenite, ipoparatiroidiżmu, u ċistite mhux infettiva.

Għal reazzjonijiet avversi suspettati marbuta mas-sistema immuni, għandha ssir valutazzjoni xierqa sabiex tikkonferma l-etjoloġija jew teskludi kawżi oħra. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, Opdualag għandu jitwaqqaf u għandhom jingħataw kortikosteroidi. Meta jkun hemm titjib, Opdualag jista' jerga' jitkompla wara li d-doża tal-kortikosteroidi titnaqqas gradwalment. Opdualag għandu

jitwaqqaf għalkollox għal kwalunkwe reazzjoni avversa severa relatata mas-sistema immuni li tirrikorri u għal kwalunkwe reazzjoni avversa relatata mas-sistema immuni li hija ta' theddida għall-hajja.

Twissijiet u prekawzjonijiet importanti oħrajn, inklużi effetti tal-klassi

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq għe rrapportat ir-rifjut ta' trapjant ta' organu solidu f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' PD-1. It-trattament b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab jista' jżid ir-riskju ta' rifjut f'persuni li jkunu rċewew trapjant ta' organu solidu. F'dawn il-pazjenti għandu jitqies il-benefiċċju tat-trattament b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab meta mqabbel mar-riskju ta' rifjut possibbli ta' organu.

Limfoistjoċitozi emofagoċitika (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) għet osservata b'nivolumab bħala monoterapija, b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab u b'nivolumab mogħti flimkien ma' sustanzi oħra, b'avveniment fatali rrapportat b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab. Għandha tingħata attenzjoni meta nivolumab jingħata flimkien ma' relatlimab. Jekk tigi kkonfermata HLH, l-għoti ta' nivolumab flimkien ma' relatlimab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament għal HLH.

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab qabel jew wara Trapjant ta' Ċelloli Staminali Ematopojetici (Haematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) alloġeniku, għet irrappurtata marda ta' graft-versus-host (GVHD) b'feġġa rapida u severa, kultant b'riżultat fatali. It-trattament b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab jista' jżid ir-riskju ta' GVHD severa u mewt f'pazjenti li kellhom HSCT alloġeniku preċedenti, prinċipalment f'dawk bi storja preċedenti ta' GVHD. F'dawn il-pazjenti għandu jitqies il-benefiċċju tat-trattament b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab meta mqabbel mar-riskju possibbli.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Reazzjonijiet severi għall-infużjoni ġew irrappurtati fl-istudji kliniċi ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' reazzjoni severa jew ta' theddida għall-hajja għall-infużjoni, l-infużjoni ta' Opdualag għandha titwaqqaf u għandha tingħata terapija medika xierqa. Pazjenti b'reazzjoni għall-infużjoni ħafifa jew moderata jistgħu jirċievu Opdualag b'monitoraġġ mill-qrib u trattament preventiv skont il-linji gwida lokali għal profilassi tar-reazzjonijiet għall-infużjoni.

Pazjenti esklużi mill-istudju kliniku li jholl u jorbot dwar melanoma avanzata

Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv, kundizzjonijiet mediċi li jehtiegu trattament sistemiku b'doża moderata jew għolja ta' kortikosteroidi jew prodotti mediċinali immunosoppressivi, melanoma uveali, metastazi attiva jew mhux ittrattata tal-moħħ, jew leptomeningeali, u dawk bi storja ta' mijokardite, livelli għoljin ta' troponin > 2 darbiet l-ULN jew punteġġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG ≥ 2, kienu esklużi mill-istudju kliniku li jholl u jorbot dwar nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab. Fin-nuqqas ta' data, nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Kard għall-pazjent

Dak li jordna l-mediċina għandu jiddiskuti r-riskji ta' terapija b'Opdualag mal-pazjent. Il-pazjent għandu jingħata l-kard għall-pazjent u jingħata struzzjonijiet biex iġorr il-kard fuq l-hin kollu.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Nivolumab u relatlimab it-tnejn huma antikorpi monoklonali umani u għalhekk, ma saru l-ebda studji dwar l-interazzjonijiet. Peress li l-antikorpi monoklonali mhumieq metabolizzati minn enzimi taċ-ċitokroma P450 (CYP) jew enzimi oħrajn li jimmetabolizzaw is-sustanzi attivi, l-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' dawn l-enzimi minn prodotti mediċinali koamministrati mhix antiċipata li taffettwa l-farmakokinetika ta' relatlimab jew nivolumab.

Nivolumab u relatlimab mhumieq mistennija li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' sustanzi attivi oħra li huma metabolizzati minn enzimi ta' CYP minhabba n-nuqqas ta' modulazzjoni sinifikanti taċ-ċitokini

minn nivolumab u relatlimab u għalhekk in-nuqqas ta' effett fuq l-espressjoni tal-enzima taċ-ċitokroma P450.

Immunosuppressjoni sistemika

L-użu ta' kortikosteroidi sistemici u immunosuppressanti oħrajn fil-linja bażi, qabel ma jinbeda nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab, għandu jiġi evitat minhabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika. Madankollu, kortikosteroidi sistemici u immunosuppressanti oħrajn jistgħu jintużaw wara li jkun inbeda nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab għal trattament ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni

Opdualag mhuwiex irrakkomandat f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva sakemm il-benefiċċju kliniku ma jisboqx ir-riskju potenzjali. Kontraċezzjoni effettiva għandha tintuża għal tal-anqas 5 xhur wara l-aħħar doża ta' Opdualag.

Tqala

Id-*data* mill-użu ta' nivolumab flimkien ma' relatlimab f'nisa tqal hija limitata. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu u ta' *data* minn studji fuq l-annimali, nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Studji fl-annimali li kienu qed jirċievu nivolumab urew effett tossiku embrijofetali (ara sezzjoni 5.3). Huwa magħruf li l-IgG4 umana taqsa il-barriera tal-plaċenta u nivolumab u relatlimab huma IgG4; għaldaqstant, nivolumab u relatlimab għandhom il-potenzjal li jiġu trażmessi mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa. Opdualag mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni effettiva sakemm il-benefiċċju kliniku ma jisboqx ir-riskju potenzjali.

Treddigh

Mhux magħruf jekk nivolumab u/jew relatlimab jiġux eliminati mal-ħalib tas-sider. L-IgGs umani huma magħrufa li jiġu eliminati mal-ħalib tas-sider matul l-ewwel ftit jiem wara t-twelid, li jonqsu għal konċentrazzjonijiet baxxi ftit wara; konsegwentement, riskju għat-tarbija mreda' ma jistax jiġi eskluż matul dan il-perjodu qasir. Wara dan, Opdualag jista' jintuża waqt it-treddigh jekk hemm bżonn kliniku għalih.

Fertilità

Ma sarux studji li jevalwaw l-effett ta' nivolumab u/jew relatlimab fuq il-fertilità. B'hekk, mhuwiex magħruf l-effett ta' nivolumab u/jew relatlimab fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Opdualag għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minhabba r-reazzjonijiet avversi potenzjali bħal gheja u sturdament (ara sezzjoni 4.8), il-pazjenti għandhom jiġu mwissijin sabiex isqu jew ihaddmu magni bil-galbu sakemm ikunu ċerti li Opdualag ma jaffettwahomx ħażin.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab huwa assoċjat ma' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni (ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" hawn taħt). Il-linji gwida tal-ġestjoni għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma gheja (41%), uġiġ muskoluskelettriku (32%), raxx (29%), artralġja (26%), dijarea (26%), ħakk (26%), uġiġ ta' ras (20%), dardir (19%), sogħla (16%), tnaqqis fl-aptit (16%), ipotiroidiżmu (16%), uġiġ addominali (14%), vitiligo (13%), deni (12%), stitikezza (11%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (11%), dispnea (10%), u rimettar (10%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni huma insuffiċjenza adrenali (1.4%), anemija (1.4%), uġiġh fid-dahar (1.1%), kolite (1.1%), dijarea (1.1%), mijokardite (1.1%), pulmonite (1.1%), u infezzjoni fl-apparat tal-awrina (1.1%). L-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3-5 f'pazjenti b'melanoma avvanzata (ma tistax titneħħa jew metastatika) kienu 43% għal nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab u 35% għal pazjenti ttrattati b'nivolumab.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab ġiet evalwata fi 355 pazjent b'melanoma avvanzata (ma tistax titneħħa jew metastatika) (studju CA224047). Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fis-sett tad-*data* għal pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab, b'segwitu medjan ta' 19.94 xhur, huma ppreżentati f'Tabella 2. Il-frekwenzi inklużi hawn fuq u fit-Tabella 2 huma bbażati fuq il-frekwenzi ta' avvenimenti avversi minn kull kawża. Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). Fi hdan kull kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati fl-ordni ta' serjetà li dejjem tonqos.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi fl-istudji kliniċi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Komuni	infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju
Mhux komuni	follikulite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	anemija ^a , limfopenija ^a , newtopenija ^a , lewkopenija ^a
Komuni	tromboċitopenija ^a , eosinofilja
Mhux komuni	anemija emolitika
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni ħafna	Ipotirojdiżmu
Komuni	insuffiċjenza adrenali, ipofizite, ipertirojdiżmu, tirojdite
Mhux komuni	ipopitwitarizmu, ipogonadiżmu
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	tnaqqis fl-aptit
Komuni	dijabete mellitus, ipogliċemija ^a , tnaqqis fil-piż, iperuricemija, ipoalbuminemija, deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	stat ta' konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	uġiġh ta' ras
Komuni	newropatija periferali, sturdament, disgewsja
Mhux komuni	enċefalite, sindrome ta' Guillain-Barré, newrite ottika
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni	uveite, indeboliment fil-viżjoni, għajnejn xotti, žieda fil-produzzjoni tad-dmugħ
Mhux komuni	marda ta' Vogt-Koyanagi-Harada, iperemija okulari
Disturbi fil-qalb	
Komuni	mijokardite
Mhux komuni	effużjoni perikardijaka
Disturbi vaskulari	
Komuni	flebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna	dispnea, sogħla
Komuni	pulmonite ^b , kongestjoni nażali
Mhux komuni	Ażżma, effużjoni plewrali

Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna	dijarea, rimettar, dardir, uġiġh addominali, stitikezza
Komuni	kolite, pankreatite, gastrite, disfaġja, stomatite, ħalq xott
Mhux komuni	esofaġite
Rari	insuffiċjenza pankreatika eżokrinali
Mhux magħruf	marda tas-coeliac
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	epatite
Mhux komuni	kolangite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna	raxx, vitiligo, ħakk
Komuni	alopecja, keratozi tal-liċenoj, reazzjoni ta' sensittività għad-dawl, ġilda xotta
Mhux komuni	pemfigojde, psorjażi, urtikarja
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna	uġiġh muskolu-skelettriku, artralġija
Komuni	artrite, spażmi tal-muskolu, dgħufija muskolari
Mhux komuni	mijożite, Sindrome ta' Sjogren, polimijalġija rewmatika, artrite rewmatojde, lupus erythematosus sistemiku
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	
Komuni	insuffiċjenza renali, proteinurja
Mhux komuni	nefrite
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	ażospermja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna	għeja, deni
Komuni	edema, mard jixbah lill-influwenza, sirdat
Rari	serosite
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna	żieda fl-AST ^a , żieda fl-ALT ^a , iponatremija ^a , żieda fil-kreatinina ^a , żieda fl-alkaline phosphatase ^a , iperkalemija ^a , ipokalcemija ^a , ipomanjeżemija ^a , iperkalcemija ^a , ipokalemija ^a
Komuni	żieda fil-bilirubina ^a , ipernatremija ^a , ipermanjeżemija ^a , żieda fit-troponin, żieda fil-gamma-glutamyl transferase, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-dem, żieda fil-lipase, żieda fl-amylase
Mhux komuni	żieda fil-proteina reattiva Ċ, żieda fir-rata ta' sedimentazzjoni taċ-ċelloli ħomor tad-dem
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni	reazzjoni marbuta mal-infużjoni

^a Il-frekwenzi tat-termini tal-laboratorju jirriflettu l-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw aggravar mil-linja bażi f'kejl tal-laboratorju.

^b Għe rrappurtat każ fatali fl-istudju kliniku.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

Pulmonite relatata mas-sistema immuni

F'pazjenti trattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab, seħhet pulmonite, inkluż mard interstizjali tal-pulmun u infiltrazzjoni tal-pulmun, f'5.1% tal-pazjenti. L-inċidenzi ta' avvenimenti ta' Grad 3/4 kienu ta' 0.8%. Seħhew avvenimenti fatali f'0.28% tal-pazjenti. Il-ħin medjan sal-bidu kien ta' 28 ġimgħa (medda: 3.6-94.4). Il-fejqa seħħ fi 83.3% tal-pazjenti bi żmien medjan għall-fejqa ta' 12.0 ġimgħat (medda: 2.1-29.7⁺). Pulmonite relatata mas-sistema immuni wasslet għal twaqqif permanenti ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab f'1.7% tal-pazjenti u kienet teħtieġ doża għolja ta' kortikosteroidi (≥ 40 mg prednisone kuljum jew ekwivalenti) f'55.6% tal-pazjenti b'pulmonite relatata mas-sistema immuni.

Kolite relatata mas-sistema immuni

F'pazjenti trattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab, seħhew dijarea, kolite, jew ippurgar frekwenti fi 15.8% tal-pazjenti. L-inċidenzi ta' avvenimenti ta' Grad 3/4 kienu ta' 2.0%. Il-ħin medjan

sal-bidu kien ta' 14-il xahar (medda: 0.1-95.6). Il-fejqaq sehh fi 92.7% tal-pazjenti bi żmien medjan għall-fejqaq ta' 3.9 ġimgħat (medda: 0.1-136.9⁺). Kolite relatata mas-sistema immuni wasslet għal twaqqif permanenti ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab f'2.0% tal-pazjenti u kienet teħtieġ doża għolja ta' kortikosteroidi (≥ 40 mg prednisone kuljum jew ekwivalenti) f'33.9% tal-pazjenti b'kolite relatata mas-sistema immuni.

Epatite relatata mas-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab, sehhew anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied fi 13.2% tal-pazjenti. L-inċidenzi ta' avvenimenti ta' Grad 3/4 kienu ta' 3.9%. Il-hin medjan sal-bidu kien ta' 11-il ġimgħa (medda: 2.0-144.9). Il-fejqaq sehh fi 78.7% tal-pazjenti bi żmien medjan għall-fejqaq ta' 6.1 ġimgħat (medda: 1.0-88.1⁺). Epatite relatata mas-sistema immuni wasslet għal twaqqif permanenti ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab f'2.0% tal-pazjenti u kienet teħtieġ doża għolja ta' kortikosteroidi f'38.3% tal-pazjenti b'epatite relatata mas-sistema immuni.

Nefrite u diżfunzjoni tal-kliewi relatati mas-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab, sehhew nefrite jew diżfunzjoni tal-kliewi f'4.5% tal-pazjenti. L-inċidenzi ta' avvenimenti ta' Grad 3/4 kienu ta' 1.4%. Il-hin medjan sal-bidu kien ta' 21 ġimgħa (medda: 1.9-127.9). Il-fejqaq sehh f'81.3% tal-pazjenti bi żmien medjan għall-fejqaq ta' 8.1 ġimgħat (medda: 0.9-91.6⁺). Nefrite u diżfunzjoni tal-kliewi relatati mas-sistema immuni wasslu għal twaqqif permanenti ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab f'1.1% tal-pazjenti u kienu jeħtieġu doża għolja ta' kortikosteroidi (≥ 40 mg prednisone kuljum jew ekwivalenti) f'25.0% tal-pazjenti b'nefrite u diżfunzjoni tal-kliewi relatati mas-sistema immuni.

Endokrinopatiji relatati mas-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab, sehhew endokrinopatiji f'26% tal-pazjenti.

Disturbi tat-tirojda, inkluż ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu, sehhew f'20.8% tal-pazjenti. Ma kienx hemm inċidenzi ta' disturb tat-tirojda ta' Grad 3/4. Insuffiċjenza adrenali (inkluż insuffiċjenza adrenokortikali akuta) sehhew f'4.8% tal-pazjenti. Inċidenzi ta' avvenimenti ta' insuffiċjenza adrenali ta' Grad 3/4 sehhew f'1.4%. Ma kienx hemm inċidenzi ta' ipopitwitarizmu ta' Grad 3/4. Ipoфіzite sehhew f'1.1% tal-pazjenti. L-inċidenza ta' ipoфіzite ta' Grad 3/4 kienet ta' 0.3%. Dijabete mellitus (inkluż dijabete mellitus tat-Tip 1) sehhew f'0.3% tal-pazjenti. L-inċidenzi ta' dijabete mellitus ta' Grad 3/4 kienu ta' 0.3%.

Il-hin medjan sal-bidu f'dawn l-endokrinopatiji kien ta' 13-il ġimgħa (medda: 1.0-73.0). Ir-riżoluzzjoni sehhew f'27.7% tal-pazjenti. Il-hin għar-riżoluzzjoni varja minn 0.4 sa 176.0⁺ ġimgħat. Endokrinopatiji relatati mas-sistema immuni wasslu għal twaqqif permanenti ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab f'1.1% tal-pazjenti u kienu jeħtieġu doża għolja ta' kortikosteroidi (≥ 40 mg prednisone kuljum jew ekwivalenti) f'7.4% tal-pazjenti b'endokrinopatiji relatati mas-sistema immuni.

Reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mas-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab, sehhew raxx, inkluż hakk u vitiligo, f'45.1% tal-pazjenti. L-inċidenzi ta' avvenimenti ta' Grad 3/4 kienu ta' 1.4%. Il-hin medjan sal-bidu kien ta' 8 ġimgħat (medda: 0.1-116.4). Ir-riżoluzzjoni sehhew f'47.5% tal-pazjenti. Il-hin għar-riżoluzzjoni varja minn 0.1-166.9⁺ ġimgħat. Reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mas-sistema immuni wasslu għal twaqqif permanenti ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab f'0.3% tal-pazjenti u kienu jeħtieġu doża għolja ta' kortikosteroidi (≥ 40 mg prednisone kuljum jew ekwivalenti) f'3.8% tal-pazjenti b'reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mas-sistema immuni.

Mijokardite relatata mas-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab, sehhew mijokardite f'1.4% tal-pazjenti. L-inċidenzi ta' avvenimenti ta' Grad 3/4 kienu ta' 0.6%. Il-hin medjan sal-bidu kien ta' 4.14 ġimgħat (medda: 2.1-6.3). Il-fejqaq sehh f'100% tal-pazjenti bi żmien medjan għall-fejqaq ta' 3 ġimgħat (1.9-14.0). Mijokardite wasslet għal twaqqif permanenti ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab f'1.4% tal-pazjenti u kienet teħtieġ doża għolja ta' kortikosteroidi (≥ 40 mg prednisone kuljum jew ekwivalenti) f'100% tal-pazjenti b'mijokardite relatata mas-sistema immuni.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab, sehhew reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/ghall-infużjoni f'6.8% tal-pazjenti. L-inċidenti kollha kienu ta' Grad 1/2.

Abnormalitajiet tal-laboratorju

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kienet kif ġej: 3.6% għall-anemija, 5.2% għal-limfopenija, 0.3% għan-newtropsenja, 0.6% għal żieda fl-alkaline phosphatase, 2.9% għal żieda fl-AST, 3.5% għal żieda fl-ALT, 0.3% għal żieda fil-bilirubina totali, 0.9% għal żieda fil-kreatinina, 1.5% għal iponatremija, 1.8% għal iperkalemija, 0.3% għal ipokalemija, 0.9% għal iperkalċemija, 0.6% għal ipokalċemija, 0.9% għal ipermanjeżemija, u 0.6% għal ipomanjeżemija.

Immunogeniċità

Fl-istudju CA224047, mill-pazjenti li setgħu jiġu evalwati għall-antikorpi kontra l-medicina, l-inċidenza ta' antikorpi kontra relatlimab li feġġew mit-trattament u ta' antikorpi newtralizzanti kontra relatlimab fil-grupp ta' Opdualag kienu ta' 5.6% (17/301) u 0.3% (1/301), rispettivament. L-inċidenza ta' antikorpi kontra nivolumab li feġġew mit-trattament u ta' antikorpi newtralizzanti kontra nivolumab fil-grupp ta' Opdualag kienu ta' 4.0% (12/299) u 0.3% (1/299), rispettivament, li kienu simili għal dawk osservati fil-grupp ta' nivolumab 6.7% (19/283) u 0.4% (1/283), rispettivament. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' bidla fil-profil tal-PK, fl-effikaċja jew fis-sigurtà bl-iżvilupp ta' antikorpi kontra nivolumab jew kontra relatlimab.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

B'mod ġenerali, ma kienu rrapportati l-ebda differenzi fis-sigurtà bejn pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti iżgħar (ara sezzjoni 5.1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati bir-reqqa għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda t-trattament sintomatiku xieraq minnufih.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti antineoplastiċi, antikorpi monoklonali,
Kodiċi ATC: L01FY02.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Opdualag huwa taħlita ta' doża fissa (fixed-dose combination, FDC) ta' nivolumab, inibitur ta' mewt ipprogrammat-1 (anti-PD-1) u relatlimab, inibitur tal-ġene 3 tal-attivazzjoni tal-limfoċiti (anti-LAG-3).

It-twaħħil tal-ligandi ta' PD-1, PD-L1 u PD-L2, mar-riċettur tal-PD-1 fuq iċ-ċelloli T jinibixxi l-proliferazzjoni taċ-ċelloli T u l-produzzjoni ta' ċitokini. Isseħħ żieda fil-ligandi tal-PD-1 f'xi tumuri, u s-sinjalar permezz ta' din il-mogħdija jista' jikkontribwixxi għall-inibizzjoni tas-sorveljanza attiva tal-immunità taċ-ċelloli T tat-tumuri. Nivolumab huwa antikorp monoklonali uman IgG4 li jehel mar-

riċettur PD-1, jimblokka l-interazzjoni mal-ligandi tiegħu PD-L1 u PD-L2 u jnaqqas l-inibizzjoni medjata mill-mogħdija PD-1 tar-rispons immunitarju, inkluż ir-rispons immunitarju kontra t-tumur. F'mudelli tal-ġrieden sinġeneiċi, l-imblukkar tal-attività ta' PD-1 irriżulta fi tkabbir imnaqqas tat-tumur.

Relatlimab huwa antikorp monoklonali uman IgG4 li jehel mar-riċettur LAG-3, jimblokka l-interazzjoni tiegħu mal-ligandi, inkluż MHC II, u jnaqqas l-inibizzjoni tar-rispons immunitarju medjata mill-mogħdija LAG-3. L-antagoniżmu ta' din il-mogħdija jippromwovi l-proliferazzjoni taċ-ċelloli T u r-rilaxx taċ-ċitokini.

It-taħlita ta' nivolumab (anti-PD-1) u relatlimab (anti-LAG-3) tirriżulta f'żieda fl-attivazzjoni taċ-ċelloli T meta mqabbla mal-attività ta' kwalunkwe wieħed mill-antikorpi waħdu. F'mudelli ta' tumuri tal-ġrieden sinġeneiċi, l-imblukkar tal-LAG-3 isahha l-attività kontra t-tumur tal-imblukkar ta' PD-1, jinibixxi t-tkabbir tat-tumur u jippromwovi r-rigressjoni tat-tumur.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju każwali ta' fażi 2/3 ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab kontra nivolumab f'pazjenti b'melanoma metastatika jew li ma tistax titnehha mingħajr trattament preċedenti (CA224047)
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab għat-trattament ta' pazjenti b'melanoma li ma tistax titnehha jew metastatika mingħajr trattament preċedenti kienu evalwati fi studju każwali, double-blinded, tal-fażi 2/3 (CA224047). L-istudju inkluda pazjenti b'puntegġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1, u melanoma tal-istadju III (li ma tistax titnehha) jew tal-istadju IV ikkonfermata istoloġikament skont il-verżjoni 8 tal-Kumitat Kongunt Amerikan fuq il-Kanċer (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Il-pazjenti setgħu kienu rċevew terapija preċedenti aġġuvanti jew neo-aġġuvanti għal melanoma (terapija anti-PD-1, anti-CTLA-4, jew BRAF-MEK kienet permessa sakemm kienu għaddew mill-inqas 6 xhur bejn l-aħħar doża tat-terapija u d-data ta' rikorrenza; terapija b'interferon kienet permessa sakemm l-aħħar doża kienet mill-inqas 6 ġimgħat qabel l-għażla każwali). Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv, bi storja ta' mijokardite, b'livelli għoljin ta' troponin > darbtejn l-ULN, jew b'puntegġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG ≥ 2 , b'kundizzjonijiet mediċi li jehtiegu trattament sistemiku b'kortikosteroidi ta' doża moderata jew għolja jew prodotti mediċinali immunosoppressivi, melanoma uveali, u metastazi tal-moħħ jew leptomeningeali attivi jew mhux ittrattati kienu esklużi mill-istudju (ara sezzjoni 4.4).

Total ta' 714-il pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew nivolumab flimkien ma' relatlimab (n = 355) jew nivolumab (n = 359). Il-pazjenti fil-grupp tat-taħlita rċevew 480 mg nivolumab/160 mg relatlimab fuq perjodu ta' 60 minuta kull 4 ġimgħat. Il-pazjenti fil-grupp ta' nivolumab irċevew nivolumab 480 mg kull 4 ġimgħat. L-għażla każwali kienet stratifikata skont it-tumur PD-L1 ($\geq 1\%$ kontra $< 1\%$) bl-użu tat-test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, u skont l-espressjoni ta' LAG-3 ($\geq 1\%$ kontra $< 1\%$) kif iddeterminata minn assaġġ tal-IHC ta' LAG-3 vvalidat b'mod analitiku, l-istat tal-mutazzjoni ta' BRAF V600, u l-istadju M skont is-sistema ta' stadji tal-verżjoni 8 tal-AJCC (M0/M1any[0] kontra M1any[1]). Il-pazjenti baqgħu jiġu ttrattati sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. 12-il ġimgħa wara l-għażla każwali saru valutazzjonijiet tat-tumur, skont il-Kriterji tal-Valutazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST), verżjoni 1.1, u komplew kull 8 ġimgħat għall-ewwel 52 ġimgħa u wara dan kull 12-il ġimgħa sal-progressjoni tal-marda jew sakemm twaqqaf it-trattament, skont liema seħhet l-aħħar. Il-miżura tar-riżultat tal-effikaċja primarja kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni kif iddeterminata minn Rieżami Ċentrali Indipendenti Blinded (Blinded Independent Central Review, BICR). Il-miżuri tar-riżultati tal-effikaċja sekondarji kienu s-sopravivenza globali (overall survival, OS), u r-rata ta' rispons globali (overall response rate, ORR) minn BICR. L-ordni statistika ġerarkika tal-ittestjar kienet PFS segwita minn OS u mbagħad ORR. Il-miżuri tar-riżultati primarji u sekondarji ġew evalwati fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, intention to treat). Ma sar l-ebda ttestjar formali tal-ORR peress li t-tqabbil formali tal-OS ma kienx statistikament sinifikanti.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi fil-popolazzjoni ITT kienu b'bilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet ta' 63 sena (medda: 20-94) b'47% li għandhom ≥ 65 sena u 19% li għandhom ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (97%) u rġiel (58%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-Linja

Baži kien 0 (67%) jew 1 (33%). Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom marda fl-Istadju IV tal-AJCC (92%); 38.9% kellhom marda M1c, 2.4% kellhom marda M1d, 8.7% kienu hađu terapiji sistemici preċedenti, 36% kellhom livell ta' LDH fil-linja baži oġhla mill-ULN meta dahl u fl-istudju. Disgħa u tletin fil-mija tal-pazjenti kellhom melanoma pożittiva għall-mutazzjoni BRAF; 75% kellhom LAG-3 $\geq 1\%$ u 41% tal-pazjenti kellhom espressjoni tal-membrana taċ-ċelloli tat-tumur ta' PD-L1 $\geq 1\%$. Fost il-pazjenti b'espressjoni PD-L1 ta' tumur kwantifikabbli, id-distribuzzjoni tal-pazjenti kienet ibbilanċjata bejn iż-żewġ gruppi tat-trattament. Il-karatteristiċi tad-demografija u tal-marda fil-linja baži f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 ta' $< 1\%$ kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn il-gruppi tat-trattament.

F'analizi primarja fil-popolazzjoni ITT, b'segwitu medjan ta' 13.21 xhur (medda: 0-33.1 xhur), ġie osservat titjib statistikament sinifikanti fil-PFS b'PFS medjana ta' 10.12 xhur fil-grupp ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab meta mqabbla ma' 4.63 xhur fil-grupp ta' nivolumab (HR = 0.75, 95% CI: 0.62, 0.92; p = 0.0055). Fil-mument tal-analizi tal-OS finali speċifikata minn qabel fil-popolazzjoni ITT, b'segwitu medjan ta' 19.3 xhur, l-OS ma kinitx statistikament sinifikanti (HR = 0.80, 95% CI: 0.64, 1.01).

Analizi ta' sottogruppi speċifikati minn qabel skont l-espressjoni ta' PD-L1 ta' $< 1\%$

Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għas-sottogrupp tal-pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ta' $< 1\%$ minn analizi esploratorja b'segwitu medjan ta' 17.78 xhur (medda: 0.26-40.64 xhur) huma miġburin fil-qosor f'Tabella 3.

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur ta' $< 1\%$ (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^a	0.68 (0.53, 0.86)	
Medjan f'xhur (95% CI)	6.7 (4.7, 12.0)	3.0 (2.8, 4.5)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	42.3 (35.1, 49.4)	26.9 (20.9, 33.3)
Sopravivenza globali^b		
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^a	0.78 (0.59, 1.04)	
Medjan f'xhur (95% CI)	NR (27.4, NR)	27.0 (17.1, NR)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	73.9 (67.4, 79.4)	67.4 (60.6, 73.3)
Rata (95% CI) wara 24 xahar	59.6 (52.2, 66.2)	53.1 (45.8, 59.9)
Rata ta' rispons globali (%)	36.4	24.1
(95% CI)	(29.8, 43.3)	(18.5, 30.4)
Rata ta' rispons sħiħ (%)	25 (12.0)	20 (9.4)
Rata ta' rispons parzjali (%)	51 (24.4)	31 (14.6)
Rata ta' marda stabbli (%)	41 (19.6)	31 (14.6)

^a Proporzjon ta' periklu bbażat fuq mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox mhux stratifikat.

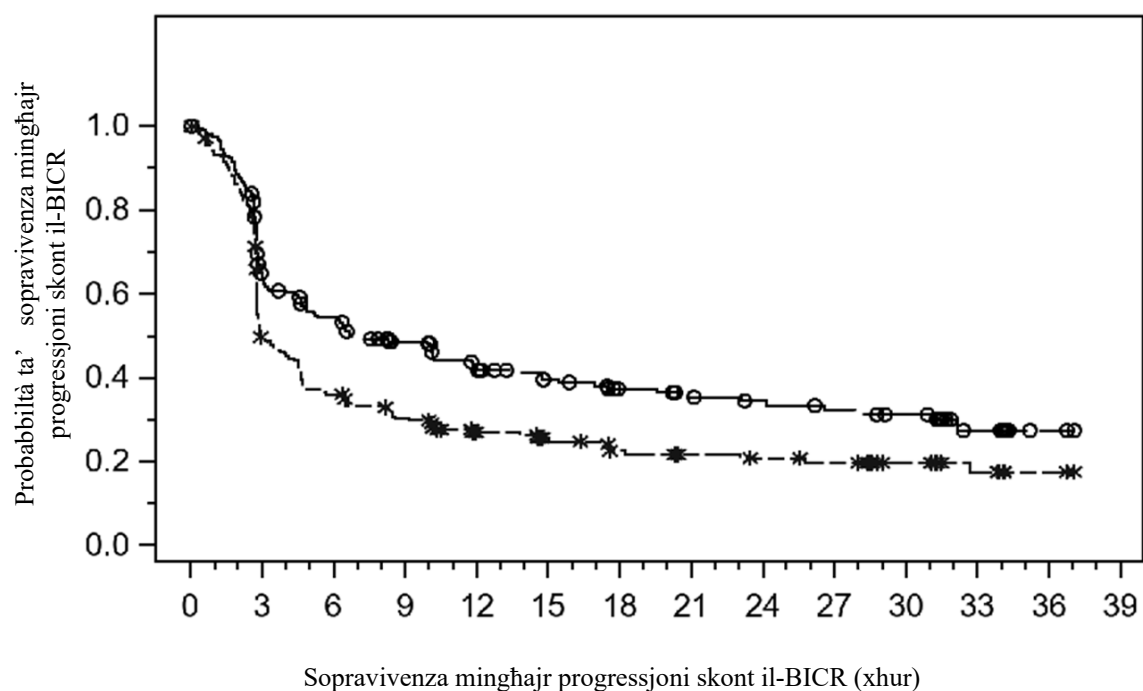
^b Ir-riżultati tal-OS għadhom mhumiex maturi.

Estent ta' segwitu medjan: 17.78 xhur.

NR = ma ntlahaqx.

Il-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS u l-OS f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur ta' $< 1\%$ huma ppreżentati f'Figuri 1 u 2, rispettivament.

Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier tal-PFS f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur ta' < 1% (CA224047)



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab/relatlimab

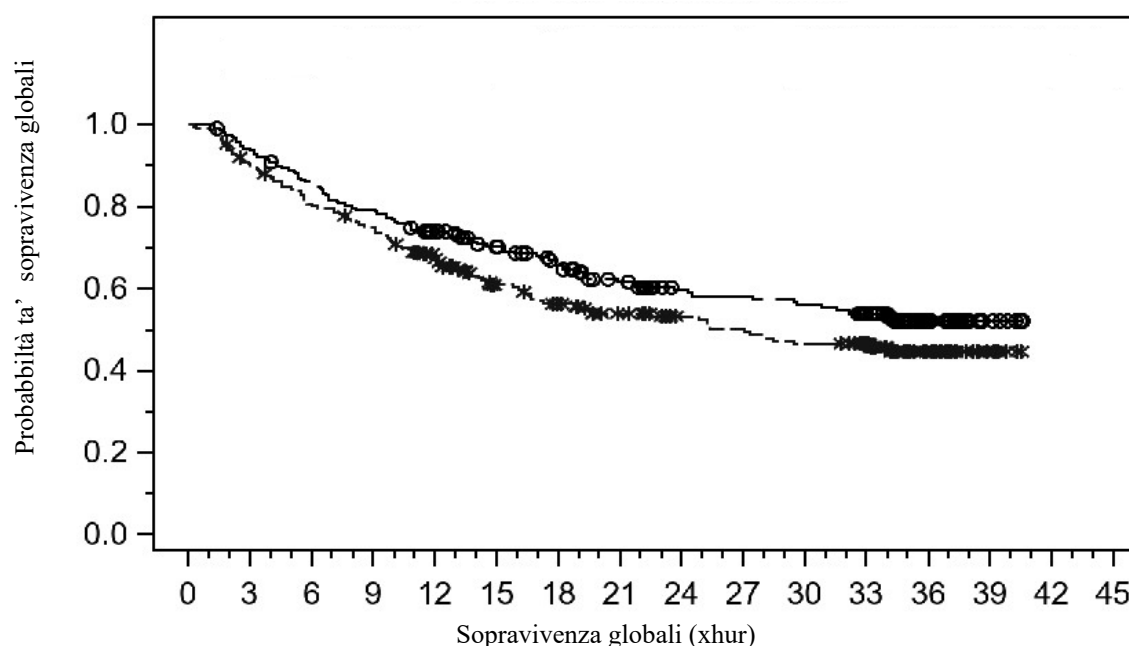
209 122 99 80 65 53 44 36 33 30 27 9 2 0

Nivolumab

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

—○— Nivolumab/relatlimab (avvenimenti: 124/209), medjan (95% CI): 6.67 xhur (4.67, 11.99)
 ---*--- Nivolumab (avvenimenti: 155/212), medjan (95% CI): 2.96 xhur (2.79, 4.50)

Figura 2: Kurvi Kaplan-Meier tal-OS f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur ta' < 1% (CA224047)



Numru ta' individwi f'riskju

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 (avvenimenti: 89/209), medjan (95% CI): N.A. (27.43, N.A.)

---*--- Nivolumab (avvenimenti: 104/212), medjan (95% CI): 27.04 xhur (17.12, N.A.)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (pharmacokinetics, PK) ta' relatlimab wara l-ġhoti ta' nivolumab flimkien ma' relatlimab kienet ikkaratterizzata f'pazjenti b'diversi kancers li rċewew dozi ta' relatlimab ta' 20 sa 800 mg kull ġimagħtejn u ta' 160 sa 1440 mg kull 4 ġimagħat jew bħala monoterapija jew flimkien ma' dozi ta' nivolumab ta' 80 jew 240 mg kull ġimagħtejn jew ta' 480 mg kull 4 ġimagħat.

Il-konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' relatlimab intlahqu sa wara 16-il ġimgha b'kors ta' ġhoti kull 4 ġimghat u l-akkumulazzjoni sistemika kienet ta' 1.9 darbiet oghla. Il-konċentrazzjoni medja (C_{avg}) ta' relatlimab wara l-ewwel doża żdiedet b'mod proporzjonat mad-doża f'dozi ta' ≥ 160 mg kull 4 ġimghat.

Tabella 4. Medja ġeometrika (CV%) tal-esponimenti fi stat fiss għal nivolumab u relatlimab wara tahlita b'doża fissa ta' 480 mg nivolumab u 160 mg relatlimab kull 4 ġimghat

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)
Relatlimab	62.2 (30.1)	15.3 (64.3)	28.8 (44.8)
Nivolumab	187 (32.9)	59.7 (58.6)	94.4 (43.3)

Abbażi tal-analizijiet tal-PK tal-popolazzjoni, it-tul tal-infużjoni ta' FDC ta' nivolumab u relatlimab ta' 30 min u 60 min kien imbassar li jipproduċi esponimenti simili (differenza ta' < 1%) għal nivolumab u relatlimab.

F'CA224047, il-medja ġeometrika tas- C_{min} ta' nivolumab fi stat fiss fil-grupp ta' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab kienet simili għal dik fil-grupp ta' nivolumab bi proporzjon tal-medja ġeometrika ta' 0.931 (95% CI: 0.855-1.013).

Distribuzzjoni

Il-valur tal-medja ġeometrika (CV%) għall-volum tad-distribuzzjoni ta' nivolumab fi stat fiss huwa ta' 6.65 L (19.2%) u dak ta' relatlimab huwa ta' 6.65 L (19.8%).

Bijotrasformazzjoni

Nivolumab u relatlimab huma mAb IgG4 terapewtiċi li huma mistennija li jiġu kkatabolizzati f'peptidi żgħar, aċidi amminiċi, u karboidrati żgħar permezz ta' lisożomi jew endocitożi medjata mir-riċetturi.

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' nivolumab hija ta' 21.1% inqas [medja ġeometrika (CV%), 7.57 mL/sieġha (40.1%)] fi stat fiss milli wara l-ewwel doża [9.59 mL/sieġha (40.3%)] u l-half-life terminali ($t_{1/2}$) hija ta' 26.5 jiem (36.4%).

It-tneħħija ta' relatlimab hija ta' 9.7% inqas [medja ġeometrika (CV%), 5.48 mL/sieġha (41.3%)] fi stat fiss milli wara l-ewwel doża [6.06 mL/sieġha (38.9%)]. Wara l-ġħoti ta' relatlimab 160 mg u nivolumab 480 mg mogħtija kull 4 ġimgħat, il-half-life effettiva ($t_{1/2}$) tal-medja ġeometrika (CV%) ta' relatlimab hija ta' 26.2 jiem (37%).

Popolazzjonijiet speċjali

Analizi tal-PK tal-popolazzjoni ssuġġeriet li l-fatturi li ġejjin ma kellhom l-ebda effett klinikament importanti fuq it-tneħħija ta' nivolumab u relatlimab: l-età (medda: 17 sa 92 sena), is-sess [irġiel (1056) u nisa (657)], jew ir-razza [Kawkasi (1655), Afrikani Amerikani (167) u Asjatiċi (41)]. Il-piż tal-ġisem (medda: 37 sa 170 kg) kien fattur kovarjabbli sinifikanti fuq il-PK ta' nivolumab u relatlimab, iżda ma hemm l-ebda impatt klinikament rilevanti bbażat fuq l-analizi tar-rispons għall-esponiment.

Popolazzjoni pedjatrika

Data limitata tissuggerixxi li t-tneħħija u l-volum tad-distribuzzjoni ta' nivolumab f'individwi adolexxenti b'tumuri solidi kienu 36% u 16% inqas, rispettivament, minn daww fil-pazjenti adulti ta' referenza. Mhux magħruf jekk dan jgħodd ukoll għall-pazjenti b'melanoma u jekk it-tneħħija u l-volum tad-distribuzzjoni ta' relatlimab ikun ukoll aktar baxxi fl-adolexxenti milli fl-adulti. Madankollu, abbażi ta' simulazzjonijiet PK tal-popolazzjoni, l-esponiment għal nivolumab u relatlimab fl-adolexxenti li jiżnu mill-inqas 30 kg huma mistennija li jirriżultaw f'sigurtà u effikaċja simili għal daww tal-adulti tal-istess piż-, fl-istess doża rakkomandata.

Indeboliment tal-kliewi

L-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq it-tneħħija ta' nivolumab u relatlimab ġie evalwat permezz ta' analizi tal-PK tal-popolazzjoni f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. Ma nstabt l-ebda differenza klinikament importanti fit-tneħħija ta' nivolumab jew relatlimab bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq it-tneħħija ta' nivolumab u relatlimab ġie evalwat permezz ta' analizi tal-PK tal-popolazzjoni f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali [TB] inqas minn jew ugħali għal-limitu ta' fuq tan-normal [ULN] u AST oġħla mil-ULN jew TB minn 1 sa 1.5 darbiet l-ULN u kwalunkwe AST) jew indeboliment moderat tal-fwied (TB minn 1.5 sa 3 darbiet l-ULN u kwalunkwe AST) imqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. Ma nstabt l-ebda differenza klinikament importanti fit-tneħħija ta' nivolumab jew relatlimab bejn pazjenti b'indeboliment tal-fwied u pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied.

Immunogenicità

Ir-rata ta' incidenza baxxa osservata ta' antikorpi kontra nivolumab li jfegġu mit-trattament u antikorpi kontra relatlimab li jfegġu mit-trattament ma kellha l-ebda effett fuq il-PK ta' nivolumab u relatlimab.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab

Ma saru l-ebda studji fuq l-annimali b' nivolumab mogħti flimkien ma' relatlimab biex jevalwaw il-potenzjal ta' karċinogenicità, effetti tossiku fuq il-ġeni jew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp.

Fi studju li dam xahar fuq xadini li ngħataw doża ta' nivolumab u relatlimab, ġiet osservata infjammazzjoni fis-sistema nervuża ċentrali (choroid plexus, vaskulatura, meningi, il-korda spinali) u fuq l-apparat riproduttiv (epididimi, infatet seminali u testikoli). Għalkemm ma ġewx stabbiliti margnijiet tas-sigurtà għal dawn l-effetti bil-kombinazzjoni, dawn sehhew f' doži li jippreżumu livelli ta' esponiment oghla b' mod sinifikanti (13-il darba għal nivolumab u 97 darbiet għal relatlimab) minn dawk li jintlahqu fil-pazjenti.

Relatlimab

M'hemm l-ebda *data* disponibbli fuq l-annimali dwar l-effett ta' relatlimab fuq it-tqala u r-riproduzzjoni. Fi studju dwar it-tossiċità embrijufetali fil-ġrieden bl-użu ta' antikorpi tal-ġrieden kontra LAG-3, ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-omm jew fuq l-iżvilupp. L-effetti ta' relatlimab fuq l-iżvilupp ta' qabel it-twelid u wara t-twelid ma ġewx evalwati; madankollu, abbaži tal-mekkaniżmu ta' azzjoni, l-imblokkar ta' LAG-3 b' relatlimab jista' jkollu effetti negattiv simili għal dak ta' nivolumab fuq it-tqala. Ma saru l-ebda studji dwar il-fertilità b' relatlimab.

Nivolumab

Intwera f' mudelli tat-tqala fil-ġrieden li l-imblokkar tal-mogħdija PD-1/PD-L1 itellef it-tolleranza għall-fetu u jżid it-telf tal-fetu. L-effetti ta' nivolumab fuq l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fix-xadini ġew evalwati wara li ngħataw nivolumab darbtejn fil-ġimgha malli feġġet l-organogenesi fl-ewwel trimestru sal-hlas, b' livelli ta' esponiment ta' 8 jew 35 darba oghla minn dawk osservati bid-doża klinika ta' 3 mg/kg ta' nivolumab (fuq il-baži tal-AUC). Kien hemm żieda fit-telf ta' feti u żieda fil-mortalità tal-ulied li kienu għadhom kif twieldu li kienet tiddependi skont id-doża fil-bidu tat-tielet trimestru.

L-ulied li kien fadal tan-nisa ttrattati b' nivolumab baqgħu jgħixu sat-terminazzjoni skedata, mingħajr ebda sinjal kliniku, alterazzjoni fl-iżvilupp normali, effetti fuq il-piż tal-organi, jew bidla grossa u mikroskopika fil-patoloġija marbutin mat-trattament. Ir-riżultati għall-indiċijiet tat-tkabbir, kif ukoll il-parametri tal-patoloġija teratoġenika, tan-newroloġija marbuta mal-imġiba, immunoloġika u klinika matul il-perjodu ta' 6 xhur wara t-twelid kienu paragonabbli mal-grupp tal-kontroll. Madankollu, abbaži tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tagħhom, l-esponiment tal-fetu għal nivolumab, u, bl-istess mod, għal relatlimab, jista' jżid ir-riskju li jiġu żviluppati disturbi relatati mas-sistema immuni jew li jinbidlu r-risponsi immunitarji normali u disturbi relatati mas-sistema immuni ġew irrappurtati fi ġrieden zġhar b' PD-1 u PD-1/LAG-3. Ma sarux studji dwar il-fertilità b' nivolumab.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine

Histidine hydrochloride monohydrate

Sucrose

Pentetic acid (diethylenetriaminepentaacetic acid)

Polysorbate 80 (E433)

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn. Opdualag ma għandux jiġi infuż fl-istess ħin fl-istess linja ġol-vina ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Wara li tithejja l-infużjoni

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu mill-ħin tal-preparazzjoni ntweriet kif ġej (il-ħinijiet huma inklussivi tal-perjodu ta' amministrazzjoni):

Preparazzjoni tal-infużjoni	Stabilità kimika u fiżika waqt l-użu	
	Ħin f'2 °C sa 8 °C protetta mid-dawl	Ħin f'temperatura ambjentali (≤ 25 °C) u dawl tal-kamra
Mhux dilwita jew dilwita b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)	30 jum	24 siegħa (ta' total ta' 30 jum ħzin)
Dilwita b'50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose	7 ijiem	24 siegħa (ta' total ta' 7 ijiem ħzin)

Minn perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni għall-infużjoni mhejjija, ikun xi jkun id-dilwent, għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, il-ħinijiet ta' ħzin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm il-preparazzjoni ma tkunx seħħet f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati (ara sezzjoni 6.6).

6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C-8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-kunjetti mhux miftuħa jistgħu jinħażnu f'temperatura ambjentali kkontrollata (sa 25 °C) sa massimu ta' 72 siegħa.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-preparazzjoni tal-infużjoni, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett ta' kunjett wieħed ta' 25 mL (ħġieg tat-Tip I), b'tapp (lasktu tal-butyl miksi) u sigill isfar tal-aluminju li jinqala' bis-seba'. Kull kunjett fih 21.3 mL ta' soluzzjoni, li jinkludu eċċess ta' 1.3 mL.

6.6 Prekawżjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Opdualag huwa fornut f'kunjett b'doża waħda u ma fih l-ebda preservattiv. Il-preparazzjoni għandha ssir minn persunal imħarreg f'konformità mar-regoli dwar il-prattika tajba, speċjalment fir-rigward tal-asepsi.

Opdualag jista' jintuża għall-ghoti ġol-vina jew:

- mingħajr dilwizzjoni, wara trasferiment f'kontenitur tal-infużjoni bl-użu ta' siringa sterili xierqa; jew
- wara dilwizzjoni skont l-istruzzjonijiet li ġejjin:
 - il-konċentrazzjoni finali tal-infużjoni għandha tvarja minn 3 mg/mL ta' nivolumab u 1 mg/mL ta' relatlimab sa 12 mg/mL ta' nivolumab u 4 mg/mL ta' relatlimab
 - il-volum totali tal-infużjoni m'għandux jaqbeż 160 mL. Għal pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg, il-volum totali tal-infużjoni m'għandux jaqbeż 4 mL għal kull kilogramma tal-piż tal-pazjent.

Il-konċentrat ta' Opdualag jista' jiġi dilwit jew b':

- soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride; jew
- soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glucose.

Hejji l-infużjoni

- Spezzjona l-konċentrat ta' Opdualag għal frak jew sfumar tal-kulur. Thawwadx il-kunjett. Opdualag huwa soluzzjoni trasparenti sa opalexxenti, bla kulur sa kemxejn saffra. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, il-kulur ma jkunx sew, jew ikun fiha frak estranju.
- Iġbed il-volum meħtieġ tal-konċentrat ta' Opdualag permezz ta' siringa sterili xierqa u ttrasferixxi l-konċentrat f'kontenitur sterili għall-ghoti ġol-vini (ethylvinyl acetate (EVA), polyvinyl chloride [PVC], jew polyolefin).
- Jekk applikabbli, iddilwixxi s-soluzzjoni ta' Opdualag bil-volum meħtieġ ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glucose. Għal preparazzjoni aktar faċli, il-konċentrat jista' jiġi trasferit ukoll direttament go borża mimlija għal-lest li jkun fiha l-volum xieraq ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose ta' 50 mg/mL (5%).
- Hawwad l-infużjoni bil-galbu b'rotazzjoni manwali. Thawdux.

L-ghoti

L-infużjoni ta' Opdualag ma tistax tingħata bħala injezzjoni li tingħafas jew bolus ġol-vina.

Agħti l-infużjoni ta' Opdualag ġol-vini għal perjodu ta' 30 minuta.

Huwa rrakkomandat l-użu ta' sett tal-infużjoni u filtru fil-pajp jew imqabbad, sterili, mhux piroġeniku u li f'it li xejn jehlu l-proteini miegħu (daqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm).

L-infużjoni ta' Opdualag hija kompatibbli ma' kontenituri tal-EVA, tal-PVC u tal-polyolefin, settijiet tal-infużjoni tal-PVC, u filtri fil-pajp b'riti tal-polyethersulfone (PES), tan-nylon, u tal-polyvinylidene fluoride (PVDF) b'daqsijiet tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm.

Tagħtix prodotti mediċinali ohra mill-istess linja tal-infużjoni.

Wara l-ghoti tad-doża ta' Opdualag, naddaf il-pajp b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glucose.

Rimi

Ma għandek taħzen ebda ammont mhux użat mis-soluzzjoni għal infużjoni sabiex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1679/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Settembru 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZI BIJOLOĠIĊI ATTIVI U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZI BIJOLOĠIĊI ATTIVI U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanzi bijoloġiċi attivi

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Opdualag jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/persuni li jiehdu ħsieb il-pazjenti kollha li huma mistennija li jordnaw u jużaw Opdualag għandu jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-kard għall-pazjent.

Il-Kard għall-Pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Li t-trattament b'Opdualag jista' jżid ir-riskju ta':
 - o Pulmonite relatata mas-sistema immuni
 - o Kolite relatata mas-sistema immuni
 - o Epatite relatata mas-sistema immuni
 - o Endokrinopatiji relatati mas-sistema immuni
 - o Nefrite u disfunzjoni tal-kliwi relatati mas-sistema immuni
 - o Reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mas-sistema immuni
 - o Mijokardite relatata mas-sistema immuni
 - o Reazzjonijiet avversi oħra relatati mas-sistema immuni
- Sinjali u sintomi tat-tħassib dwar is-sigurtà u meta wieħed għandu jfittex attenzjoni minn professjonist tal-kura tas-saħħa.
- Dettalji ta' kuntatt tal-persuna li tordna Opdualag

L-MAH għandu jaqbel dwar il-format u l-kontenut tal-materjal edukattiv ta' hawn fuq mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali qabel it-tnedija ta' Opdualag f'kull Stat Membru.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Opdualag 240 mg/80 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
nivolumab/relatlimab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull mL tal-konċentrat fih 12 mg nivolumab u 4 mg relatlimab.
Kunnett ta' 20 mL fih 240 mg nivolumab u 80 mg relatlimab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, pentetic acid, polysorbate 80, ilma
għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
kunnett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu ġol-vina.
Għal użu ta' darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-frیža.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1679/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA FUQ IL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Opdualag 240 mg/80 mg konċentrat sterili
nivolumab/relatlimab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull mL tal-konċentrat fih 12 mg nivolumab u 4 mg relatlimab.
Kunnett ta' 20 mL fih 240 mg nivolumab u 80 mg relatlimab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, pentetic acid, polysorbate 80, ilma
għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat sterili
20 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu IV.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-frیža.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1679/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Opdualag 240 mg/80 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni nivolumab/relatlimab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Huwa importanti li żżomm il-kard għall-pazjent miegħek f'kull hin.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Opdualag u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Opdualag
3. Kif għandek tuża Opdualag
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Opdualag
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Opdualag u għalxiex jintuża

Opdualag huwa mediċina tal-kanċer li tintuża għat-trattament ta' melanoma avvanzata (tip ta' kanċer tal-ġilda li jista' jinfirx għal partijiet oħra tal-ġisem). Jista' jintuża fl-adulti u fl-adolesxenti ta' 12-il sena jew aktar.

Opdualag fih żewġ sustanzi attivi: nivolumab u relatlimab. Is-sustanzi attivi t-tnejn huma antikorpi monoklonali, proteini ddisinjati biex jagħrfu sustanza fil-mira speċifika fil-ġisem u jehlu magħha. Nivolumab jehel ma' proteina fil-mira magħrufa bħala --PD 1. Relatlimab jehel ma' proteina fil-mira magħrufa bħala LAG-3.

PD 1 u LAG-3 jistgħu jitfu l-attività taċ-ċelloli T (tip ta' ċelloli bojod tad-demm li jiffurmaw parti mis-sistema immuni, jiġifieri d-difiża naturali tal-ġisem). Billi jehlu maż-żewġ proteini, nivolumab u relatlimab jimblokkaw l-azzjonijiet tagħhom u jwaqqfuhom milli jinfulek iċ-ċelloli T. Dan jgħin iżid l-attività taċ-ċelloli T kontra ċ-ċelloli tal-kanċer tal-melanoma.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Opdualag

M'għandekx tinghata Opdualag

- jekk inti allergiku għal nivolumab, relatlimab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Opdualag peress li jista' jikkawna:

- Problemi bil-pulmun tiegħek bħal diffikultajiet biex tiegħu n-nifs jew sogħla. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmoni (pulmonite jew marda interstizjali tal-pulmun).

- Dijarea (ippurgar mahlul, laxx jew artab) jew infjammazzjoni tal-imsaren (kolite) b'sintomi bhal uġigh fl-istonku u mukus jew demm fl-ippurgar.
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite). Is-sinjali u s-sintomi ta' epatite jistgħu jinkludu testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, għajnejn jew ġilda li jisfaru (suffejra), uġigh fil-ġenb tal-lemin taż-żona tal-istonku tiegħek, jew gheja.
- Infjammazzjoni tal-kliewi jew problemi bil-kliewi tiegħek. Sinjali u sintomi jistgħu jinkludu testijiet tal-funzjoni tal-kliewi mhux normali jew tnaqqis fl-ammont ta' awrina.
- Problemi bil-glandoli tiegħek li jipproduċu l-ormoni (li jinkludu l-glandola pitwitarja, tat-tirojde u adrenali), li jistgħu jaffettwaw kif jaħdmu dawn il-glandoli. Is-sinjali u s-sintomi li l-glandoli tiegħek mhumiex qed jaħdmu kif suppost jistgħu jinkludu gheja kbira, bidla fil-piż jew uġigh ta' ras u disturbi fil-vista.
- Dijabete, inkluża problema serja li kultant tkun ta' theddida għall-hajja minhabba aċidu fid-demm li jiġi prodott mid-dijabete (ketoaċidożi diabetika), Is-sintomi jistgħu jinkludu li thossok aktar bil-ġuħ jew bil-ġatx mis-soltu, li jkollok bżonn tgħaddi l-awrina aktar regolari, li tiflel il-piż, li thossok għajjen jew li ssib diffikultà biex taħseb b'mod ċar, nifs b'riħa helwa jew ta' frott, toġhma helwa jew metallika f'halqek, jew riħa differenti tal-awrina jew tal-ġaraq tiegħek, li thossok ma tiflaħx jew li taqla', uġigh fl-istonku, u tehid ta' nifs fil-fond jew rapidu.
- Infjammazzjoni tal-ġilda li tista' twassal għal reazzjoni tal-ġilda severa (magħrufa bħala nekrolozi epidermali tossika u s-sindrome ta' Stevens-Johnson). Is-sinjali u s-sintomi ta' reazzjoni tal-ġilda severa jistgħu jinkludu raxx, ħakk, u tqaxxir tal-ġilda (possibbilment fatali).
- Infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb (mijokardite). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu uġigh fis-sider, taħbit tal-qalb irregolari u/jew mghaġġel, gheja kbira, nefħa fl-għekiesi jew qtugħ ta' nifs.
- Limfoistjoċitozi emofagoċitika. Marda rari li fiha s-sistema immunitarja tiegħek tagħmel wisq ċelloli normali li jiġġieldu l-infezzjonijiet li jissejhu istjoċiti u limfoċiti. Is-sintomi jistgħu jinkludu fwied imkabbar u/jew milsa mkabbra, raxx tal-ġilda, infih tal-glandoli limfatiċi, problemi bit-tehid tan-nifs, titbengel malajr, anormalitajiet tal-kliewi, u problemi tal-qalb.
- Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu.
- Marda ta' graft-versus-host wara trapjant ta' ċelloli staminali (fejn iċ-ċelloli trapjantati mingħand donatur jattakkaw liċ-ċelloli tiegħek stess). Jekk irċevejt xi wiehed minn dawn it-trapjanti, it-tabib tiegħek se jqis jekk għandekx tirċievi trattament b'Opdualag. Il-marda ta' graft-versus-host tista' tkun severa u tista' twassal għal mewt.
- Reazzjonijiet għall-infuzjoni, li jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs, ħakk, jew raxx, sturdament jew deni.

Għarraf lit-tabib minnufih jekk għandek xi wiehed minn dawn is-sinjali jew sintomi jew jekk imorru għall-aġġar. Tippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'mediċini oħrajn waħdek. It-tabib tiegħek jista'

- jagħtik mediċini oħra biex jiġu evitati kumplikazzjonijiet u jonqsu s-sintomi tiegħek,
- jaqbez id-doża li jmissek ta' Opdualag,
- jew iwaqqaf it-trattament tiegħek b'Opdualag għalkollox.

Jekk jogħġbok kun af li kultant dawn is-sinjali u s-sintomi jfegġu tard u jistgħu jiżviluppaw ġimghat jew xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Qabel it-trattament, it-tabib tiegħek ser jikkontrolla s-saħħa ġenerali tiegħek. Ser isirulek testijiet tad-demm waqt li jkun għaddej it-trattament ukoll.

Ivverifika mat-tabib jew mal-infirmier tiegħek qabel tingħata Opdualag jekk:

- għandek marda awtoimmuni attiva (kundizzjoni li fiha l-ġisem jattakka iċ-ċelloli tiegħu stess);
- għandek melanoma tal-ġajj;
- qalulek li l-kanċer tiegħek infirex għal mohħok;
- kont qed tiehu mediċini biex trażżan is-sistema immuni tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Opdualag ma għandux jintuza fit-tfal ta' taht it-12-il sena.

Mediċini oħra u Opdualag

Qabel ma tingħata Opdualag, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi mediċini li jrażżnu s-sistema immuni tiegħek, bħal kortikosteroidi, peress li dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta'

Opdualag. Madankollu, ladarba tinghata t-trattament b'Opdualag, it-tabib tieghek jista' jaghtik kortikosteroidi biex inaqqas xi effetti sekondarji possibbli li jista' jkollok matul it-trattament tieghek. Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-ahhar jew qed tippjana li tiehu xi medicini ohra. Ma ghandek tiehu ebda medicina ohra matul it-trattament tieghek minghajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tieghek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', tahseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Tuza Opdualag jekk inti tqila sakemm it-tabib tieghek ma jghidlekx taghmel dan b'mod specifiku. L-effetti ta' Opdualag f'nisa tqal mhumex maghrufin, izda huwa possibbli li s-sustanzi attivi, nivolumab u relatlimab, jaghmlu hsara lit-tarbija fil-guf.

- Trid tuza kontraċezzjoni effettiva filwaqt li tkun qed tinghata trattament b'Opdualag u ghal mill-inqas 5 xhur wara l-ahhar doza ta' Opdualag, jekk inti mara li jista' jkollok it-tfal.
- Jekk tohrog tqila waqt li tkun qed tuza Opdualag kellem lit-tabib tieghek.

Mhuwex maghruf jekk Opdualag jistax jghaddi fil-halib tas-sider u jaffettwa tarbija li qed tigi mreddgha. Kellem lit-tabib tieghek dwar il-beneficċji u r-riskji qabel it-treddigh waqt jew wara t-trattament b'Opdualag.

Sewqan u thaddim ta' magni

Opdualag ghandu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni; madankollu, aghmel dawn l-attivitajiet bil-galbu sakemm taċċerta ruhek li Opdualag ma jaffettwakx hazin.

Kard ghall-pazjent

Issib ukoll il-messagġi ewlenin minn dan il-fuljett ta' taghrif fil-kard ghall-pazjent li nghatajt mit-tabib tieghek. Huwa importanti li zzomm din il-kard ghall-pazjent fuqek f'kull hin u li turiha lis-sieheb/sieha tieghek jew lil min jiehu hsiebek.

3. Kif ghandek tuza Opdualag

Kemm jinghata Opdualag

Id-doza rakkomandata ghal kull infużjoni fl-adulti u l-adolesxenti ta' età ta' 12-il sena jew aktar hija ta' 480 mg nivolumab u 160 mg relatlimab kull 4 gimghat. Din id-doza hija stabbilita ghal pazjenti adolesxenti li jiznu mill-inqas 30 kg.

Skont id-doza tieghek, l-ammont xieraq ta' Opdualag jista' jigi dilwit b'soluzzjoni ghall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew b'soluzzjoni ghall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glucose qabel ma jintuza. Opdualag jista' wkoll jintuza minghajr dilwizzjoni.

Kif jinghata Opdualag

Ser tinghata t-trattament b'Opdualag fi sptar jew klinika, taht is-supervizjoni ta' tabib bl-esperjenza.

Opdualag ser jinghatalek bhala infużjoni (bi dripp) go vina kull 4 gimghat. Kull infużjoni tiehu madwar 30 minuta biex tinghata.

It-tabib tieghek ser jibqa' jittrattak b'Opdualag sakemm tibqa' tibbenefika minnu jew sakemm l-effetti sekondarji jkun saru wisq severi.

Jekk tinsa tiehu doza ta' Opdualag

Huwa ferm importanti li tmur ghall-appuntamenti kollha tieghek biex tircievi Opdualag. Jekk titlef appuntament, staqsi lit-tabib tieghek sabiex tiskeda d-doza li jmissek.

Jekk tiegħaf tuża Opdualag

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek jista' jispicċa l-effett tal-medicina. Twaqqafx it-trattament b'Opdualag sakemm ma tkunx iddiskutejt dwar dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek u ser jispjegalek ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament tiegħek.

Oqgħod attent għal sintomi importanti ta' infjammazzjoni (deskritti f'sezzjoni 2 taħt "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Opdualag jaġixxi fuq is-sistema immuni tiegħek u jista' jikkawża infjammazzjoni f'partijiet tal-ġisem tiegħek. L-infjammazzjoni tista' tikkawża ħsara serja lill-ġisem tiegħek u xi kondizzjonijiet infjammatorji jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja u jeħtiegu trattament jew it-twaqqif ta' Opdualag.

B'Opdualag ġew irrapportati l-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni tal-apparat tal-awrina (il-partijiet ta' ġismek fejn tingabar u li jgħaddu l-awrina)
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor tad-demm (li jgħorru l-ossigenu) u ta' ċelluli bojod tad-demm (limfoċiti, newtrofili, lewkoċiti; li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjoni)
- glandola tat-tirojde li mhix attiva biżżejjed (li tista' tikkawża gheja jew żieda fil-piż)
- tnaqqis fl-aptit
- uġiġh ta' ras
- diffikultà biex tiehu n-nifs, sogħla
- Dijarea (ippurgar mahlul, laxx jew artab); rimettar; dardir; uġiġh fl-istonku; stitikezza
- raxx tal-ġilda (kultant bi nfatet), tibdil fi rqajja' tal-kulur tal-ġilda (vitiligo), ħakk
- uġiġh fil-muskoli, fl-għadam u fil-ġogi
- gheja jew dgħufija, deni.

Bidliet fir-riżultati tat-testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek jistgħu juru:

- funzjoni anormali tal-fwied (żidiet fl-ammonti tal-enzimi tal-fwied alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, u alanine aminotransferase fid-demm tiegħek)
- funzjoni anormali tal-kliewi (żidiet fl-ammonti ta' kreatinina fid-demm tiegħek)
- tnaqqis fis-sodium u l-magnesium, u tnaqqis jew żieda fil-calcium u l-potassium.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (l-imnieher u l-parti ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs)
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits (ċelloli li jgħinu lid-demm jagħqad), żieda f'xi ċelloli bojod tad-demm
- tnaqqis fis-sekrezzjoni ta' ormoni prodotti mill-glandoli adrenali (glandoli li jinsabu fuq il-kliewi), infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-baži tal-moħħ, glandola tat-tirojde attiva żżejjed, infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde.
- dijabete, livelli baxxi ta' zokkor fid-demm, telf ta' piż, livelli għoljin tal-prodott mormi uric acid fid-demm, tnaqqis fil-livelli tal-proteina albumina fid-demm, deidratazzjoni
- stat ta' konfużjoni
- infjammazzjoni tan-nervituri (li tikkawża tneħħim, dgħufija, tingiż jew uġiġh b'sensazzjoni ta' ħruq fid-dirgħajn u r-riġlejn), sturdament, bidliet fis-sens tat-togħma
- infjammazzjoni tal-għajnejn (li tikkawża uġiġh u ħmura, problemi bil-vista jew vista mċajpra), problemi bil-vista, għajnejn xotti, produzzjoni eċċessiva ta' dmugħ
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb
- infjammazzjoni ta' vina, li tista' tikkawża ħmura, sensittività u neħħa

- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite), ikkaratterizzata minn sogħla u diffikultà fit-tehid tan-nifs; imnieher imblokkat
- infjammazzjoni tal-imsaren (kolite), infjammazzjoni tal-frixa, infjammazzjoni tal-istonku (gastrite), diffikultà biex tibra', ulċeri u ponot fil-ħalq; ħalq xott
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite).
- jaqa' ammont mhux tas-soltu ta' xagħar jew jehfieflek xagħrek (alopecja), zona iżolata fejn il-ġilda ssir hamra u tqabbdek il-ħakk (keratozi tal-liċenoidi), sensitività għad-dawl, ġilda xotta
- uġiġħ fil-ġogi (artrite), spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli
- indeboliment tal-kliewi (bidliet fl-ammont jew il-kulur tal-awrina, demm fl-awrina, nefha fl-ġhekiesi, nuqqas ta' aptit), livelli għoljin ta' proteini fl-awrina
- edema (nefha), sintomi li jixbhu lill-influenza, sirdat
- reazzjonijiet relatati mal-ġhoti tal-medicina.

Bidliet fir-riżultati tat-testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek jistgħu juru:

- funzjoni anormali tal-fwied (livelli oghla fid-demm tal-prodott mormi bilirubina, livelli oghla fid-demm tal-enzima tal-fwied gamma-glutamyl transferase)
- zieda fis-sodium u l-magnesium
- zieda fil-livell ta' troponin (proteina rilaxxata fid-demm meta l-qalb tkun bil-ħsara)
- zieda fil-livell tal-enzima li tkisser il-glucose (zokkor) (lactate dehydrogenase), l-enzima li tkisser ix-xaħmijiet (lipase), l-enzima li tkisser il-lamtu (amylase)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- infjammazzjoni u infezzjoni fil-follikuli tax-xagħar
- disturb li fih iċ-ċelloli ħomor tad-demm jinqerdu aktar malajr milli jistgħu jiġu prodotti (anemija emolitika)
- funzjoni mhux attiva biżżejjed tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-baži tal-moħħ; funzjoni mhux attiva biżżejjed tal-glandoli li jipproduċu l-ormoni sesswali
- infjammazzjoni tal-moħħ, li tista' tinkludi konfużjoni, deni, problemi tal-memorja jew aċċessjonijiet (encefalite), infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li tikkawża uġiġħ, dgħufija, u paralizi fit-truf tar-riġlejn u d-dirġajn (is-sindrome ta' Guillain-Barré), infjammazzjoni tan-nerv ottiku li tista' tikkawża telf shiħ jew parzjali tal-vista
- disturb infjammatorju li jaffettwa l-ġhajnejn, il-ġilda u l-membrani tal-widnejn, il-moħħ u l-korda spinali (il-marda ta' Vogt-Koyanagi-Harada), ġhajn hamra
- fluwidu madwar il-qalb
- azzma
- infjammazzjoni tal-esofagu (il-passaġġ bejn il-gerżuma u l-istonku)
- infjammazzjoni tal-kanal tal-bili
- raxxijiet tal-ġilda u nfafet fuq ir-riġlejn, id-dirġajn, u ż-żaqq (pemfigojde), mard tal-ġilda bi rqajja' hoxnin ta' ġilda hamra, spiss bi qxur qishom tal-fidda (psorjażi), horriqija (ħakk, raxx bil-ponot)
- infjammazzjoni tal-muskoli li tikkawża dgħufija, nefha, u wġiġħ, marda li fiha s-sistema immuni tattakka lill-glandoli li jagħmlu l-umdità għall-ġisem, bħad-dmugħ u l-bżieq (is-sindrome ta' Sjogren), infjammazzjoni tal-muskoli li tikkawża wġiġħ jew ebusija, infjammazzjoni tal-ġogi (mard tal-ġogi bl-uġiġħ), marda li fiha s-sistema immuni tattakka t-tessuti tagħha stess, li tikkawża infjammazzjoni mifruxa u ħsara fit-tessuti fl-organi affettwati, bħall-ġogi, il-ġilda, il-moħħ, il-pulmun, il-kliewi u l-vini u l-arterji (lupus erythematosus sistemika)
- infjammazzjoni tal-kliewi
- nuqqas ta' sperma fis-semen
- fluwidu madwar il-pulmun.

Bidliet fir-riżultati tat-testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek jistgħu juru:

- zieda fil-livell tal-proteina reattiva C
- zieda fir-rata ta' sedimentazzjoni taċ-ċelloli ħomor tad-demm.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)

- infjammazzjoni tar-rita tat-tessut tal-pulmuni (plewra), il-qalb (perikardju) u l-addome (peritoneu).

Effetti sekondarji ohrajn li ġew irrapportati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġiġh fl-istonku, dijarea, u nefha wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Opdualag

Opdualag se jingħatalek fi sptar jew klinika u l-professjonisti tal-kura tas-saħħa se jkunu responsabbli għall-ħażna tiegħu.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C-8 °C).

Tagħmlux fil-frizja.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen f'temperatura ambjentali kkontrollata (sa 25 °C) sa massimu ta' 72 siegħa.

Ma għandek taħzen ebda ammont mhux użat mis-soluzzjoni għall-infużjoni sabiex terġa' tużah. Kull fdal tal-medicina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Opdualag

- Is-sustanzi attivi huma nivolumab u relatlimab.
Kull mL tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 12 mg nivolumab u 4 mg relatlimab.
Kunjett ta' 20 mL tal-konċentrat fih 240 mg nivolumab u 80 mg relatlimab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, pentetic acid, polysorbate 80 (E433) u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Opdualag u l-kontenut tal-pakkett

Opdualag konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa likwidu trasparenti sa opalexxenti, bla kulur sa kemxejn isfar li essenzjalment ma fihx frak.
Huwa disponibbli f'kartuni li fihom kunjett wieħed tal-ħġieġ.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti tal-kura tas-sahha:

Opdualag huwa fornut f'kunjett b' doża waħda u ma fih l-ebda preservattiv. Il-preparazzjoni għandha ssir minn persunal imħarreġ f'konformità mar-regoli dwar il-prattika tajba, speċjalment fir-rigward tal-asepsi.

Opdualag jista' jintuża għall-ġhoti ġol-vina jew:

- minghajr dilwizzjoni, wara trasferiment f'kontenitur tal-infużjoni bl-użu ta' siringa sterili xierqa; jew

- wara dilwizzjoni skont l-istruzzjonijiet li ġejjin:
 - il-konċentrazzjoni finali tal-infużjoni għandha tvarja minn (3 mg/mL ta' nivolumab u 1 mg/mL ta' relatlimab sa 12 mg/mL ta' nivolumab u 4 mg/mL ta' relatlimab
 - il-volum totali tal-infużjoni m'għandux jaqbeż 160 mL. Għal pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg, il-volum totali tal-infużjoni m'għandux jaqbeż 4 mL għal kull kilogramma tal-piż tal-pazjent.

Il-konċentrat ta' Opdualag jista' jiġi dilwit jew b':

- soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride; jew
- soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glucose.

Hejji l-infużjoni

- Spezzjona l-konċentrat ta' Opdualag għal frak jew sfumar tal-kulur. Thawwad il-kunjett. Opdualag huwa soluzzjoni trasparenti sa opalexxenti, bla kulur sa kemxejn saffra. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, il-kulur ma jkunx sew, jew ikun fiha frak estranju.
- Iġbed il-volum meħtieġ tal-konċentrat ta' Opdualag permezz ta' siringa sterili xierqa u ttrasferixxi l-konċentrat f'kontenitur sterili għall-ġhol-gol-vini (ethylvinyl acetate (EVA), polyvinyl chloride (PVC), jew polyolefin). Kull kunjett fih 21.3 mL ta' soluzzjoni, li jinkludu eċċess ta' 1.3 mL.
- Jekk applikabbli, iddilwixxi s-soluzzjoni ta' Opdualag bil-volum meħtieġ ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glucose. Għal preparazzjoni aktar faċli, il-konċentrat jista' jiġi trasferit ukoll go borża mimlija għal-lest li jkun fiha l-volum xieraq ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose ta' 50 mg/mL (5%).
- Hawwad l-infużjoni bil-galbu b'rotazzjoni manwali. Thawdux.

L-ġholi

L-infużjoni ta' Opdualag ma tistax tingħata bħala injezzjoni li tingħafas jew bolus ġol-vina.

Agħti l-infużjoni ta' Opdualag ġol-vini għal perjodu ta' 30 minuta.

Huwa rrakkomandat l-użu ta' sett tal-infużjoni u filtru fil-pajp jew imqabbad, sterili, mhux piroġeniku u li f'it li xejn jehlu l-proteini miegħu (daqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm).

L-infużjoni ta' Opdualag hija kompatibbli ma' kontenituri tal-EVA, tal-PVC u tal-polyolefin, settijiet tal-infużjoni tal-PVC, u filtri fil-pajp b'rity tal-polyethersulfone (PES), tan-nylon, u tal-polyvinylidene fluoride (PVDF) b'daqsijiet tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm.

Tagħtix prodotti mediċinali oħra mill-istess linja tal-infużjoni.

Wara l-ġholi tad-doża ta' Opdualag, naddaf il-pajp b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glucose.

Kundizzjonijiet tal-ħżin u żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

Opdualag irid **jinħażen fi friġġ** (2 °C sa 8 °C). Il-kunjetti jridu jinżammu fil-pakkett oriġinali sabiex jiġu protetti mid-dawl. Opdualag ma għandux jiġi ffrizżat.

Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen f'temperatura ambjentali kkontrollata (sa 25 °C) sa massimu ta' 72 siegħa.

Tużax Opdualag wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq it-tikketta tal-kunjet wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Wara li tithejja l-infużjoni

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu mill-ħin tal-preparazzjoni ntweriet kif ġej (il-hinijiet huma inklussivi tal-perjodu ta' amministrazzjoni):

Preparazzjoni tal-infużjoni	Stabilità kimika u fiżika waqt l-użu	
	Ħzin f'2 °C sa 8 °C protetta mid-dawl	Ħzin f'temperatura ambjentali (≤ 25 °C) u dawl tal-kamra
Mhux dilwita jew dilwita b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)	30 jum	24 siegħa (ta' total ta' 30 jum ħzin)
Dilwita b'50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose	7 ijiem	24 siegħa (ta' total ta' 7 ijiem ħzin)

Minn perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni għall-infużjoni mhejjija, ikun xi jkun id-dilwent, għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet ta' ħzin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm il-preparazzjoni ma tkunx seħħet f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

Rimi

Ma għandek taħżen ebda ammont mhux użat mis-soluzzjoni għal infużjoni sabiex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal nivolumab / relatlimab, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar serosite u effużjoni plewrali minn provi kliniċi u rapporti spontanji, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn nivolumab+relatlimab u serosite u/jew effużjoni plewrali hija tal-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom nivolumab+relatlimab għandha tigi emendata skont dan.

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal nivolumab / relatlimab is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom nivolumab / relatlimab huwa mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.