

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawiera 12 mg niwolumabu i 4 mg relatlimabu.

Jedna fiołka 20 ml zawiera 240 mg niwolumabu i 80 mg relatlimabu.

Niwolumab i relatlimab są ludzkimi przeciwciałami monoklonalnymi z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), wytwarzanymi w komórkach jajnika chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego płyn, zasadniczo pozbawiony cząstek stałych.

Roztwór ma pH około 5,8 i osmolalność około 310 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Opdualag jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Opdualag muszą otrzymać kartę pacjenta i zostać poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Opdualag (patrz również ulotka dla pacjenta).

Badanie ekspresji PD-L1

Do leczenia produktem Opdualag należy kwalifikować pacjentów na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka dla dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 480 mg niwolumabu i 160 mg relatlimabu co 4 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. Dawkę tę ustalono dla młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg (patrz punkt 5.2).

Leczenie produktem leczniczym Opdualag należy kontynuować tak długo, jak długo występują korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie jest już tolerowane przez pacjenta. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia. Wytyczne dotyczące trwałego zaprzestania lub czasowego wstrzymania podawania opisano w Tabeli 1. Dokładne wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie 4.4.

Tabela 1.: Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym Opdualag

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia podawania kortykosteroidów
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) ponad 3 razy i do 5 razy górna granicy normy (GGN) lub zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ponad 1,5 razy i do 3 razy GGN	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu, kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne
	Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT ponad 5 razy GGN niezależnie od wartości początkowej lub zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ponad 3 razy GGN lub jednocześnie zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT ponad 3 razy GGN i zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ponad 2 razy GGN	Trwale odstawić leczenie
Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu, kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia podawania kortykosteroidów
	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie przysadki stopnia 2. lub 3. Niewydolność nadnerczy stopnia 2. Cukrzyca stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować leczenie wraz z hormonalną terapią zastępczą ^a do czasu, kiedy nie występują objawy
	Niedoczynność tarczycy stopnia 4. Nadczynność tarczycy stopnia 4. Zapalenie przysadki stopnia 4. Niewydolność nadnerczy stopnia 3. lub 4. Cukrzyca stopnia 4.	Trwale odstawić leczenie
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia podawania kortykosteroidów
	Podejrzewane zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) lub toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN)	Wstrzymać podawanie dawki (dawek)
	Wysypka stopnia 4. Potwierdzone SJS/TEN	Trwale odstawić leczenie (patrz punkt 4.4)
Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 2.	Wstrzymać podawanie dawki (dawek) do czasu ustąpienia objawów i zakończenia podawania kortykosteroidów ^b
	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić leczenie
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	Wstrzymać podawanie dawki (dawek)
	Stopień 4. lub nawracające stopnia 3.; stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia; braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku	Trwale odstawić leczenie

Uwaga: Stopnie toksyczności są zgodne z kryteriami National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5).

^a Zalecenia dotyczące hormonalnej terapii zastępczej przedstawiono w punkcie 4.4.

^b U pacjentów, u których wcześniej wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego, bezpieczeństwo po ponownym rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Opdualag jest nieznane.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Opdualag u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski na temat tej grupy pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski na temat tej grupy pacjentów.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Opdualag jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 minut.

Nie wolno podawać produktu leczniczego Opdualag w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Produkt leczniczy Opdualag można stosować bez rozcieńczania lub rozcieńczać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca przygotowania i postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ocena statusu ekspresji PD-L1

W przypadku oceny statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metodologii.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W przypadku stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem mogą wystąpić działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, które wymagają odpowiedniego postępowania, w tym rozpoczęcia podawania kortykosteroidów i modyfikacji leczenia (patrz punkt 4.2).

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu organizmu mogą wystąpić jednocześnie.

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Opdualag mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję

kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Z danych pochodzących z badań obserwacyjnych wynika, że u pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną (ang. autoimmune disease, AID) zwiększa się ryzyko występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po zastosowaniu terapii inhibitorami punktów kontrolnych w porównaniu do pacjentów bez współistniejącej AID. Ponadto, często występowały zaostrzenia podstawowej AID, jednak większość z nich miała nasilenie łagodne i poddawała się leczeniu. Jednakże, niewiele jest danych w tym zakresie dotyczących skojarzenia niwolumabu i relatlimabu.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Opdualag, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne można stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek nawracającego ciężkiego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego lub jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadek śmiertelny (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zacienienia typu matowej szyby, nacieki plamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić produkt leczniczy Opdualag i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku wystąpienia zapalenia płuc stopnia 2. (objawowego) należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a produkt leczniczy Opdualag musi być trwale odstawiony.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha oraz obecność śluzu i (lub) krwi w stolcu. Opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne oraz inne przyczyny biegunki, z tego powodu należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe. W przypadku potwierdzenia rozpoznania opornego na leczenie kortykosteroidami zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego należy rozważyć dodanie innego leku immunosupresyjnego do leczenia kortykosteroidami lub zastąpienie leczenia kortykosteroidami inną terapią.

W przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4. produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić.

Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2. W przypadku utrzymującej się biegunki lub zapalenia jelita grubego, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można w razie potrzeby ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a produkt leczniczy Opdualag musi być trwale odstawiony.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku zwiększenia aktywności AspAT lub AlAT ponad 5 razy GGN, niezależnie od wartości wyjściowej, zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej ponad 3 razy GGN lub jednoczesnego zwiększenia aktywności AspAT lub AlAT ponad 3 razy GGN i stężenia bilirubiny całkowitej ponad 2 razy GGN, należy trwale odstawić produkt leczniczy Opdualag i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku zwiększenia aktywności AspAT/AlAT ponad 3 i do 5 razy GGN lub zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej ponad 1,5 razy i do 3 razy GGN należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag. W przypadku utrzymujących się podwyższonych wartości tych wyników laboratoryjnych, należy zastosować kortykosteroidy w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można w razie potrzeby ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a produkt leczniczy Opdualag musi być trwale odstawiony.

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4. produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

W przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Opdualag i rozpocząć podawanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można

ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu a produkt leczniczy Opdualag musi być trwale odstawiony.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy (w tym wtórną niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki) i cukrzycę. Podczas leczenia niwolumabem w monoterapii obserwowano przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej i mogą one potencjalnie wystąpić podczas stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować zmęczenie, ból głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie krwi lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne schorzenia, takie jak przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

Zaburzenia czynności tarczycy

W przypadku objawowej niedoczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i w razie potrzeby rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy. W przypadku objawowej nadczynności tarczycy należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i w razie potrzeby rozpocząć podawanie leków hamujących czynność tarczycy. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego tarczycy należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można w razie potrzeby ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Należy nadal monitorować czynność tarczycy w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić w przypadku zagrażającej życiu (stopień 4.) nadczynności lub niedoczynności tarczycy.

Niewydolność nadnerczy

Produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić w przypadku ciężkiej (stopień 3.) lub zagrażającej życiu (stopień 4.) niewydolności nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności nadnerczy stopnia 2. należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i w razie potrzeby rozpocząć kortykosteroidową terapię zastępczą. Należy nadal monitorować czynność nadnerczy i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania kortykosteroidowej terapii zastępczej.

Zapalenie przysadki

Produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić w przypadku zagrażającego życiu (stopień 4.) zapalenia przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki stopnia 2. lub 3. należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i w razie potrzeby rozpocząć hormonalną terapię zastępczą. W przypadku podejrzenia ostrego stanu zapalnego przysadki należy również rozważyć zastosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można w razie potrzeby ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Należy nadal monitorować czynność przysadki i stężenie hormonów w celu zapewnienia odpowiedniego stosowania hormonalnej terapii zastępczej.

Cukrzyca

W przypadku objawowej cukrzycy należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i w razie potrzeby rozpocząć insulinoterapię. Należy nadal monitorować stężenie glukozy we krwi w celu

zapewnienia odpowiedniego stosowania insulinoaterapii. Należy trwale odstawić produkt leczniczy Opdualag w przypadku zagrażającej życiu cukrzycy.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężką wysypkę (patrz punkt 4.8). W przypadku wysypki stopnia 3. należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag, a w przypadku wysypki stopnia 4. trwale go odstawić. Ciężką wysypkę należy leczyć dużymi dawkami kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu.

Podczas leczenia niwolumabem w monoterapii obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym, i mogą one potencjalnie wystąpić podczas stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem. W przypadku podejrzenia wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych SJS lub TEN, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag, a pacjenta skierować do specjalistycznego ośrodka w celu oceny i leczenia. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Opdualag u pacjenta potwierdzono SJS lub TEN, zaleca się trwale przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu działania niepożądane dotyczące skóry w czasie wcześniejszego leczenia innymi środkami przeciwnowotworowymi stymulującymi układ immunologiczny, należy zachować ostrożność w przypadku planowania stosowania produktu leczniczego Opdualag.

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego

Podczas stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem obserwowano ciężkie zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. Rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego wymaga bardzo dokładnego wywiadu. Pacjentów z objawami kardiologicznymi lub sercowo-płucnymi należy ocenić w kierunku możliwego zapalenia mięśnia sercowego. W przypadku podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego, zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie podawania dużych dawek kortykosteroidów (prednizon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę lub metyloprednizolon 1 do 2 mg/kg mc. na dobę) i niezwłoczne skonsultowanie się z kardiologiem w celu przeprowadzenia diagnostyki zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. Po rozpoznaniu zapalenia mięśnia sercowego należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag lub trwale go odstawić, jak opisano poniżej.

W przypadku wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4. należy trwale odstawić produkt leczniczy Opdualag i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego stopnia 2. należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag i rozpocząć stosowanie kortykosteroidów w dawce równoważnej 1 do 2 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu. Po wystąpieniu poprawy można rozważyć ponowne rozpoczęcie podawania produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo rozpoczęcia stosowania kortykosteroidów, dawkę kortykosteroidów należy zwiększyć do dawki równoważnej 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu, a produkt leczniczy Opdualag musi być trwale odstawiony (patrz punkt 4.2).

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem rzadko zgłaszano następujące istotne klinicznie działania niepożądane pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie trzustki, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie mięśni/rabdomioliza, miastenia, zapalenie mózgu, niedokrwistość hemolityczna, zespół Vogta-Koyanagiego-Harady (VKH).

W przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii lub niwolumabu w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi produktami rzadko zgłaszano następujące dodatkowe, istotne klinicznie działania

niepożądane pochodzenia immunologicznego: demielinizacja, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie żołądka, sarkoidoza, zapalenie dwunastnicy, niedoczynność przytarczyc i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innych powodów. Na podstawie stopnia nasilenia działania niepożądanego, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Opdualag oraz zastosować kortykosteroidy. Po wystąpieniu poprawy można ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Opdualag po stopniowym zmniejszeniu dawek kortykosteroidów. Produkt leczniczy Opdualag należy trwale odstawić w przypadku jakiegokolwiek nawracającego ciężkiego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego lub jakiegokolwiek zagrażającego życiu działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego.

Inne ważne ostrzeżenia i środki ostrożności, w tym efekty klasy

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

Podczas stosowania niwolumabu w monoterapii, niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem oraz niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obserwowano limfohistiocytozę hemofagocytarną (HLH), przy czym w przypadku niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem odnotowano zdarzenie śmiertelne. Należy zachować ostrożność podczas podawania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem. W razie potwierdzenia HLH należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem i rozpocząć leczenie HLH.

U pacjentów leczonych niwolumabem przed lub po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) zgłaszano przypadki gwałtownie pojawiającej się i ciężkiej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD), w niektórych przypadkach z przebiegiem śmiertelnym. U pacjentów poddanych wcześniej allogenicznemu HSCT, a szczególnie u tych, u których wystąpiła wcześniej GVHD, leczenie niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej GVHD i zgonu. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem i możliwe ryzyko.

Reakcje na wlew

W badaniach klinicznych niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew (patrz punkt 4.8). W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew produktu leczniczego Opdualag oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać produkt leczniczy Opdualag pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew.

Pacjenci wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego zaawansowanego czerniaka

Pacjenci z aktywną chorobą pochodzenia autoimmunologicznego, schorzeniami wymagającymi leczenia układowego kortykosteroidami lub immunosupresyjnymi produktami leczniczymi w umiarkowanych lub dużych dawkach, czerniakiem błony naczyniowej oka, aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, a także pacjenci z zapaleniem mięśnia sercowego w wywiadzie, podwyższonym stężeniem troponiny >2 razy GGN lub stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 , zostali wykluczeni z głównego badania klinicznego niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Karta pacjenta

Lekarz musi omówić z pacjentem ryzyko stosowania produktu leczniczego Opdualag. Pacjent otrzyma kartę pacjenta i zostanie pouczony o konieczności noszenia jej przy sobie przez cały czas.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niwolumab i relatlimab są ludzkimi przeciwciałami monoklonalnymi i w związku z tym nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) lub inne enzymy metabolizujące substancje czynne, nie przewiduje się, aby zahamowanie lub indukowanie tych enzymów przez przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze miało wpływ na farmakokinetykę relatlimabu lub niwolumabu.

Nie oczekuje się, aby niwolumab i relatlimab wpływały na farmakokinetykę innych substancji czynnych, które są metabolizowane przez enzymy CYP, z uwagi na brak istotnej modulacji cytokin przez niwolumab i relatlimab, a tym samym brak wpływu na ekspresję enzymów cytochromu P450.

Immunosupresja systemowa

Należy unikać systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem ze względu na możliwy wpływ tych substancji na aktywność farmakodynamiczną. Jednak po rozpoczęciu podawania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem można stosować układowo kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Opdualag u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że korzyść kliniczna przeważa nad ryzykiem. Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Opdualag.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem u kobiet w okresie ciąży. Na podstawie mechanizmu działania i danych z badań na zwierzętach, niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem może działać szkodliwie na płód w przypadku podawania go kobietom w okresie ciąży. Badania na zwierzętach otrzymujących niwolumab wykazały toksyczność wobec zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny IgG4 przenikają przez barierę łożyskową, a niwolumab i relatlimab są przeciwciałami z klasy IgG4, dlatego niwolumab i relatlimab mogą przenikać z organizmu matki do rozwijającego się płodu. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Opdualag w okresie ciąży, a także u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyść kliniczna przeważa nad ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy niwolumab i (lub) relatlimab przenikają do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny IgG przenikają do mleka matki w ciągu kilku pierwszych dni po urodzeniu, a wkrótce potem ich stężenie zmniejsza się do niskiego; dlatego nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka karmionego piersią w tym krótkim okresie. Następnie, produkt leczniczy Opdualag może być stosowany w okresie karmienia piersią, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ niwolumabu i (lub) relatlimabu na płodność. Dlatego wpływ niwolumabu i (lub) relatlimabu na płodność u mężczyzn i kobiet jest nieznany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opdualag wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Z powodu potencjalnych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie i zawroty głowy (patrz

punkt 4.8), należy zalecić pacjentom, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, dopóki nie są pewni, że produkt leczniczy Opdualag nie wpływa negatywnie na ich organizm.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem związane jest z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej). Wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych opisano w punkcie 4.4.

Najczęściej występujące działania niepożądane to: zmęczenie (41%), ból mięśniowo-szkieletowy (32%), wysypka (29%), ból stawów (26%), biegunka (26%), świąd (26%), ból głowy (20%), nudności (19%), kaszel (16%), zmniejszenie apetytu (16%), niedoczynność tarczycy (16%), ból brzucha (14%), bielactwo (13%), gorączka (12%), zaparcia (11%), zakażenie dróg moczowych (11%), duszność (10%) i wymioty (10%).

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane to: niewydolność nadnerczy (1,4%), niedokrwistość (1,4%), ból pleców (1,1%), zapalenie jelita grubego (1,1%), biegunka (1,1%), zapalenie mięśnia sercowego (1,1%), zapalenie płuc (1,1%) i zakażenie dróg moczowych (1,1%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem wynosiła 43% w przypadku pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem i 35% w przypadku pacjentów leczonych niwolumabem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem oceniano u 355 pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem (badanie CA224047). W Tabeli 2. przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 19,94 miesiąca. Częstości podane powyżej i w Tabeli 2. określono na podstawie częstości działań niepożądanych wynikających z wszystkich przyczyn. Działania te sklasyfikowano według układów narządów oraz według częstości występowania. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2.: Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenie dróg moczowych
Często	zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często	zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość ^a , limfocytopenia ^a , neutropenia ^a , leukopenia ^a
Często	małopłytkowość ^a , eozynofilia
Niezbyt często	niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy
Często	niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	niedoczynność przysadki, niedoczynność gonad

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia
Często	cukrzyca, hipoglikemia ^a , zmniejszenie masy ciała, hiperurykemia, hipoalbuminemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy
Często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy, zaburzenia smaku
Niezbyt często	zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie nerwu wzrokowego, miastenia
Zaburzenia oka	
Często	zapalenie błony naczyniowej oka, niedowidzenie, suchość oka, zwiększone łzawienie
Niezbyt często	zespół Vogta-Koyanagi-Harady, przekrwienie oka
Zaburzenia serca	
Często	zapalenie mięśnia sercowego
Niezbyt często	wysiłek osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często	zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc ^b , niedrożność nosa
Niezbyt często	astma, wysięk opłucnowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, utrudnione połykanie, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie przełyku
Rzadko	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki
Częstość nieznana	celiaklia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	zapalenie wątroby
Niezbyt często	zapalenie dróg żółciowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka, bielactwo, świąd
Często	łysienie, rogowacenie liszajowate, reakcja nadwrażliwości na światło, suchość skóry
Niezbyt często	pemfigoid, łuszczyca, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
Często	zapalenie stawów, skurcze mięśni, słabość mięśniowa
Niezbyt często	zapalenie mięśni, zespół Sjogrena, reumatyczny ból wielomięśniowy, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek, białkomocz
Niezbyt często	zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	azoospermia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka
Często	obrzęk, zespół grypopodobny, dreszcze
Rzadko	zapalenie błony surowiczej

Badania diagnostyczne	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT ^a , zwiększenie aktywności AlAT ^a , hiponatremia ^a , zwiększenie stężenia kreatyniny ^a , zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^a , hiperkaliemia ^a , hipokalcemia ^a , hipomagnezemia ^a , hiperkalcemia ^a , hipokaliemia ^a
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny ^a , hipernatremia ^a , hipermagnezemia ^a , zwiększenie stężenia troponiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy
Niezbyt często	zwiększenie stężenia białka c-reaktywnego, zwiększenie szybkości sedimentacji krwinek czerwonych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym

^a Częstości w obrębie wyników laboratoryjnych odzwierciedlają liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego.

^b W badaniu klinicznym zgłoszono przypadek śmiertelny.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem zapalenie płuc, w tym śródmiąższowa choroba płuc i nacieki w płucach, wystąpiły u 5,1% pacjentów. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3./4. wynosiła 0,8%. Zdarzenia śmiertelne wystąpiły u 0,28% pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 28 tygodni (zakres: 3,6–94,4). Zaburzenia ustąpiły u 83,3% pacjentów, a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,0 tygodnia (zakres: 2,1–29,7⁺). Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego doprowadziło do trwałego przerwania stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem u 1,7% pacjentów i wymagało zastosowania kortykosteroidów w dużych dawkach (≥ 40 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku) u 55,6% pacjentów z zapaleniem płuc pochodzenia immunologicznego.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem biegunka, zapalenie jelita grubego lub częste wypróżnienia wystąpiły u 15,8% pacjentów. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3./4. wynosiła 2,0%. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 14 tygodni (zakres: 0,1–95,6). Zaburzenia ustąpiły u 92,7% pacjentów, a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 3,9 tygodnia (zakres: 0,1–136,9⁺). Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego doprowadziło do trwałego przerwania stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem u 2,0% pacjentów i wymagało zastosowania kortykosteroidów w dużych dawkach (≥ 40 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku) u 33,9% pacjentów z zapaleniem jelita grubego pochodzenia immunologicznego.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wystąpiły u 13,2% pacjentów. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3./4. wynosiła 3,9%. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 11 tygodni (zakres: 2,0–144,9). Zaburzenia ustąpiły u 78,7% pacjentów, a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 1,0–88,1⁺). Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego doprowadziło do trwałego przerwania stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem u 2,0% pacjentów i wymagało zastosowania kortykosteroidów w dużych dawkach u 38,3% pacjentów z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego.

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem zapalenie nerek lub zaburzenia czynności nerek wystąpiły u 4,5% pacjentów. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3./4. wynosiła 1,4%. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 21 tygodni (zakres: 1,9–127,9). Zaburzenia ustąpiły u 81,3% pacjentów, a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 8,1 tygodnia (zakres: 0,9–91,6⁺). Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego doprowadziły do trwałego przerwania stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem u 1,1% pacjentów i wymagały zastosowania kortykosteroidów w dużych dawkach

(≥ 40 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku) u 25,0% pacjentów z zapaleniem nerek i zaburzeniami czynności nerek pochodzenia immunologicznego.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem endokrynopatie wystąpiły u 26% pacjentów.

Choroby tarczycy, w tym niedoczynność lub nadczynność tarczycy, wystąpiły u 20,8% pacjentów. Nie stwierdzono chorób tarczycy stopnia 3./4. Niewydolność nadnerczy (w tym ostra niewydolność kory nadnerczy) wystąpiła u 4,8% pacjentów. Niewydolność nadnerczy stopnia 3./4. wystąpiła u 1,4% pacjentów. Nie stwierdzono niedoczynności przysadki stopnia 3./4. Zapalenie przysadki wystąpiło u 1,1% pacjentów. Częstość występowania zapalenia przysadki stopnia 3./4. wynosiła 0,3%. Cukrzyca (w tym cukrzyca typu 1.) wystąpiła u 0,3% pacjentów. Częstość występowania cukrzycy stopnia 3./4. wynosiła 0,3%.

Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 13 tygodni (zakres: 1,0-73,0).

Zaburzenia ustąpiły u 27,7% pacjentów. Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,4 do 176,0⁺ tygodnia. Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego doprowadziły do trwałego przerwania stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem u 1,1% pacjentów i wymagały zastosowania kortykosteroidów w dużych dawkach (≥ 40 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku) u 7,4% pacjentów z endokrynopatiami pochodzenia immunologicznego.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem wysypka, w tym świąd i bielactwo wystąpiły u 45,1% pacjentów. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3./4. wynosiła 1,4%. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 8 tygodni (zakres: 0,1-116,4). Zaburzenia ustąpiły u 47,5% pacjentów. Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,1 do 166,9⁺ tygodnia. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry doprowadziły do trwałego przerwania stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem u 0,3% pacjentów i wymagały zastosowania kortykosteroidów w dużych dawkach (≥ 40 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku) u 3,8% pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego dotyczącymi skóry.

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem zapalenie mięśnia sercowego wystąpiło u 1,4% pacjentów. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3./4. wynosiła 0,6%. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 4,14 tygodnia (zakres: 2,1/6,3). Zaburzenia ustąpiły u 100% pacjentów, a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 3 tygodnie (1,9–14,0). Zapalenie mięśnia sercowego doprowadziło do trwałego przerwania stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem u 1,4% pacjentów i wymagało zastosowania kortykosteroidów w dużych dawkach (≥ 40 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku) u 100% pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego.

Reakcje związane z wlewem

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem nadwrażliwość/reakcje na wlew wystąpiły u 6,8% pacjentów. Wszystkie przypadki były stopnia 1./2.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem odsetek pacjentów, u których nastąpiła zmiana wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 3,6% niedokrwistości; 5,2% limfocytopenii; 0,3% neutropenii; 0,6% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 2,9% zwiększenie aktywności AspAT; 3,5% zwiększenie aktywności AlAT; 0,3% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 0,9% zwiększenie stężenia kreatyniny; 1,5% hiponatremii; 1,8% hiperkaliemii; 0,3% hipokaliemii; 0,9% hiperkalcemii; 0,6% hipokalcemii; 0,9% hipermagnezemii i 0,6% hipomagnezemii.

Immunogenność

W badaniu CA224047, spośród pacjentów, u których można było ocenić obecność przeciwciał przeciwko produktowi, częstość występowania związanych z leczeniem przeciwciał przeciwko

relatlimabowi i przeciwciał neutralizujących relatlimab w grupie otrzymującej produkt leczniczy Opdualag wynosiła odpowiednio 5,6% (17/301) i 0,3% (1/301). Częstość występowania związanych z leczeniem przeciwciał przeciwko niwolumabowi i przeciwciał neutralizujących niwolumab w grupie otrzymującej produkt leczniczy Opdualag wynosiła odpowiednio 4,0% (12/299) i 0,3% (1/299), czyli była podobna do obserwowanej w grupie otrzymującej niwolumab, odpowiednio 6,7% (19/283) i 0,4% (1/283). Brak dowodów na zmianę PK, skuteczności lub profilu bezpieczeństwa po pojawieniu się przeciwciał przeciwko niwolumabowi lub przeciwko relatlimabowi.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FY02.

Mechanizm działania

Opdualag jest produktem złożonym (ang. fixed-dose combination, FDC), składającym się z niwolumabu, inhibitora programowanej śmierci-1 (anty-PD-1) i relatlimabu, inhibitora genu aktywacji limfocytów-3 (anty-LAG-3).

Wiązanie ligandów PD-1, PD-L1 i PD-L2, z receptorem PD-1 znajdującym się na limfocytach T, hamuje proliferację limfocytów T i produkcję cytokin. W niektórych nowotworach dochodzi do zwiększenia stężenia ligandów PD-1, a sygnalizacja za pośrednictwem tego szlaku może przyczynić się do zahamowania aktywnego nadzoru immunologicznego limfocytów T nad nowotworami. Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem PD-1, blokuje interakcje z jego ligandami PD-L1 i PD-L2 oraz zmniejsza hamowanie odpowiedzi immunologicznej, w tym odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej, za pośrednictwem szlaku PD-1. W mysich syngenicznych modelach nowotworów zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Relatlimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem LAG-3, blokuje jego interakcję z ligandami, w tym z MHC II, i zmniejsza hamowanie odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem szlaku LAG-3. Antagonizm tego szlaku sprzyja proliferacji limfocytów T i wydzielaniu cytokin.

Skojarzenie niwolumabu (anty-PD-1) i relatlimabu (anty-LAG-3) powoduje zwiększoną aktywację limfocytów T w porównaniu z aktywnością każdego z tych przeciwciał osobno. W mysich

syngenicznych modelach nowotworów blokada LAG-3 potęguje przeciwnowotworowe działanie blokady PD-1, hamując wzrost guza i sprzyjając jego regresji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane badanie fazy 2./3., porównujące niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem z niwolumabem u pacjentów z wcześniej nieleczonym przerzutowym lub nieoperacyjnym czerniakiem (CA224047)

Bezpieczeństwo i skuteczność niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem stosowanych w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym przerzutowym lub nieoperacyjnym czerniakiem oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, badaniu fazy 2./3. (CA224047). Do badania włączono pacjentów w stanie sprawności w skali ECOG 0 lub 1 oraz z potwierdzonym histologicznie czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV według klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC) w wersji 8. Pacjenci mogli być poddani wcześniejszej adiuwantowej lub neoadiuwantowej terapii czerniaka (terapia anty-PD-1, anty-CTLA-4 lub BRAF-MEK była dozwolona pod warunkiem, że od ostatniej podanej dawki do daty nawrotu upłynęło co najmniej 6 miesięcy; terapia interferonem była dozwolona pod warunkiem, że ostatnia dawka była podana co najmniej 6 tygodni przed randomizacją). Z badania wykluczono pacjentów z aktywną chorobą autoimmunologiczną, zapaleniem mięśnia sercowego w wywiadzie, podwyższonym stężeniem troponiny > 2 razy GGN lub stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 , stanami chorobowymi wymagającymi leczenia układowego kortykosteroidami w umiarkowanych lub dużych dawkach lub immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, czerniakiem błony naczyniowej oka oraz aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowych (patrz punkt 4.4).

Zrandomizowano łącznie 714 pacjentów do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem ($n = 355$) lub niwolumabem ($n = 359$). Pacjenci w grupie leczenia skojarzonego otrzymywali 480 mg niwolumabu / 160 mg relatlimabu przez 60 minut co 4 tygodnie. Pacjenci w grupie leczonej niwolumabem otrzymywali niwolumab w dawce 480 mg co 4 tygodnie. Randomizację stratyfikowano na podstawie ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ w porównaniu do $< 1\%$) za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx oraz ekspresji LAG-3 ($\geq 1\%$ w porównaniu do $< 1\%$) określonej za pomocą zwalidowanego analitycznie testu LAG-3 IHC, statusu mutacji BRAF V600 i stadium M według systemu klasyfikacji AJCC w wersji 8 (M0/M1any[0] w porównaniu do M1any[1]). Pacjenci byli leczeni do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Oceny guza na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w wersji 1.1 wykonywano 12 tygodni po randomizacji, następnie co 8 tygodni do tygodnia 52., a następnie co 12 tygodni do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia, w zależności od tego, które zdarzenie miało miejsce później. Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie wolne od progresji choroby, określane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. Blinded Independent Central Review, BICR). Drugorzędownymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były całkowite przeżycie (ang. overall survival, OS) i odsetek odpowiedzi ogółem (ang. overall response rate, ORR) według BICR. Hierarchiczną kolejnością w testach statystycznych było PFS, następnie OS, a potem ORR. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe zostały ocenione w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat, ITT). Nie przeprowadzono formalnego badania ORR, ponieważ formalne porównanie OS nie było istotne statystycznie.

Charakterystyka wyjściowa populacji ITT była odpowiednio zrównoważona pomiędzy obiema grupami. Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 20–94 lat), przy czym 47% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 19% pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Większość pacjentów było rasy białej (97%) i płci męskiej (58%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (67%) lub 1 (33%). U większość pacjentów (92%) występowała choroba w stadium IV według AJCC; u 38,9% pacjentów choroba M1c, u 2,4% pacjentów choroba M1d, 8,7% pacjentów było wcześniej leczonych układowo, u 36% pacjentów wyjściowe stężenie LDH było większe niż GGN w momencie rozpoczęcia badania. U trzydziestu dwóch procent pacjentów występował czerniak z mutacją BRAF; u 75% pacjentów występowała ekspresja LAG-3 $\geq 1\%$, a u 41% pacjentów ekspresja PD-L1 na błonie komórkowej guza $\geq 1\%$. Wśród pacjentów z mierzalną ekspresją PD-L1 w komórkach guza rozkład pacjentów w dwóch badanych grupach był zrównoważony. Charakterystyka demograficzna oraz wyjściowy stan

zaawansowania choroby u pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1% były zasadniczo podobne w grupach leczenia.

W analizie pierwotnej populacji ITT z medianą okresu obserwacji wynoszącą 13,21 miesiąca (zakres: 0–33,1 miesiąca) zaobserwowano istotną statystycznie poprawę PFS, z medianą PFS wynoszącą 10,12 miesiąca w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem w porównaniu z 4,63 miesiąca w grupie otrzymującej niwolumab (HR = 0,75; 95% CI: 0,62; 0,92; p = 0,0055). W czasie wstępnie określonej końcowej analizy OS w populacji ITT, z medianą okresu obserwacji 19,3 miesiąca, wartość OS nie była istotna statystycznie (HR = 0,80; 95% CI: 0,64; 1,01).

Analiza wstępnie określonych podgrup według ekspresji PD-L1 < 1%

Kluczowe wyniki skuteczności dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% na podstawie analizy eksploracyjnej z medianą okresu obserwacji 17,78 miesiąca (zakres: 0,26-40,64 miesiąca) podsumowano w Tabeli 3.

Tabela 3.: Wyniki skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% (CA224047)

	niwolumab + relatlimab (n = 209)	niwolumab (n = 212)
Przeżycie bez progresji		
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^a	0,68 (0,53; 0,86)	
Mediana w miesiącach (95% CI)	6,7 (4,7; 12,0)	3,0 (2,8; 4,5)
Odsetek (95% CI) w 12. miesiącu	42,3 (35,1; 49,4)	26,9 (20,9; 33,3)
Przeżycie całkowite^b		
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^a	0,78 (0,59; 1,04)	
Mediana w miesiącach (95% CI)	NR (27,4; NR)	27,0 (17,1; NR)
Odsetek (95% CI) w 12. miesiącu	73,9 (67,4; 79,4)	67,4 (60,6; 73,3)
Odsetek (95% CI) w 24. miesiącu	59,6 (52,2; 66,2)	53,1 (45,8; 59,9)
Odsetek odpowiedzi ogółem (%)	36,4	24,1
(95% CI)	(29,8; 43,3)	(18,5; 30,4)
Odsetek odpowiedzi całkowitej (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Odsetek odpowiedzi częściowej (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Odsetek stabilnej choroby (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Współczynnik ryzyka według niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

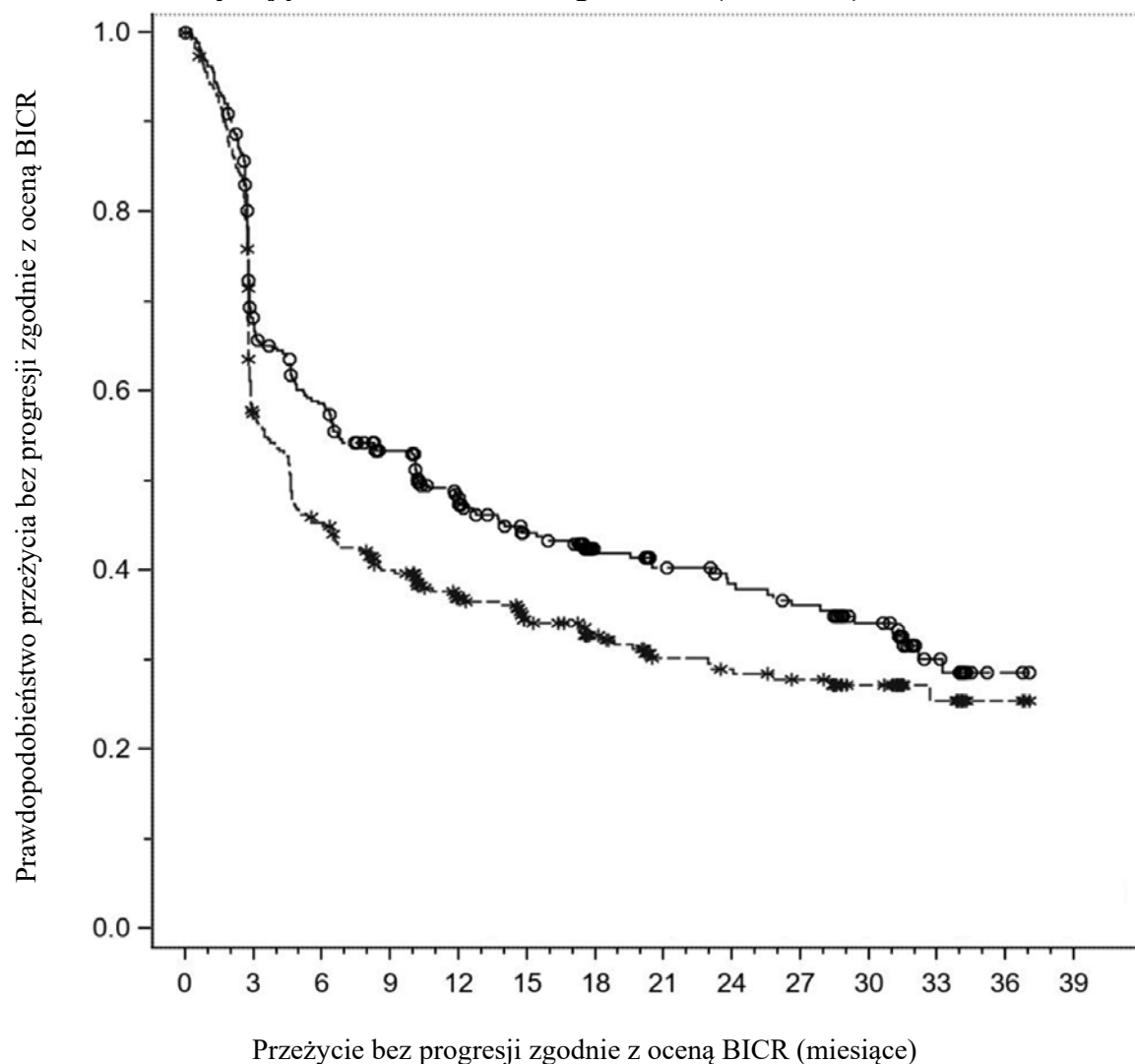
^b Wyniki dotyczące OS nie są jeszcze kompletne.

Zakres mediany okresu obserwacji: 17,78 miesiąca.

NR = nie osiągnięta.

Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% przedstawiono odpowiednio na Rycinach 1. i 2.

Rycina 1.: Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% (CA224047)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab/relatlimab

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

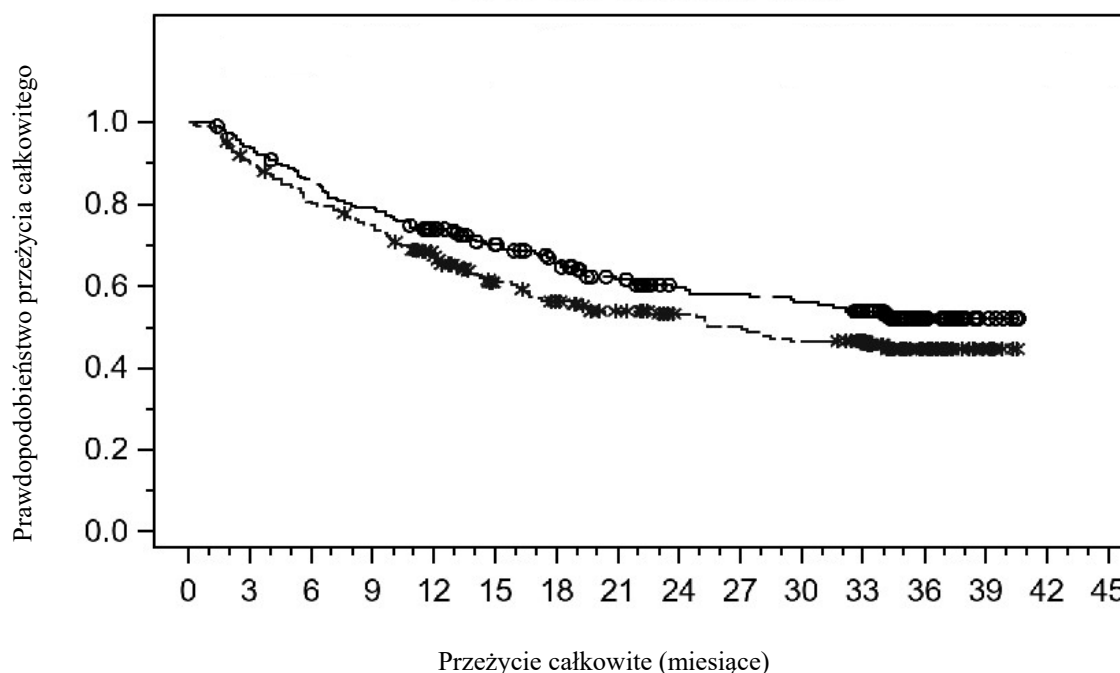
Niwolumab

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

----○---- Niwolumab/relatlimab (zdarzenia: 124/209); mediana (95% CI): 6,67 miesiąca (4,67; 11,99)

---*--- Niwolumab (zdarzenia: 155/212), mediana (95% CI): 2,96 miesiąca (2,79; 4,50)

Rycina 2.: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% (CA224047)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab/relatlimab

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

Niwolumab

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

---○--- Niwolumab/relatlimab (zdarzenia: 89/209), mediana (95% CI): Nd. (27,43; Nd.)

---*--- Niwolumab (zdarzenia: 104/212), mediana (95% CI): 27,04 miesiąca (17,12; Nd.)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) relatlimabu po podaniu niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem scharakteryzowano u pacjentów z różnymi nowotworami, którzy otrzymywali relatlimab w dawkach wynoszących 20 mg do 800 mg co 2 tygodnie i 160 mg do 1440 mg co 4 tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z niwolumabem w dawkach wynoszących 80 mg lub 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie.

Stężenie relatlimabu w stanie stacjonarnym osiągnięto po 16 tygodniach przy stosowaniu schematu co 4 tygodnie, z 1,9-krotną akumulacją układową. Średnie stężenie (C_{avg}) relatlimabu po podaniu pierwszej dawki zwiększało się proporcjonalnie do dawki w przypadku dawek ≥ 160 mg podawanych co 4 tygodnie.

Tabela 4.: Średnia geometryczna (CV%) ekspozycji na niwolumab i relatlimab w stanie stacjonarnym w przypadku podawania 480 mg niwolumabu i 160 mg relatlimabu w postaci produktu złożonego o stałej dawce co 4 tygodnie

	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)
Niwolumab	187 (32,9)	59,7 (58,6)	94,4 (43,3)

Na podstawie analiz populacyjnych PK przewidywano, że czas trwania infuzji produktu złożonego o stałej dawce niwolumabu i relatlimabu wynoszący 30 min i 60 min spowoduje podobną (< 1% różnicy) ekspozycję na niwolumab i relatlimab.

W badaniu CA224047 średnia geometryczna C_{min} niwolumabu w stanie stacjonarnym w grupie niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem była podobna do średniej w grupie niwolumabu, a stosunek średnich geometrycznych wynosił 0,931 (95% CI: 0,855–1,013).

Dystrybucja

Średnia geometryczna wartość (CV%) dla objętości dystrybucji niwolumabu w stanie stacjonarnym wynosi 6,65 l (19,2%), a relatlimabu 6,65 l (19,8%).

Metabolizm

Niwolumab i relatlimab to terapeutyczne mAb IgG4, które powinny być katabolizowane do małych peptydów, aminokwasów i małych węglowodanów w lizosomie lub w procesie endocytozy receptorowej.

Eliminacja

Klirens niwolumabu jest o 21,1% mniejszy [średnia geometryczna (CV%), 7,57 ml/h (40,1%)] w stanie stacjonarnym niż po podaniu pierwszej dawki [9,59 ml/h (40,3%)], a końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosi 26,5 dnia (36,4%).

Klirens relatlimabu jest o 9,7% mniejszy [średnia geometryczna (CV%), 5,48 ml/h (41,3%)] w stanie stacjonarnym niż po podaniu pierwszej dawki [6,06 ml/h (38,9%)]. Po podaniu relatlimabu w dawce 160 mg i niwolumabu w dawce 480 mg, podawanych co 4 tygodnie, średnia geometryczna (CV%) efektywnego okresu półtrwania ($t_{1/2}$) relatlimabu wynosi 26,2 dnia (37%).

Szczególne populacje

Analiza PK populacji wykazała, że następujące czynniki nie miały klinicznie istotnego wpływu na klirens niwolumabu i relatlimabu: wiek (zakres: 17 do 92 lat), płeć [mężczyźni (1056) i kobiety (657)] lub rasa [rasa kaukaska (1655), afroamerykańska (167) i azjatycka (41)]. Masa ciała (zakres: 37 do 170 kg) była istotną zmienną wpływającą na PK niwolumabu i relatlimabu, jednak na podstawie analizy zależności między ekspozycją a odpowiedzią nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu.

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane sugerują, że klirens i objętość dystrybucji niwolumabu u młodzieży z guzami litymi były odpowiednio o 36% i 16% mniejsze niż u dorosłych pacjentów stanowiących odniesienie. Nie wiadomo, czy to samo dotyczy pacjentów z czerniakiem i czy klirens i objętość dystrybucji relatlimabu będą mniejsze u młodzieży niż u dorosłych. W oparciu o populacyjne symulacje farmakokinetyczne oczekuje się jednak, że ekspozycja na niwolumab i relatlimab u młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg będzie związana z podobnym bezpieczeństwem i skutecznością jak u dorosłych o tej samej masie ciała, z zastosowaniem tej samej zalecanej dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na klirens niwolumabu i relatlimabu oceniano za pomocą analizy populacyjnej PK u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie niwolumabu lub relatlimabu między pacjentami z zaburzeniami czynności nerek i pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens niwolumabu i relatlimabu oceniano za pomocą analizy populacyjnej PK u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej [TB] mniejsze lub równe górnej granicy normy [GGN] i aktywność AspAT większa niż GGN lub TB większe od 1 do 1,5 razy GGN i dowolna aktywność AspAT) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (TB większe od 1,5 do 3 razy GGN i dowolna aktywność AspAT) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie niwolumabu lub relatlimabu między pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby i pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Immunogenność

Zaobserwowana niska częstość występowania przeciwciał przeciwko niwolumabowi i przeciwciał przeciwko relatlimabowi nie miała wpływu na PK niwolumabu i relatlimabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem w celu oceny potencjalnej rakotwórczości, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa.

W 1-miesięcznym badaniu u małp, którym podawano niwolumab i relatlimab, obserwowano zapalenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (splot naczyniówkowy, naczynia krwionośne, opony mózgowo, rdzeń kręgowy) oraz układu rozrodczego (najądrza, pęcherzyki nasienne i jądra). Choć nie ustalono marginesów bezpieczeństwa dla tych działań w przypadku stosowania skojarzonego, wystąpiły one przy podawaniu dawek, które zakładają poziomy ekspozycji znacznie wyższe (13-krotnie dla niwolumabu i 97-krotnie dla relatlimabu) niż te uzyskane u pacjentów.

Relatlimab

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu relatlimabu na ciążę i reprodukcję u zwierząt. W badaniu toksyczności wobec zarodka i płodu u myszy z zastosowaniem mysich przeciwciał anty-LAG3 nie zaobserwowano żadnych skutków dla matki ani rozwoju płodu. Nie oceniano wpływu relatlimabu na rozwój prenatalny i pourodzeniowy, jednak w oparciu o mechanizm działania blokada LAG-3 przez relatlimab może mieć podobny negatywny wpływ na ciążę jak niwolumab. Nie przeprowadzono badań relatlimabu dotyczących płodności.

Niwolumab

W modelach mysich ciąży wykazano, że zablokowanie ścieżki PD-1/PD-L1 jest związane z zanikiem tolerancji wobec płodu oraz ze wzrostem ryzyka utraty płodu. Wpływ niwolumabu na rozwój prenatalny i pourodzeniowy oceniano u małp, które otrzymywały niwolumab dwa razy w tygodniu, od czasu rozpoczęcia organogenezy w pierwszym trymestrze ciąży do chwili porodu, po ekspozycji 8 lub 35 razy większej niż obserwowana po zastosowaniu dawki klinicznej 3 mg/kg mc. niwolumabu (na podstawie AUC). Zaobserwowano zależny od dawki wzrost odsetka utraconych płodów oraz zwiększoną śmiertelność noworodków, rozpoczynając od trzeciego trymestru.

Pozostałe potomstwo samic leczonych niwolumabem przeżywało do zaplanowanego terminu porodu, bez objawów klinicznych związanych z leczeniem, zaburzeń normalnego rozwoju, wpływu na masę narządów, a także bez jakichkolwiek makroskopowych i mikroskopowych zmian patologicznych. Wyniki oceny wskaźników wzrostu, jak również parametrów teratogennych, neurobehawioralnych, immunologicznych i dotyczących patologii klinicznej w okresie 6 miesięcy po urodzeniu były porównywalne z grupą kontrolną. Jednak na podstawie ich mechanizmu działania można przewidywać, że narażenie płodu na niwolumab i, podobnie, na relatlimab, może zwiększać ryzyko rozwoju zaburzeń pochodzenia immunologicznego lub zmian normalnej odpowiedzi immunologicznej, a u myszy pozbawionych PD-1 i PD-1/LAG-3 zaobserwowano zaburzenia pochodzenia immunologicznego. Nie badano wpływu niwolumabu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna

Chlorowodorek histydyny monohydrat

Sacharoza

Kwas pentetynowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy)

Polisorbat 80 (E433)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Produktu leczniczego Opdualag nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przy użyciu tej samej linii dożylniej.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po przygotowaniu infuzji

Wykazano następującą chemiczną i fizyczną stabilność produktu od momentu przygotowania (wliczono czas podawania produktu):

Przygotowanie infuzji	Stabilność chemiczna i fizyczna produktu	
	Przechowywanie w temperaturze od 2°C do 8°C bez dostępu światła	Przechowywanie w temperaturze pokojowej ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) i z dostępem światła w pomieszczeniu
Nierozcieńczona lub rozcieńczona roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)	30 dni	24 godziny (z całkowitego 30-dniowego okresu przechowywania)
Rozcieńczona roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%)	7 dni	24 godziny (z całkowitego 7-dniowego okresu przechowywania)

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji, niezależnie od rozcieńczalnika, należy zużyć jak najszybciej. Jeżeli nie zostanie użyty od razu, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialny jest użytkownik. Czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych (patrz punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarte fiolki mogą być przechowywane w kontrolowanej temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 72 godzin.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu infuzji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną fiolkę o pojemności 25 ml (szkło typu I) z korkiem (z powlekanej gumy butylowej) i żółtym aluminiowym zamknięciem z uszczelnieniem typu “flip-off”. Każda fiolka jest wypełniona 21,3 ml roztworu, co obejmuje 1,3 ml nadmiaru.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Opdualag jest dostarczany w postaci fiolki jednodawkowej i nie zawiera żadnych środków konserwujących. Przygotowanie powinno być wykonywane przez przeszkolony personel zgodnie z zasadami dobrej praktyki, zwłaszcza w odniesieniu do aseptyczności.

Opdualag można podawać dożylnie w jeden z następujących sposobów:

- bez rozcieńczania, po przeniesieniu do pojemnika infuzyjnego przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki; lub
- po rozcieńczeniu zgodnie z poniższą instrukcją:
 - stężenie końcowe roztworu do infuzji powinno mieścić się w zakresie od 3 mg/ml niwolumabu i 1 mg/ml relatlimabu do 12 mg/ml niwolumabu i 4 mg/ml relatlimabu.
 - całkowita objętość roztworu do infuzji nie może być większa niż 160 ml. U pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg całkowita objętość roztworu do infuzji nie może być większa niż 4 ml na kilogram masy ciała pacjenta.

Koncentrat produktu leczniczego Opdualag można rozcieńczać przy użyciu jednego z następujących roztworów:

- roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%); lub
- roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Przygotowanie wlewu

- Sprawdzić koncentrat produktu leczniczego Opdualag w celu wykrycia obecności cząstek lub zmiany zabarwienia. Nie wstrząsać fiolką. Opdualag jest przezroczystym do opalizującym, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem. Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny, odbarwiony lub zawiera obce cząstki stałe.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu produktu leczniczego Opdualag za pomocą odpowiedniej jałowej strzykawki i przenieść koncentrat do sterylnego worka do podania dożylnego [z octanu etylowinyli (EVA), polichlorku winylu (PVC) lub poliolefiny].
- W razie potrzeby rozcieńczyć roztwór produktu leczniczego Opdualag wymaganą objętością roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Aby ułatwić przygotowanie, koncentrat można także przenieść bezpośrednio do fabrycznie napełnionego worka zawierającego odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).
- Delikatnie wymieszać roztwór do infuzji przez ręczne obracanie. Nie wstrząsać.

Podawanie

Nie wolno podawać produktu leczniczego Opdualag w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Produkt leczniczy Opdualag należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 30 minut.

Zaleca się używanie zestawu infuzyjnego z wbudowanym lub dodatkowym, jałowym, niepirogennym filtrem o niskim stopniu wiązania białka (o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm).

Do infuzji produktu leczniczego Opdualag można stosować worki z EVA, PVC i poliolefinowe, zestawy infuzyjne z PVC i wbudowane filtry z błonami polieterosulfonowymi (PES), nylonowymi i z polifluorku winylidenu (PVDF) o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm.

Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.

Po podaniu dawki produktu leczniczego Opdualag linię infuzyjną należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Usuwanie

Nie należy przechowywać niewykorzystanej części roztworu do infuzji w celu późniejszego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1679/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznych substancji czynnych

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Opdualag jest dostępny w obrocie, wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej oraz pacjenci/opiekunowie, którzy mogą zlecać i stosować produkt leczniczy Opdualag, mają dostęp lub otrzymają kartę pacjenta.

Karta pacjenta będzie zawierać następujące podstawowe informacje:

- Leczenie produktem Opdualag może zwiększać ryzyko wystąpienia:
 - o zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego
 - o zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego
 - o zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego
 - o endokrynopatii pochodzenia immunologicznego
 - o zapalenia nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego
 - o działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego dotyczących skóry
 - o zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego
 - o innych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego
- Objawy przedmiotowe i podmiotowe zagrożenia bezpieczeństwa i kiedy należy zasięgnąć porady pracownika opieki zdrowotnej
- Dane kontaktowe osoby zlecającej produkt leczniczy Opdualag

Podmiot odpowiedzialny uzgodni format i treść powyższych materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym przed wprowadzeniem produktu leczniczego Opdualag w każdym państwie członkowskim.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
niwolumab/relatlimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każdy ml koncentratu zawiera 12 mg niwolumabu i 4 mg relatlimabu.
Jedna fiolka 20 ml zawiera 240 mg niwolumabu i 80 mg relatlimabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, chlorowodorek histydyny monohydrat, sacharoza, kwas pentetynowy, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.
Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1679/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**FIOLKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat jałowy
niwolumab/relatlimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każdy ml koncentratu zawiera 12 mg niwolumabu i 4 mg relatlimabu.
Jedna fiolka 20 ml zawiera 240 mg niwolumabu i 80 mg relatlimabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, chlorowodorek histydyny monohydrat, sacharoza, kwas pentetynowy, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat jałowy
20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie iv.
Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1679/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji niwolumab/relatlimab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Jest ważne aby pacjent miał zawsze ze sobą kartę pacjenta.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Opdualag i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Opdualag
3. Jak stosować lek Opdualag
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Opdualag
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Opdualag i w jakim celu się go stosuje

Opdualag jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w leczeniu zaawansowanego czerniaka (rodzaj nowotworu skóry, który może rozprzestrzenić się do innych miejsc ciała). Może być stosowany u dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Opdualag zawiera dwie substancje czynne: niwolumab i relatlimab. Obie substancje czynne są przeciwciałami monoklonalnymi, białkami, które zostały opracowane, aby rozpoznawać i przyłączać się do określonej substancji docelowej w organizmie. Niwolumab przyłącza się do białka docelowego zwanego PD 1. Relatlimab przyłącza się do białka docelowego zwanego LAG-3.

PD 1 i LAG-3 mogą wyłączać aktywność limfocytów T (rodzaju białych krwinek będących częścią układu odpornościowego i stanowiących naturalną ochronę organizmu). Przyłączając się do tych dwóch białek, niwolumab i relatlimab blokują ich działanie i uniemożliwiają im wyłączenie limfocytów T. Pomaga to zwiększyć aktywność limfocytów T przeciwko komórkom nowotworowym czerniaka.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Opdualag

Kiedy nie stosować leku Opdualag

- jeśli pacjent ma uczulenie na niwolumab, relatlimab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości, należy porozmawiać z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Opdualag należy omówić to z lekarzem, ponieważ leczenie może powodować:

- Problemy dotyczące płuc, takie jak: trudności w oddychaniu lub kaszel. Mogą to być objawy zapalenia płuc (lub choroby śródmiąższowej płuc).
- Biegunkę (wodniste, luźne lub miękkie stolce) bądź zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego) z objawami, takimi jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu.
- Zapalenie wątroby. Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy zapalenia wątroby mogą obejmować nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zażółcenie oczu lub skóry (żółtaczkę), bóle w nadbrzuszu po prawej stronie lub męczliwość.
- Zapalenie nerek lub problemy z nerkami. Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy mogą obejmować nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek lub zmniejszenie ilości moczu.
- Problemy z gruczołami wytwarzającymi hormony (w tym przysadką, tarczycą i nadnerczami), które mogą wpływać na funkcjonowanie tych gruczołów. Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy zaburzeń funkcjonowania tych gruczołów mogą obejmować uczucie zmęczenia (nadmierną męczliwość), zmiany masy ciała lub bóle głowy i zaburzenia widzenia.
- Cukrzycę, w tym ciężkie, czasami zagrażające życiu zaburzenie wywołane obecnością ciał ketonowych we krwi spowodowane cukrzycą (cukrzycowa kwasica ketonowa). Objawy mogą obejmować większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, potrzebę częstszego oddawania moczu, utratę masy ciała, uczucie zmęczenia lub trudności z koncentracją, słodki lub owocowy zapach z ust, słodki lub metaliczny smak w ustach, albo nietypowy lub słodki zapach moczu, złe samopoczucie lub chorobę, ból brzucha i głęboki lub szybki oddech.
- Zapalenie skóry, które może prowadzić do ciężkich reakcji skórnych (znanych jako toksyczna nekroliza naskórka i zespół Stevensa-Johnsona). Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy ciężkich reakcji skórnych mogą obejmować wysypkę, świąd i złuszczenie skóry (które może mieć przebieg śmiertelny).
- Zapalenie mięśnia sercowego. Obserwowane przez lekarza i przez pacjenta objawy mogą obejmować ból w klatce piersiowej, nieregularne i (lub) szybkie bicie serca, zmęczenie, obrzęk kostek lub skrócony oddech.
- Limfhistiocytozę hemofagocytarną. Jest to rzadka choroba, w której układ odpornościowy wytwarza za dużo, skądinąd prawidłowych, komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami. Objawy choroby mogą obejmować powiększenie wątroby i (lub) śledziony, wysypkę skórą, powiększenie węzłów chłonnych, trudności z oddychaniem, łatwe powstawanie siniaków, zaburzenia czynności nerek i zaburzenia dotyczące serca.
- Odrzucenie przeszczepionego narządu litego.
- Chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepieniu komórek macierzystych (gdy komórki przeszczepione od dawcy atakują własne komórki). Jeśli u pacjenta przeprowadzono jeden z tych przeszczepów, lekarz rozważy, czy pacjent powinien otrzymywać lek Opdualag. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi może mieć ciężki przebieg i prowadzić do zgonu.
- Reakcje na wlew, które mogą obejmować skrócony oddech, swędzenie lub wysypkę, zawroty głowy lub gorączkę.

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów lub jeśli objawy ulegną nasileniu, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków. Lekarz prowadzący może

- zlecić podawanie pacjentowi innych leków, aby zapobiec powikłaniom i zmniejszyć nasilenie występujących objawów,
- pominąć kolejną dawkę leku Opdualag
- lub całkowicie zaprzestać stosowania leku Opdualag.

Należy zwrócić uwagę, że objawy te czasami występują z opóźnieniem i mogą rozwijać się po tygodniach lub miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki. Przed leczeniem lekarz sprawdzi stan zdrowia pacjenta. Podczas leczenia wykonywane będą także badania krwi.

Należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką przed podaniem leku Opdualag, jeśli:

- u pacjenta występuje aktywna choroba autoimmunologiczna (stan, w którym organizm atakuje własne komórki);
- u pacjenta występuje czerniak oka;
- pacjent dowiedział się, że jego nowotwór zajął mózg;
- pacjent przyjmuje leki hamujące czynność układu odpornościowego.

Opdualag działa na układ odpornościowy. Może to powodować stany zapalne w niektórych częściach ciała. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może być większe, jeśli u pacjenta występuje już choroba autoimmunologiczna (stan, w którym organizm atakuje własne komórki). U pacjenta mogą również wystąpić częstsze zaostrzenia choroby autoimmunologicznej, które w większości przypadków mają nasilenie łagodne.

Dzieci i młodzież

Leku Opdualag nie należy stosować u dzieci poniżej 12. roku życia.

Lek Opdualag a inne leki

Przed otrzymaniem leku Opdualag należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki hamujące układ odpornościowy, takie jak kortykosteroidy, ponieważ leki te mogą wpływać na działanie leku Opdualag. Jednak gdy pacjent otrzymuje już lek Opdualag, lekarz może zalecić stosowanie kortykosteroidów w celu zmniejszenia ewentualnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie, ostatnio lub o lekach, które pacjent planuje stosować. Podczas leczenia nie należy przyjmować innych leków bez wcześniejszego poinformowania o tym lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w ciąży nie powinny stosować leku Opdualag, chyba że lekarz wyraźnie to zaleci. Skutki stosowania leku Opdualag u kobiet w ciąży nie są znane, ale istnieje możliwość, że substancje czynne, niwolumab i relatlimab, mogą mieć niekorzystny wpływ na nienarodzone dziecko.

- Kobiety, które mogą zająć w ciążę, muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Opdualag i przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Opdualag.
- W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Opdualag należy poinformować o tym lekarza.

Nie wiadomo, czy lek Opdualag może przenikać do mleka ludzkiego i wpływać na dziecko karmione piersią. Przed rozpoczęciem karmienia piersią należy porozmawiać z lekarzem o korzyściach i ryzyku w trakcie leczenia lekiem Opdualag lub po jego zakończeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Opdualag ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn; należy jednak zachować ostrożność podczas wykonywania tych czynności, dopóki pacjent nie upewni się, że lek Opdualag nie powoduje u niego niekorzystnych działań.

Karta pacjenta

Pacjent znajdzie podstawowe informacje zawarte w tej ulotce dla pacjenta również w karcie pacjenta, którą otrzyma od lekarza prowadzącego. Ważne jest, aby pacjent miał kartę pacjenta zawsze przy sobie i pokazał ją swojemu partnerowi lub opiekunowi.

3. Jak stosować lek Opdualag

Stosowana dawka leku Opdualag

Zalecana dawka w postaci infuzji u dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 480 mg niwolumabu i 160 mg relatlimabu co 4 tygodnie. Dawkę tę ustalono dla młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg.

Przed podaniem, w zależności od dawki, odpowiednia ilość leku Opdualag może być rozcieńczona roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Lek Opdualag można także stosować bez rozcieńczania.

Jak podawać lek Opdualag

Lek Opdualag będzie podawany w szpitalu lub w klinice, pod nadzorem doświadczonego lekarza.

Lek Opdualag będzie podawany w postaci infuzji (wlewu) do żyły co 4 tygodnie. Każda infuzja potrwa około 30 minut.

Lekarz będzie kontynuował leczenie lekiem Opdualag tak długo, dopóki pacjent będzie odnosił korzyści z jego stosowania lub dopóki działania niepożądane nie staną się zbyt ciężkie.

Pominięcie zastosowania leku Opdualag

Bardzo ważne jest, aby zgłaszać się na wszystkie wizyty, w czasie których podawany będzie lek Opdualag. Jeżeli pacjent nie zgłosi się na wizytę, należy zapytać lekarza, kiedy zostanie zaplanowane podanie następnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Opdualag

Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie leku. Nie należy przerywać leczenia lekiem Opdualag bez porozumienia z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz omówi działania niepożądane z pacjentem i wyjaśni ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Należy pamiętać o ważnych objawach stanu zapalnego (opisanego w punkcie 2 w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Lek Opdualag działa na układ odpornościowy i może powodować stany zapalne w różnych częściach ciała. Stan zapalny może spowodować poważne uszkodzenia ciała, a niektóre stany zapalne mogą stanowić zagrożenie dla życia i wymagać leczenia lub odstawienia leku Opdualag.

Dla leku Opdualag zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenie dróg moczowych (części ciała, które zbierają i wydalają mocz)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (które przenoszą tlen) i krwinek białych (limfocytów, neutrofili, leukocytów, które są ważne w zwalczaniu zakażeń)
- niedoczynność tarczycy (która może powodować zmęczenie lub przyrost masy ciała)
- zmniejszenie łaknienia
- ból głowy
- trudności w oddychaniu, kaszel
- biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
- wysypka skórna (czasami z pęcherzami), przebarwienia skóry (bielactwo), swędzenie

- ból mięśni, kości i stawów
- uczucie zmęczenia lub osłabienia, gorączka.

Zmiany w wynikach badań przeprowadzonych przez lekarza mogą ujawnić:

- nieprawidłową czynność wątroby (zwiększone stężenie enzymów wątrobowych: fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej we krwi)
- nieprawidłową czynność nerek (zwiększoną ilość kreatyniny we krwi)
- zmniejszenie stężenia sodu i magnezu oraz zmniejszenie lub zwiększenie stężenia wapnia i potasu.

Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- zakażenia górnych dróg oddechowych (nosa i górnych dróg oddechowych)
- zmniejszenie liczby płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi), zwiększenie liczby niektórych białych krwinek
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza (gruczoły znajdujące się nad nerkami), zapalenie przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
- cukrzyca, niskie stężenie cukru we krwi, utrata masy ciała, wysokie stężenie produktu rozpadu – kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie stężenia białka albuminy we krwi, odwodnienie
- stan splątania
- zapalenie nerwów (powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie rąk i nóg), zawroty głowy, zmiany odczuwania smaku
- zapalenie oka (które powoduje ból i zaczerwienienie, problemy z widzeniem lub niewyraźne widzenie), problemy z widzeniem, suchość oczu, nadmierne wydzielanie łez
- zapalenie mięśnia sercowego
- zapalenie żył, które może powodować zaczerwienienie, tkliwość i obrzęk
- zapalenie płuc z objawami, takimi jak: kasłanie i trudności w oddychaniu, niedrożność nosa (zatkany nos)
- zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego), zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, trudności w połykaniu, wrzody w jamie ustnej i zmiany opryszczkowe, suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby
- nietypowa utrata lub przerzedzenie włosów (łysienie), izolowany obszar wzrostu skóry, który staje się czerwony i swędzący (rogowacenie lichenoidalne), wrażliwość na światło, suchość skóry
- ból stawów (zapalenie stawów), skurcze mięśni, osłabienie mięśni
- niewydolność nerek (zmiany w ilości lub zabarwieniu moczu, krew w moczu, obrzęk kostek, utrata apetytu), wysokie stężenie białka w moczu
- obrzęk (opuchlizna), objawy grypopodobne, dreszcze
- reakcje związane z podaniem leku.

Zmiany w wynikach badań przeprowadzonych przez lekarza mogą ujawnić:

- nieprawidłową czynność wątroby (zwiększone stężenie we krwi produktu jej rozkładu - bilirubiny, zwiększone stężenie we krwi enzymu wątrobowego gamma-glutamylotransferazy)
- zwiększenie stężenia sodu i magnezu
- zwiększone stężenie troponiny (białka uwalnianego do krwi w przypadku uszkodzenia serca)
- zwiększone stężenie enzymu rozkładającego glukozę (cukier) (dehydrogenazy mleczanowej), enzymu rozkładającego tłuszcze (lipazy), enzymu rozkładającego skrobię (amylazy).

Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- zapalenie i zakażenie mieszków włosowych
- zaburzenie, w którym czerwone krwinki są niszczone szybciej, niż mogą być wytworzone (niedokrwistość hemolityczna)
- niedoczynność przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu, niedoczynność gruczołów produkujących hormony płciowe
- zapalenie mózgu, które może objawiać się splątaniem, gorączką, problemami z pamięcią lub drgawkami (zapalenie mózgu), przejściowe zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i paraliż kończyn (zespół Guillaina-Barrégo), zapalenie nerwu wzrokowego, które może spowodować całkowitą lub częściową utratę wzroku
- stan, w którym mięśnie stają się słabe i łatwo się męczą (miastenia)

- choroba zapalna wpływająca na oczy, skórę, błony bębenkowe uszu, mózg i rdzeń kręgowy (choroba zwana zespołem Vogta-Koyanagiego-Harady), przekrwienie oka
- płyn wokół serca
- astma
- zapalenie przełyku (przejścia między gardłem a żołądkiem)
- zapalenie dróg żółciowych
- wysypki skórne i pęcherze na nogach, ramionach i brzuchu (pemfigoid), choroba skóry z powstawaniem pogrubionych, czerwonych plam na skórze, często ze srebrzystym złuszczeniem (łuszczyca), pokrzywka (swędząca wysypka z obecnością bąbli)
- zapalenie mięśni powodujące osłabienie, obrzęk i ból, choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły, które wydzielają płyny, takie jak łzy i ślina (zespół Sjogrena), zapalenie mięśni powodujące ból lub sztywność, zapalenie stawów (bolesna choroba stawów), choroba, w której układ odpornościowy atakuje własne tkanki, powodując rozległe zapalenie i uszkodzenie tkanek w dotkniętych narządach, takich jak: stawy, skóra, mózg, płuca, nerki i naczynia krwionośne (toczeń rumieniowaty układowy)
- zapalenie nerek
- brak plemników w nasieniu
- płyn wokół płuc.

Zmiany w wynikach badań przeprowadzonych przez lekarza mogą ujawnić:

- zwiększenie stężenia białka c-reaktywnego
- zwiększoną szybkość sedymentacji czerwonych krwinek.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)
- zapalenie tkanek wyściełających płuca (opłucnej), serce (osierdzia) i jamę brzuszną (otrzewnej).

Inne działania niepożądane, które występowały z częstością nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- celiakia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Opdualag

Lek Opdualag zostanie podany pacjentowi w szpitalu lub klinice, a fachowy personel medyczny będzie odpowiedzialny za jego przechowywanie.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu kartonowym w celu ochrony przed światłem. Nieotwarta fiolka może być przechowywana w kontrolowanej temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 72 godzin.

Nie przechowywać niewykorzystanej pozostałości roztworu do infuzji w celu ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Opdualag

- Substancjami czynnymi leku są niwolumab i relatlimab.
Każdy ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawiera 12 mg niwolumabu i 4 mg relatlimabu.
Jedna fiolka koncentratu 20 ml zawiera 240 mg niwolumabu i 80 mg relatlimabu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, chlorowodorek histydyny monohydrat, sacharoza, kwas pentetynowy, polisorbat 80 (E433) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Opdualag i co zawiera opakowanie

Opdualag koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtego płynem, zasadniczo pozbawionym cząstek stałych. Jest on dostępny w opakowaniach kartonowych zawierających jedną szklaną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Lek Opdualag jest dostarczany w postaci fiołki jednodawkowej i nie zawiera żadnych środków konserwujących. Przygotowanie powinno być wykonywane przez przeszkolony personel, zgodnie z zasadami dobrej praktyki, zwłaszcza w odniesieniu do aseptyczności.

Opdualag można podawać dożylnie w jeden z następujących sposobów:

- bez rozcieńczania, po przeniesieniu do pojemnika infuzyjnego przy użyciu odpowiedniej jałowej strzykawki; lub
- po rozcieńczeniu zgodnie z poniższą instrukcją:
 - stężenie końcowe roztworu do infuzji powinno mieścić się w zakresie od 3 mg/ml niwolumabu i 1 mg/ml relatlimabu do 12 mg/ml niwolumabu i 4 mg/ml relatlimabu.
 - całkowita objętość roztworu do infuzji nie może być większa niż 160 ml. Dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg całkowita objętość roztworu do infuzji nie może być większa niż 4 ml na kilogram masy ciała pacjenta.

Koncentrat leku Opdualag można rozcieńczać przy użyciu jednego z następujących roztworów:

- roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%); lub
- roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Przygotowanie wlewu

- Sprawdzić koncentrat leku Opdualag w celu wykrycia obecności cząstek lub zmiany zabarwienia. Nie wstrząsać fiołką. Opdualag jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem. Wyrzucić fiołkę, jeśli roztwór jest mętny, odbarwiony lub zawiera obce cząstki stałe.
- Pobrać wymaganą objętość koncentratu leku Opdualag za pomocą odpowiedniej jałowej strzykawki i przenieść koncentrat do jałowego worka do podania dożylnego [z octanu etylowinyłu (EVA), polichlorku winylu (PVC) lub poliolefiny]. Każda fiołka jest wypełniona 21,3 ml roztworu, co obejmuje 1,3 ml nadmiaru.
- W razie potrzeby rozcieńczyć roztwór leku Opdualag wymaganą objętością roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Aby ułatwić przygotowanie, koncentrat można także przenieść bezpośrednio do fabrycznie napełnionego worka zawierającego odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).
- Delikatnie wymieszać roztwór do infuzji przez ręczne obracanie. Nie wstrząsać.

Podawanie

Nie wolno podawać leku Opdualag w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Lek Opdualag należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 30 minut.

Zaleca się używanie zestawu infuzyjnego z wbudowanym lub dodatkowym jałowym, niepirogennym filtrem o niskim stopniu wiązania białka (o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm).

Do infuzji leku Opdualag można stosować worki z EVA, PVC i poliolefinowe, zestawy infuzyjne z PVC i wbudowane filtry z błonami polieterosulfonowymi (PES), nylonowymi i z polifluorku winylidenu (PVDF) o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm.

Nie należy jednocześnie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.

Po podaniu dawki leku Opdualag linię infuzyjną należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

Warunki przechowywania i termin ważności

Nieotwarta fiolka

Opdualag należy **przechowywać w lodówce** (od 2°C do 8°C). Fiolki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Leku Opdualag nie należy zamrażać. Nieotwarta fiolka może być przechowywana w kontrolowanej temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 72 godzin.

Nie stosować leku Opdualag po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Po przygotowaniu infuzji

Wykazano następującą chemiczną i fizyczną stabilność produktu od momentu przygotowania (wliczono czas podawania produktu):

Przygotowanie infuzji	Stabilność chemiczna i fizyczna produktu	
	Przechowywanie w temperaturze od 2°C do 8°C bez dostępu światła	Przechowywanie w temperaturze pokojowej ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) i z dostępem światła w pomieszczeniu
Nierozcieńczona lub rozcieńczona roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)	30 dni	24 godziny (z całkowitego 30-dniowego okresu przechowywania)
Rozcieńczona roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%)	7 dni	24 godziny (z całkowitego 7-dniowego okresu przechowywania)

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji, niezależnie od rozcieńczalnika, należy zużyć jak najszybciej. Jeżeli nie zostanie użyty od razu, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialny jest użytkownik. Czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zweryfikowanych warunkach aseptycznych.

Usuwanie

Nie należy przechowywać niewykorzystanej części roztworu do infuzji w celu późniejszego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących niwolumabu / relatlimabu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego u pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną pochodzące z piśmiennictwa oraz uwzględniając możliwy mechanizm działania, komitet PRAC uważa związek przyczynowy między niwolumabem / relatlimabem a występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego u pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną za co najmniej uzasadnioną możliwość. PRAC uznał, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierający niwolumab / relatlimab.

Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące miastennii pochodzące z badań klinicznych, zgłoszeń spontanicznych, piśmiennictwa oraz uwzględniając możliwy mechanizm działania, komitet PRAC uważa związek przyczynowy między niwolumabem / relatlimabem a miastenią za co najmniej uzasadnioną możliwość. PRAC uznał, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierający niwolumab / relatlimab.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących niwolumabu / relatlimabu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancje czynne niwolumab / relatlimab pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.