

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Opdualag 240 mg/80 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 12 mg nivolumabi ja 4 mg relatlimabi.
Üks 20 ml vial sisaldab 240 mg nivolumabi ja 80 mg relatlimabi.

Nivolumab ja relatlimab on inimese immuunglobuliin G4 (IgG4) monoklonaalsed antikehad, mis on toodetud hiina hamstri munasarja rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas vedelik, mis on põhimõtteliselt osakestevaba. Lahuse pH on ligikaudu 5,8 ja osmolaalsus ligikaudu 310 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Opdualag on näidustatud kauglearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomi esmavaliku raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest, kellel kasvajarakkude PD-L1 ekspressioon on < 1%.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja juhtima vähiravi kogemusega arst.

Opdualag'iga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendikaart ning neid tuleb informeerida Opdualag'i võimalikest riskidest (vt ka pakendi infolehte).

PD-L1 analüüs

Patsiendid valitakse Opdualag'iga ravi saama lähtuvalt kasvaja PD-L1 ekspressioonist, mis on kinnitatud valideeritud analüüsiga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Annustamine

Soovitav annus täiskasvanutele ja noorukitele alates 12. eluaastast on 480 mg nivolumabi ja 160 mg relatlimabi iga 4 nädala järel manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. See annus on ette nähtud noorukitele kehakaaluga vähemalt 30 kg (vt lõik 5.2).

Ravi Opdualag'iga tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu või kuni patsient ei talu enam ravi. Annust ei soovitata suurendada ega vähendada. Sõltuvalt individuaalsest ohutusest ja talutavusest võib olla vajalik ravimi manustamise edasilükkamine või katkestamine. Ravi jäädava lõpetamise või

ajutise katkestamise suunised on toodud tabelis 1. Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete käsitlemise juhised on esitatud lõigus 4.4.

Tabel 1. Soovitused Opdualag'iga ravi muutmiseks

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime	Raskusaste	Ravi muutmine
Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit	2. raskusastme pneumoniit	Katkestage annus(t)e manustamine, kuni sümptomid on lahenenud, radioloogilised kõrvalkaldded on taandunud ja ravi kortikosteroididega on lõppenud.
	3. või 4. raskusastme pneumoniit	Lõpetage ravi jäädavalt.
Immuunsüsteemiga seotud koliit	2. või 3. raskusastme kõhulahtisus või koliit	Katkestage annus(t)e manustamine, kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega, kui see oli vajalik, on lõppenud.
	4. raskusastme kõhulahtisus või koliit	Lõpetage ravi jäädavalt.
Immuunsüsteemiga seotud hepatiit	Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) võialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine rohkem kui 3 ja kuni 5 korda üle normi ülempiiri või üldbilirubiini sisalduse suurenemine rohkem kui 1,5 ja kuni 3 korda üle normi ülempiiri.	Katkestage annus(t)e manustamine, kuni laboratoorsed näitajad on taastunud ravieelse väärtuseni ja ravi kortikosteroididega, kui see oli vajalik, on lõppenud.
	ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemine rohkem kui 5 korda üle normi ülempiiri sõltumata ravieelsest väärtusest või üldbilirubiini sisalduse suurenemine rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri või ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri koos samaaegse üldbilirubiini sisalduse suurenemisega rohkem kui 2 korda üle normi ülempiiri.	Lõpetage ravi jäädavalt.
Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häire	Kreatiniinisalduse suurenemise 2. või 3. raskusaste	Katkestage annus(t)e manustamine, kuni kreatiniinisaldus on taastunud ravieelse väärtuseni ja ravi kortikosteroididega on lõppenud.
	Kreatiniinisalduse suurenemise 4. raskusaste	Lõpetage ravi jäädavalt.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoime	Raskusaste	Ravi muutmine
Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiad	Sümptomaatiline 2. või 3. raskusastme hüpötüreoos, hüpertüreoos, hüpofüsiit 2. raskusastme neerupealiste puudulikkus 3. raskusastme diabeet	Katkestage annus(t)e manustamine, kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega (kui see oli ägeda põletiku sümptomite tõttu vajalik) on lõppenud. Hormoonasendusravi ^a korral tuleb ravi jätkata seni, kuni ei teki sümptomeid.
	4. raskusastme hüpötüreoos 4. raskusastme hüpertüreoos 4. raskusastme hüpofüsiit 3. või 4. raskusastme neerupealiste puudulikkus 4. raskusastme diabeet	Lõpetage ravi jäädavalt.
Immuunsüsteemiga seotud naha kahjustused	3. raskusastme lööve	Katkestage annus(t)e manustamine kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega on lõppenud.
	Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) või toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) kahtlus	Katkestage annus(t)e manustamine.
	4. raskusastme lööve Kinnitatud SJS/TEN	Lõpetage ravi jäädavalt (vt lõik 4.4).
Immuunsüsteemiga seotud müokardiit	2. raskusastme müokardiit	Katkestage annus(t)e manustamine, kuni sümptomid on lahenenud ja ravi kortikosteroididega on lõppenud. ^b
	3. või 4. raskusastme müokardiit	Lõpetage ravi jäädavalt.
Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed	3. raskusaste (esmakordne ilmnemine)	Katkestage annus(t)e manustamine.
	4. raskusaste või korduv 3. raskusaste; ravi muutmisele vaatamata püsiv 2. või 3. raskusaste; kortikosteroidi (prednisooni või selle ekvivalendi) annust ei ole võimalik vähendada 10 mg-ni ööpäevas.	Lõpetage ravi jäädavalt.

Märkus: Toksiliste toimete raskusastmed on kooskõlas Riikliku Vähiinstituudi kõrvalnähtude üldiste terminoloogiliste kriteeriumide 5. versiooniga (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0*, NCI -CTCAE v5).

^a Soovitused hormoonasendusraviks on toodud lõigus 4.4.

^b Opdualag'iga ravi taasalustamise ohutus patsientidel, kellel on varem esinenud immuunsüsteemiga seotud müokardiit, ei ole teada.

Eirirühmad

Lapsed

Opdualag'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 eluaasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Eakad

Eakatel (≥ 65-aastastel) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Andmed raske neerukahjustusega patsientide kohta on liialt piiratud tegemaks järeldusi antud populatsiooni kohta.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta on liialt piiratud tegemaks järeltõlge antud populatsiooni kohta.

Manustamisviis

Opdualag on mõeldud ainult intravenoosseks kasutuseks. Seda tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul.

Opdualag'i ei tohi manustada intravenoosse boolussüstena.

Opdualag'i võib kasutada ilma lahjendamata või lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega (vt lõik 6.6).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

PD-L1 staatuse hindamine

Kasvaja PD-L1 staatust hinnates on oluline kasutada korrektselt valideeritud ja töökindlat meetodit.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Ravimisel nivolumabi ja relatlimabi kombinatsiooniga võivad ilmneda immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mis vajavad sobivat ravi, sh kortikosteroidide manustamist või ravi muutmist (vt lõik 4.2).

Samaaegselt võivad esineda rohkem kui ühte organsüsteemi haaravad immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed.

Patsiente tuleb pidevalt (vähemalt 5 kuud pärast viimase annuse manustamist) jälgida, sest kõrvaltoimed võivad ilmneda mis tahes hetkel Opdualag'iga ravi ajal või pärast selle katkestamist.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb läbi viia asjakohane hindamine, et etioloogia kinnitada või teised põhjused välistada. Vastavalt kõrvaltoime raskusele tuleb Opdualag'i kasutamine katkestada ja manustada kortikosteroide. Kui kõrvaltoimete raviks kasutatakse immunosuppressiooni kortikosteroididega, tuleb paranemise korral annust astmeliselt vähendada vähemalt 1 kuu jooksul. Kiire annuse vähendamine võib põhjustada kõrvaltoime süvenemist või kordumist. Kui vaatamata kortikosteroidide kasutamisele seisund halveneb või ei parane, siis tuleb lisada immunosupressiivne ravi, mis ei sisalda kortikosteroide.

Opdualag'i manustamist ei tohi uuesti alustada ajal, mil patsient saab immunosupressiivses annuses kortikosteroide või muud immunosupressiivset ravi. Immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel võib oportunistlike infektsioonide ennetamiseks kasutada profülaktikat antibiootikumidega.

Opdualag'i kasutamine tuleb jäädavalt lõpetada ükskõik millise immuunsüsteemiga seotud raske kõrvaltoime taastekkimisel või ükskõik millise eluohtliku kõrvaltoime tekkimisel.

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket pneumoniiti või interstitsiaalset kopsuhaigust, sealhulgas üks surmaga lõppenud juht (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite, nagu radioloogiliste muutuste (nt fokaalsed mattklaasvarjustused, ebaühtlased infiltraadid), düspnoe ja hüpoksia suhtes. Infektsioossed ja haigusega seotud etioloogilised tegurid tuleb välistada.

3. või 4. raskusastme pneumoniidi korral tuleb ravi Opdualag'iga lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annuses 2 kuni 4 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

2. raskusastme (sümptomaatilise) pneumoniidi korral tuleb ravi Opdualag'iga ajutiselt katkestada ning alustada kortikosteroidide manustamist annuses 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib pärast kortikosteroidiannuse astmelist vähendamist ravi Opdualag'iga jätkata. Kui seisund vaatamata kortikosteroidide kasutamisele halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 2 kuni 4 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja Opdualag'i manustamine jäädavalt lõpetada.

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket kõhulahtisust või koliiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida kõhulahtisuse ja teiste koliidi sümptomite, näiteks kõhuvalu ja väljaheites lima ja/või vere esinemise suhtes. Kortikosteroidravile mittealluva immuunsüsteemiga seotud koliidiga patsientidel on teatatud tsütomegaloviiruse infektsioonist/reaktiveerumisest. Infektsioossed ja teised kõhulahtisusega seotud etioloogiad tuleb välistada ning seetõttu tuleb teha vastavad laboratoorsed analüüsid ja lisauuringud. Kui kortikosteroidravile mittealluva immuunsüsteemiga seotud koliidi diagnoos on kinnitatud, tuleb kaaluda kortikosteroidravile alternatiivse immunosupressiivse ravi lisamist või kortikosteroidravi asendamist.

4. raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb ravi Opdualag'iga jäädavalt lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annuses 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

3. raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb ravi Opdualag'iga ajutiselt katkestada ja alustada kortikosteroidide manustamist annuses 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib pärast kortikosteroidiannuse astmelist vähendamist ravi Opdualag'iga jätkata. Kui seisund vaatamata kortikosteroidide kasutamisele halveneb või ei parane, tuleb ravi Opdualag'iga jäädavalt lõpetada.

2. raskusastme kõhulahtisuse või koliidi korral tuleb ravi Opdualag'iga ajutiselt katkestada. Püsivat kõhulahtisust või koliiti tuleb ravida kortikosteroididega annuses 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib pärast kortikosteroidiannuse astmelist vähendamist ravi Opdualag'iga jätkata, kui see on vajalik. Kui seisund vaatamata kortikosteroidide kasutamisele halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalentini ööpäevas ja lõpetada Opdualag'i manustamine jäädavalt.

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket hepatiiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida hepatiidi nähtude ja sümptomite, nagu näiteks transaminaaside aktiivsuse ja üldbilirubiinisalduse tõusu suhtes. Infektsioossed ja haigusega seotud etioloogilised tegurid tuleb välistada.

ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemisel rohkem kui 5 korda üle normi ülempiiri sõltumata selle ravieelsest väärtusest, üldbilirubiini sisalduse suurenemisel rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri või ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemisel rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri koos samaaegse üldbilirubiini sisalduse suurenemisega rohkem kui 2 korda üle normi ülempiiri tuleb Opdualag'i kasutamine jäädavalt lõpetada ja alustada kortikosteroidide manustamist annuses 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemisel rohkem kui 3 ja kuni 5 korda üle normi ülempiiri või üldbilirubiini sisalduse suurenemisel rohkem kui 1,5 ja kuni 3 korda üle normi ülempiiri tuleb Opdualag'i kasutamine ajutiselt peatada. Nimetatud laboratoorsete näitajate püsiva suurenemise korral tuleb rakendada ravi kortikosteroididega annuses 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib pärast kortikosteroidiannuse astmelist vähendamist ravi Opdualag'iga jätkata, kui see on vajalik. Kui seisund vaatamata kortikosteroidide kasutamisele halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalendini ööpäevas ja lõpetada Opdualag'i manustamine jäädavalt.

Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket nefriiti ja neerufunktsiooni häireid (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida nefriidi või neerufunktsiooni häirete tunnuste ja sümptomite suhtes. Enamikul patsientidest ilmneb seerumi kreatiniinisalduse asümptomaatiline tõus. Haigusega seotud etioloogiad tuleb välistada.

Kreatiniinisalduse 4. raskusastme suurenemise korral tuleb ravi Opdualag'iga jäädavalt lõpetada ja alustada kortikosteroidide manustamist annuses 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Kreatiniinisalduse 2. või 3. raskusastme suurenemise korral tuleb ravi Opdualag'iga ajutiselt katkestada ja alustada kortikosteroidide manustamist annuses 0,5 kuni 1 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib pärast kortikosteroidiannuse astmelist vähendamist ravi Opdualag'iga jätkata. Kui seisund vaatamata kortikosteroidide kasutamisele halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalendini ööpäevas ja lõpetada Opdualag'i manustamine jäädavalt.

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiaid

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud raskeid endokrinopaatiaid, sealhulgas hüpötüreos, hüpertüreos, neerupealiste puudulikkus (sh sekundaarne adrenokortikaalne puudulikkus), hüpofüsiit (sh hüpopituitarism) ja suhkurtõbi. Nivolumabi monoterapia ajal on esinenud diabeetilise ketoatsidoosi juhte ning need võivad tekkida ka nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi korral (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida endokrinopaatia kliiniliste nähtude ja sümptomite ning hüperglükeemia ja kilpnäärmefunktsiooni muutuste suhtes (ravi alguses, perioodiliselt ravi käigus ja kliinilisest hinnangust lähtuva näidustuse kohaselt). Patsientidel võib esineda väsimus, peavalu, vaimse seisundi muutused, kõhuvalu, ebatavaline sooletalitlus ja hüpotensioon või mittespetsiifilised sümptomid, mis võivad sarnaneda teiste põhjustega, nagu aju metastaasid või põhihaigus. Kui muu etioloogia ei ole kinnitust leidnud, tuleb neid käsitleda kui immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia tunnuseid ja sümptome.

Kilpnäärmefunktsiooni häired

Sümptomaatilise hüpötüreosise korral tuleb ravi Opdualag'iga katkestada ja alustada vajaduse korral kilpnäärmehormoonide asendusravi. Sümptomaatilise hüpertüreosise korral tuleb ravi Opdualag'iga katkestada ja alustada vajaduse korral kilpnäärme talitlust pärssivat ravi. Ägeda kilpnäärme infektsiooni kahtluse korral tuleks mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib pärast kortikosteroidiannuse astmelist vähendamist ravi Opdualag'iga jätkata, kui see on vajalik. Kilpnäärme funktsiooni jälgimist tuleb jätkata tagamaks sobiva hormoonasendusravi rakendamist. Eluohtliku (4. raskusaste) hüpertüreosise või hüpötüreosise korral tuleb ravi Opdualag'iga jäädavalt lõpetada.

Neerupealiste puudulikkus

Raske (3. raskusaste) või eluohtliku (4. raskusaste) neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi Opdualag'iga jäädavalt lõpetada. Sümptomaatilise 2. raskusastme neerupealiste puudulikkuse korral tuleb ravi Opdualag'iga katkestada ja vajaduse korral alustada füsioloogilise kortikosteroidi

asendusravi. Neerupealiste funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, et tagada sobiva kortikosteroidasendusravi rakendamine.

Hüpfüsiit

Eluohtliku (4. raskusaste) hüpfüsiidi korral tuleb ravi Opdualag'iga jäädavalt lõpetada. Süмптоomaatilise 2. või 3. raskusastme hüpfüsiidi korral tuleb ravi Opdualag'iga katkestada ja vajaduse korral alustada hormoonasendusravi. Ägeda hüpfüüsi põletiku kahtluse korral tuleks mõelda ka kortikosteroidide kasutamisele annusena 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib pärast kortikosteroidiannuse astmelist vähendamist ravi Opdualag'iga jätkata, kui see on vajalik. Hüpfüüsi funktsiooni ja hormoonisisalduse jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva hormoonasendusravi rakendamist.

Melliitdiabeet

Süмптоomaatilise diabeedi korral tuleb ravi Opdualag'iga katkestada ja alustada vajaduse korral insuliinasendusravi. Veresuhkru jälgimist tuleb jätkata, tagamaks sobiva insuliinasendusravi rakendamist. Eluohtliku diabeedi korral tuleb ravi Opdualag'iga jäädavalt lõpetada.

Immuunsüsteemiga seotud nahakahjustused

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket löövet (vt lõik 4.8). 3. astme lööbe korral tuleb ravi Opdualag'iga katkestada ja 4. astme lööbe korral lõpetada. Raske lööbe korral tuleb manustada kortikosteroidide annuses 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas.

Nivolumabi monoterapia ajal on harva esinenud SJS-i ja TEN-i juhte, millest mõned on lõppenud surmaga, ning need võivad tekkida ka nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi korral. Kui kahtlustatakse SJS-i või TEN-i sümptomeid või tunnuseid, tuleb ravi Opdualag'iga katkestada ning suunata patsient seisundi hindamiseks ja raviks sellele spetsialiseerunud üksusesse. Ravi Opdualag'iga on soovitatav lõpetada, kui patsiendil on seoses raviga tekkinud kinnitatud SJS või TEN (vt lõik 4.2).

Kaaludes Opdualag'i kasutamist patsientidel, kellel on varasema ravi korral teiste immunostimuleerivate vähiravimitega esinenud tõsiseid või eluohtlikke nahareaktsioone, tuleb olla ettevaatlik.

Immuunsüsteemiga seotud müokardiit

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi ajal on täheldatud rasket immuunsüsteemiga seotud müokardiiti. Müokardiididiagnoosi saab panna ainult arvestatava kahtluse korral. Südame- või kardiopulmonaalsete sümptomitega patsiente tuleb hinnata võimaliku müokardiidi suhtes. Müokardiidi kahtluse korral tuleb viivitamatult alustada ravi suurte kortikosteroidiannustega (1 kuni 2 mg/kg prednisolooni või 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ööpäevas) ja viia kehtiva ravijuhendi järgi läbi kardioloogi konsultatsioon koos põhjaliku diagnostilise läbivaatusega. Kui müokardiidi diagnoos on kinnitatud, tuleb ravi Opdualag'iga kas ajutiselt peatada või jäädavalt lõpetada, nagu allpool kirjeldatud.

3. või 4. raskusastme müokardiidi korral tuleb ravi Opdualag'iga lõpetada ning alustada kortikosteroidide manustamist annuses 2 kuni 4 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas (vt lõik 4.2).

2. raskusastme müokardiidi korral tuleb ravi Opdualag'iga ajutiselt katkestada ning alustada kortikosteroidide manustamist annuses 1 kuni 2 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas. Paranemise korral võib pärast kortikosteroidiannuse astmelist vähendamist kaaluda ravi jätkamist Opdualag'iga. Kui seisund vaatamata kortikosteroidide kasutamisele halveneb või ei parane, tuleb kortikosteroidi annust suurendada 2 kuni 4 mg/kg metüülprednisolooni ekvivalenti ööpäevas ja Opdualag'i manustamine jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Teised immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi saavatel patsientidel on harvadel juhtudel teatatud järgmistest kliiniliselt olulistest immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetest: uveiit, pankreatiit,

Guillain-Barré sündroom, müosiit/rabdomüolüüs, entsefaliit, hemolüütiline aneemia, Vogti-Koyanagi-Harada sündroom.

Lisaks on nivolumabi kasutamisel monoterapijana ja kombinatsioonis teiste müügiloaga ravimitega harvadel juhtudel teatatud veel järgmistest kliiniliselt olulistest immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimetest: demüelinisatsioon, autoimmuunne neuropaatia (sealhulgas näonärvi ja eemaldajanärvi parees), *myasthenia gravis*, müasteeniline sündroom, aseptiline meningiit, gastriit, sarkoidoos, duodeniit, hüpoparatiireoos ja mittenakkuslik tsüstiit.

Immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb läbi viia asjakohane hindamine, et etioloogia kinnitada või teised põhjused välistada. Vastavalt kõrvaltoime raskusele tuleb Opdualag'i kasutamine katkestada ja manustada kortikosteroide. Paranemise korral võib pärast kortikosteroidiannuse astmelist vähendamist ravi Opdualag'iga jätkata. Opdualag'i kasutamine tuleb jäädavalt lõpetada ükskõik millise immuunsüsteemiga seotud raske kõrvaltoime taastekkimisel või ükskõik millise eluohtliku kõrvaltoime tekkimisel.

Teised olulised hoiatused ja ettevaatusabinõud, sealhulgas ravimirühma toimed

PD-1 inhibiitoreid kasutanud patsientidel on turustamisjärgselt teatatud soliidorganite siirikute äratõukereaktsioonidest. Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi võib suurendada siiratud soliidorganiga patsientidel äratõukereaktsiooni riski. Nende patsientide puhul tuleb nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi kasu võrrelda elundi äratõukereaktsiooni riskiga.

Nivolumabi kasutamisel monoterapijana, kombinatsioonis relatlimabiga ja kombinatsioonis teiste ravimitega on täheldatud hemofagotsüütilist lümfohistiotsütoosi, sealhulgas on teatatud ühest surmaga lõppenud juhust nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi korral. Nivolumabi manustamisel koos relatlimabiga tuleb olla ettevaatlik. Kui hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos leiab kinnitust, tuleb nivolumabi kasutamine kombinatsioonis relatlimabiga lõpetada ja alustada hemofagotsüütilise lümfohistiotsütoosi ravi.

Nivolumabi kasutamisel enne ja pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) on teatatud kiirelt tekkinud raskest siirik-peremehe-vastu haigusest (*graft-versus-host disease*, GVHD), mis on mõnel juhul lõppenud surmaga. Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi võib suurendada raske GVHD tekke ja surma riski patsientidel, kellele on eelnevalt tehtud allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine, peamiselt on see risk neil, kellel GVHD on ka varem esinenud. Nende patsientide puhul tuleb nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi kasu võrrelda võimaliku riskiga.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Tõsise või eluohtliku reaktsiooni korral tuleb Opdualag'i infusioon katkestada ning määrata asjakohane ravi. Infusiooniga seotud kerge või mõõduka reaktsiooniga patsiendile võib hoolika jälgimise korral Opdualag'i manustamist jätkata, kasutades infusiooniga seotud reaktsioonide ennetamiseks kohalike ravijuhiste kohast ennetusravi.

Kaugelearenenud melanoomi olulisest kliinilisest uuringust väljajäetud patsiendid

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi olulisest kliinilisest uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus; tervises seisund, mis vajab süsteemset ravi kortikosteroidide või immunosupressantidega mõõdukas või suures annuses; silma soonkesta melanoom; aktiivsed või ravimata aju- või leptomeningese metastaasid ning need, kellel oli varem esinenud müokardiiti, troponiinisalduse suurenemist > 2 korda üle normi ülempiiri või ECOG sooritusvõime skoori ≥ 2 . Andmete puudumise tõttu peab nendel patsientidel nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi kasutama ettevaatusega pärast võimaliku kasu ja riski hoolikat individuaalset hindamist.

Patsiendikaart

Ravimi väljakirjutaja peab patsiendiga läbi arutama Opdualag'iga ravi võimalikud riskid. Patsiendile antakse patsiendikaart ja juhised seda kogu aeg kaasas kanda.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nii nivolumab kui ka relatlimab on inimese monoklonaalsed antikehad ning seetõttu ei ole nende koostoimeid uuritud. Kuna tsütokroom P450 (CYP) ja teised toimeaineid metaboliseerivad ensüümid ei metaboliseeri monoklonaalseid antikehi, siis ei ole ootuspärane, et nende ensüümide inhibeerimine või indutseerimine samaaegselt manustatavate ravimite poolt mõjutaks relatlimabi või nivolumabi farmakokineetikat.

Kuna nivolumab ja relatlimab ei moduleeri oluliselt tsütokiine ega mõjuta seetõttu tsütokroom P450 ensüümi ekspressiooni, ei ole ootuspärane, et nivolumab ja relatlimab mõjutaksid teiste CYP-ensüümide abil metaboliseeritavate toimeainete farmakokineetikat.

Süsteemne immunosupressioon

Ravieelselt, enne nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi alustamist, tuleb vältida süsteemsete kortikosteroidide ja teiste immunosupressantide kasutamist nende võimaliku farmakodünaamilist aktiivsust mõjutava toime tõttu. Sellele vaatamata tohib süsteemseid kortikosteroidide ja teisi immunosupressante kasutada pärast ravi alustamist nivolumabi ja relatlimabi kombinatsiooniga, et ravida immuunsüsteemiga seotud kõrvalnähte.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / Rasestumisvastased meetodid

Opdualag'i ei soovitata kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui kliiniline kasu kaalub üles võimaliku riski. Efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid tuleb kasutada vähemalt 5 kuud pärast viimase Opdualag'i annuse manustamist.

Rasedus

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Toimemehhanismi ja loomkatsete andmete põhjal võib nivolumabi ja relatlimabi kombinatsiooni manustamine rasedale kahjustada loodet. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet lootele (vt lõik 5.3). Teadaolevalt läbib inimese IgG4 platsentaarbarjääri ja kuna nivolumab ja relatlimab on IgG4 antikehad, on võimalik nende kandumine emalt arenevale lootele. Opdualag'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui kliiniline kasu kaalub üles võimaliku riski.

Imetamine

Ei ole teada, kas nivolumab ja/või relatlimab erituvad rinnapiima. Teatavasti erituvad inimese IgG-d rinnapiima esimestel sünnitusjärgsetel päevadel ning seejärel väheneb nende kontsentratsioon kiiresti. Sellest tulenevalt ei saa selle lühikese perioodi jooksul riski imetatavale lapsele välistada. Pärastpoole võib Opdualag'i kliinilise vajaduse korral imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Uuringuid nivolumabi ja/või relatlimabi toime hindamiseks fertiilsusele ei ole läbi viidud. Seetõttu ei ole nivolumabi ja/või relatlimabi toime meeste ega naiste fertiilsusele teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Opdualag mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimalike kõrvaltoimete, nagu kurnatus ja pearinglus (vt lõik 4.8), tõttu tuleb patsientidele soovitada olla autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlik, kuni nad on kindlad, et Opdualag ei avalda neile ebasoovitavat toimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Nivolumabi ja relatlumabi kombinatsioonravi võib põhjustada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid (vt lõiku „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool). Nende kõrvaltoimete ravijuhiseid on kirjeldatud lõigus 4.4.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on kurnatus (41%), lihaste ja luustiku valu (32%), lööve (29%), artralgia (26%), kõhulahtisus (26%), sügelus (26%), peavalu (20%), iiveldus (19%), köha (16%), söögiisu vähenemine (16%), hüpotüreos (16%), kõhuvalu (14%), vitiliigo (13%), palavik (12%), kõhukinnisus (11%), kuseteede infektsioon (11%), düspnoe (10%) ja oksendamine (10%).

Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed on neerupealiste puudulikkus (1,4%), aneemia (1,4%), seljavalu (1,1%), koliit (1,1%), kõhulahtisus (1,1%), müokardiit (1,1%), kopsupõletik (1,1%) ja kuseteede infektsioon (1,1%). Kaugelearenenud (mitteresetseeritav või metastaatiline) melanoomiga patsientidel oli 3. kuni 5. raskusastme kõrvaltoimete esinemissagedus nivolumabi ja relatlumabi kombinatsioonravi korral 43% ja nivolumabi monoterapia korral 35%.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Nivolumabi ja relatlumabi kombinatsioonravi ohutust on hinnatud 355-l kaugelearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomiga patsiendil (uuring CA224047). Tabelis 2 on toodud nivolumabi ja relatlumabi kombinatsiooniga ravitud patsientide (järelkontrolli mediaankestus 19,94 kuud) andmekogus registreeritud kõrvaltoimed. Ülal ja tabelis 2 toodud esinemissagedused väljendavad mis tahes põhjusel tekkinud kõrvaltoime esinemissagedust. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	kuseteede infektsioon
Sage	ülemiste hingamisteede infektsioon
Aeg-ajalt	follikuliit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	aneemia ^a , lümfopeenia ^a , neutropeenia ^a , leukopeenia ^a
Sage	trombotsütopeenia ^a , eosinofiilia
Aeg-ajalt	hemolüütiline aneemia
Endokriinsüsteemi häired	
Väga sage	hüpotüreos
Sage	neerupealiste puudulikkus, hüpofüsiit, hüpertüreos, türeoidiit
Aeg-ajalt	hüpopituitarism, hüpogonadism
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	söögiisu vähenemine
Sage	suhkurtõbi, hüpoglükeemia ^a , kehakaalu langus, hüperurikeemia, hüpoalbumineemia, dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	
Sage	segasusseisund
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu
Sage	perifeerne neuropaatia, pearinglus, düsgeusia
Aeg-ajalt	entsefaliit, Guillain-Barré sündroom, nägemisnärv põletik

Silma kahjustused	
Sage	uveiit, nägemishäired, kuivsilmsus, suurenenud pisaravool
Aeg-ajalt	Vogti-Koyanagi-Harada sündroom, silma hüperemia
Südame häired	
Sage	müokardiit
Aeg-ajalt	perikardi efusioon
Vaskulaarsed häired	
Sage	flebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	düspnoe, köha
Sage	pneumoniit ^b , ninakinnisus
Aeg-ajalt	astma
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus
Sage	koliit, pankreatiit, gastriit, düsfaagia, stomatiit, suukuivus
Aeg-ajalt	ösofagiit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	hepatiit
Aeg-ajalt	kolangiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	lööve, vitiliigo, sügelus
Sage	alopeesia, lihhenoidne keratoos, fotoallergiline reaktsioon, naha kuivus
Aeg-ajalt	pemfigoid, psoriaas, urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	lihaste ja luustiku valu, artralgiat
Sage	artriit, lihasspasmid, lihasnõrkus
Aeg-ajalt	müosiit, Sjögreni sündroom, reumaatiline polümüalgia, reumatoidartriit, süsteemne erütematoosluupus
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	neerupuudulikkus, proteiinuuria
Aeg-ajalt	nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	azoospermia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, palavik
Sage	ödeem, gripitaoline haigus, külmavärinad
Uuringud	
Väga sage	ASAT-i aktiivsuse suurenemine ^a , ALAT-i aktiivsuse suurenemine ^a , hüponatreemia ^a , kreatiniinisalduse suurenemine ^a , aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine ^a , hüperkaleemia ^a , hüpokaltseemia ^a , hüpermagneseemia ^a , hüperkaltseemia ^a , hüpokaleemia ^a
Sage	bilirubiinisalduse suurenemine ^a , hüpernatreemia ^a , hüpermagneseemia ^a , troponiinisalduse suurenemine, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, laktaadi dehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres, lipaasi aktiivsuse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt	C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine, punaste vereliblede settekiiruse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage	infusiooniga seotud reaktsioon

^a Laboratoorse termini esinemissagedus kajastab patsientide osakaalu, kellel ilmnes vastava laboratoorse näitaja halvenemine võrreldes ravieelsega.

^b Kliinilises uuringus on teatatud surmaga lõppenud juhust.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi korral esines pneumoniiti, sealhulgas interstitsiaalset kopsuhaigust ja kopsuinfiltraati 5,1%-l patsientidest. 3./4. raskusastme juhtude esinemissagedus oli 0,8%. Surmaga lõppenud juhte oli 0,28%. Mediaanaeg tekkeni oli 28 (vahemik: 3,6...94,4) nädalat. Seisund lahenes 83,3%-l patsientidest, lahenemiseni kulunud mediaanaeg oli 12,0 (vahemik: 2,1...29,7⁺) nädalat. Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit viis 1,7%-l patsientidest nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi jäädava lõpetamiseni ning 55,6% immuunsüsteemiga seotud pneumoniidiga patsientidest vajab ravi suurte kortikosteroidiannustega (≥ 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas).

Immuunsüsteemiga seotud koliit

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi korral esines kõhulahtisust, koliiti või sagenenud roojamist 15,8%-l patsientidest. 3./4. raskusastme juhtude esinemissagedus oli 2,0%. Mediaanaeg tekkeni oli 14 (vahemik: 0,1...95,6) nädalat. Seisund lahenes 92,7%-l patsientidest, lahenemiseni kulunud mediaanaeg oli 3,9 (vahemik: 0,1...136,9⁺) nädalat. Immuunsüsteemiga seotud koliit viis 2,0%-l patsientidest nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi jäädava lõpetamiseni ning 33,9% immuunsüsteemiga seotud koliidiga patsientidest vajab ravi suurte kortikosteroidiannustega (≥ 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas).

Immuunsüsteemiga seotud hepatiit

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi korral esines kõrvalekaldeid maksafunktsiooni näitajates 13,2%-l patsientidest. 3./4. raskusastme juhtude esinemissagedus oli 3,9%. Mediaanaeg tekkeni oli 11 (vahemik: 2,0...144,9) nädalat. Seisund lahenes 78,7%-l patsientidest, lahenemiseni kulunud mediaanaeg oli 6,1 (vahemik: 1,0...88,1⁺) nädalat. Immuunsüsteemiga seotud hepatiit viis 2,0%-l patsientidest nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi jäädava lõpetamiseni ning 38,3% immuunsüsteemiga seotud hepatiidiga patsientidest vajab ravi suurte kortikosteroidiannustega.

Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi korral esines nefriiti või neerufunktsiooni häireid 4,5%-l patsientidest. 3./4. raskusastme juhtude esinemissagedus oli 1,4%. Mediaanaeg tekkeni oli 21 (vahemik: 1,9...127,9) nädalat. Seisund lahenes 81,3%-l patsientidest, lahenemiseni kulunud mediaanaeg oli 8,1 (vahemik: 0,9...91,6⁺) nädalat. Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired viisid 1,1%-l patsientidest nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi jäädava lõpetamiseni ning 25,0% immuunsüsteemiga seotud nefriidi ja neerufunktsiooni häiretega patsientidest vajab ravi suurte kortikosteroidiannustega (≥ 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas).

Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatid

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi korral esines endokrinopaatiaid 26%-l patsientidest. Kilpnäärmehäireid, sealhulgas hüpotüreos ja hüpertüreos, esines 20,8%-l patsientidest. 3./4. raskusastme kilpnäärmehäireid ei esinenud. Neerupealiste puudulikkus (sealhulgas äge adrenokortikaalne puudulikkus) tekkis 4,8%-l patsientidest. 3./4. raskusastme neerupealiste puudulikkuse juhtude esinemissagedus oli 1,4%. 3./4. raskusastme hüpopituitarismi ei esinenud. Hüpofüsiit tekkis 1,1%-l patsientidest. 3./4. raskusastme hüpofüsiidijuhtude esinemissagedus oli 0,3%. Suhkurtõbi (sealhulgas 1. tüüpi suhkurtõbi) tekkis 0,3%-l patsientidest. 3./4. raskusastme suhkurtõve juhtude esinemissagedus oli 0,3%. Mediaanaeg endokrinopaatia tekkeni oli 13 (vahemik: 1,0...73,0) nädalat. Seisund lahenes 27,7%-l patsientidest. Lahenemiseni kulunud ajavahemik oli 0,4...176,0⁺ nädalat. Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiaid viisid 1,1%-l patsientidest nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi jäädava lõpetamiseni ning 7,4% immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatia patsientidest vajab ravi suurte kortikosteroidiannustega (≥ 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas).

Immuunsüsteemiga seotud nahakahjustused

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi korral esines löövet, sealhulgas sügelust ja vitiliigot, 45,1%-l patsientidest. 3./4. raskusastme juhtude esinemissagedus oli 1,4%. Mediaanaeg tekkeni oli

8 (vahemik: 0,1...116,4) nädalat. Seisund lahenes 47,5%-l patsientidest. Lahenemiseni kulunud ajavahemik oli 0,1...166,9⁺ nädalat. Immuunsüsteemiga seotud nahakahjustused viisid 0,3%-l patsientidest nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi jäädava lõpetamiseni ning 3,8% immuunsüsteemiga seotud nahakahjustustega patsientidest vajas ravi suurte kortikosteroidiannustega (≥ 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas).

Immuunsüsteemiga seotud müokardiit

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi korral esines müokardiiti 1,4%-l patsientidest. 3./4. raskusastme juhtude esinemissagedus oli 0,6%. Mediaanaeg tekkeni oli 4,14 (vahemik: 2,1...6,3) nädalat. Seisund lahenes 100%-l patsientidest, lahenemiseni kulunud mediaanaeg oli 3 (vahemik: 1,9...14,0) nädalat. Müokardiit viis 1,4%-l patsientidest nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi jäädava lõpetamiseni ning 100% immuunsüsteemiga seotud müokardiidiga patsientidest vajas ravi suurte kortikosteroidiannustega (≥ 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi korral esines ülitundlikkus-/infusioonireaktsioone 6,8%-l patsientidest. Kõik neist olid 1./2. raskusastme juhud.

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi saanud patsientide protsentuaalsed osakaalud, kellel ilmnis laboratoorsete näitajate halvenemine ravieelsest väärtusest 3. või 4. raskusastmeni, olid järgmised: 3,6% aneemia, 5,2% lümfopeenia, 0,3% neutropeenia, 0,6% aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, 2,9% ASAT-i aktiivsuse suurenemine, 3,5% ALAT-i aktiivsuse suurenemine, 0,3% üldbilirubiini sisalduse suurenemine, 0,9% kreatiniinisalduse suurenemine, 1,5% hüponatreemia, 1,8% hüperkaleemia, 0,3% hüpokaleemia, 0,9% hüperkaltseemia, 0,6% hüpokaltseemia, 0,9% hüpermagneseemia ja 0,6% hüpomagneseemia.

Immunogeensus

Uuringus CA224047 olid Opdualag'i ravirühma patsientidest, kellel oli võimalik hinnata ravimivastaste antikehade olemasolu, ravi ajal tekkinud relatlimabivastased antikehad olemas 5,6%-l (17/301) ja neutraliseerivad antikehad relatlimabi vastu 0,3%-l (1/301). Ravi ajal tekkinud nivolumabivastaste antikehade esinemissagedus Opdualag'i ravirühmas oli 4,0% (12/299) ja neutraliseerivate antikehade esinemissagedus nivolumabi vastu 0,3% (1/299), need tulemused olid sarnased nivolumabi ravirühmas täheldatud esinemissagedustega, mis olid vastavalt 6,7% (19/283) ja 0,4% (1/283). Puuduvad tõendid selle kohta, et nivolumabivastaste või relatlimabivastaste antikehade teke oleks muutnud farmakokineetikat, efektiivsust või ohutusprofiili.

Eirirühmad

Eakad

Erinevustest eakate (65-aastased ja vanemad) ja nooremate patsientide ohutusprofiilis ei teatatud (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi kaudu (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja rakendada viivitamatult asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvajastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XY03.

Toimemehhanism

Opdualag on nivolumabi, programmeeritud rakusurma-1 inhibiitori (*programmed death-1 inhibitor*, anti-PD-1) ja relatlimabi, lümfotsüüdi aktivatsiooni geeni-3 inhibiitori (*lymphocyte-activation gene-3 inhibitor*, anti-LAG-3) fikseeritud annuste kombinatsioon.

PD-1 ligandide, PD-L1 ja PD-L2 seundumine T-raku pinnal oleva PD-1 retseptoriga pärsib T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide tootmist. Mõnedes kasvajates esineb PD-1 ligandi ülesregulatsioon ning selle signaaliraja kasutamine võib pärssida T-rakkude aktiivset kasvajakasvajast immuunkontrolli. Nivolumab on inimese IgG4 monoklonaalne antikeha, mis seondub PD-1 retseptoriga, blokeerib interaktsiooni selle ligandide PD-L1 ja PD-L2-ga ning vähendab PD-1 raja vahendatud immuunvastuse, sealhulgas kasvajakasvajast immuunvastuse pärssimist. Süngeenses kasvaja hiirmudelil töi PD-1 aktiivsuse blokeerimine kaasa kasvaja kasvu aeglustumise.

Relatlimab on inimese IgG4 monoklonaalne antikeha, mis seondub LAG-3 retseptoriga, blokeerib selle interaktsiooni ligandidega, sealhulgas MHC II-ga, ning vähendab LAG-3 raja vahendatud immuunvastuse pärssimist. Selle raja antagonism soodustab T-rakkude proliferatsiooni ja tsütokiinide sekretsiooni.

Nivolumabi (anti-PD-1) ja relatlimabi (anti-LAG-3) kombineerimisel saadakse kõrgem T-rakkude aktiivsus kui kummagi antikeha eraldi kasutamisel. Süngeenses kasvaja hiirmudelites võimendas LAG-3 blokaad PD-1 blokaadi kasvajakasvajast aktiivsust, pärssides kasvaja kasvu ja soodustades kasvaja regressiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsiooni vs. nivolumabi randomiseeritud II/III faasi uuring varem ravimata metastaatilise või mitteresetseeritava melanoomiga patsientidel (CA224047)

Randomiseeritud II/III faasi topeltpimedas uuringus (CA224047) hinnati nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust varem ravimata metastaatilise või mitteresetseeritava melanoomiga patsientidel. Uuringusse kaasati patsiendid, kelle ECOG sooritusvõime skoor oli 0 või 1 ja kellel oli histoloogiliselt kinnitatud AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) klassifikatsiooni 8. versiooni kohaselt III (mitteresetseeritav) või IV staadiumi melanoom. Melanoomi eelnev adjuvant- või neoadjuvantravi oli lubatud (ravi anti-PD-1, anti-CTLA-4 või BRAF-MEK-iga oli lubatud juhul, kui viimase ravimiannuse ja retsidiivi tekke vahele jäi vähemalt 6 kuud, ravi interferooniga oli lubatud juhul, kui viimane ravimiannus saadi vähemalt 6 nädalat enne randomiseerimist). Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne autoimmuunhaigus; varem esinenud müokardiiti, troponiinisalduse suurenemist > 2 korda üle normi ülempiiri või ECOG sooritusvõime skoori ≥ 2 ; tervise seisund, mis vajab süsteemset ravi kortikosteroidide või immunosupressantidega mõõdukas või suures annuses; silma soonkesta melanoom või aktiivsed või ravimata aju- või leptomeningese metastaasid (vt lõik 4.4).

Kokku randomiseeriti 714 patsienti saama kas nivolumabi kombinatsioonis relatlimabiga (n = 355) või nivolumabi (n = 359). Kombinatsioonravi rühma patsiendid said 480 mg nivolumabi/160 mg relatlimabi manustatuna 60 minuti jooksul iga 4 nädala järel. Nivolumabirühma patsiendid said 480 mg nivolumabi iga 4 nädala järel. Randomiseerimisel jagati patsiendid kasvaja PD-L1 ekspressiooni ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), mille määramiseks kasutati PD-L1 IHC 28-8 pharmDx analüüsi; LAG-3 ekspressiooni ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), mis määrati analüütiliselt valideeritud LAG-3 IHC analüüsiga; BRAF V600 mutatsiooni staatuse ja AJCC klassifikatsiooni 8. versiooni M-staadiumi (M0/M1any[0] vs. M1any[1]) alusel. Patsiente raviti kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Kasvaja hindamisi tehti RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, ravivastuse hindamiskriteeriumid soliidtuumorite korral) kriteeriumide

versiooni 1.1 kohaselt 12 nädalat pärast randomiseerimist ja jätkati kuni 52. nädalani iga 8 nädala järel ning seejärel iga 12 nädala järel kuni haiguse progressiooni või ravi lõpetamiseni, olenevalt sellest, kumb toimus varem. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mis määrati sõltumatu tsentraalse pimehindamise (*Blinded Independent Central Review*, BICR) teel. Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) BICR-i alusel. Hierarhiline statistilise analüüsi järjekord oli: PFS, seejärel OS ning siis ORR. Esmaseid ja teiseid tulemusnäitajaid hinnati ravikavatsusega populatsioonis. ORR-i formaalanalüüsi ei tehtud, kuna OS-i võrdlusandmed ei olnud statistiliselt olulised.

Ravieelsed näitajad olid ravikavatsusega populatsiooni kahes ravirühmas tasakaalus. Vanuse mediaan oli 63 aastat (vahemik: 20...94), sealhulgas 47% patsientidest olid ≥ 65 -aastased ja 19% ≥ 75 -aastased. Enamik patsientidest olid valgest rassist (97%) ja meessoost (58%). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (67%) või 1 (33%). Enamikul patsientidest (92%) oli AJCC järgi haiguse IV staadium; 38,9%-l oli M1c ja 2,4%-l oli M1d staadium, 8,7% olid saanud varem süsteemset ravi, 36%-l oli ravieelne LDH aktiivsus uuringuga liitudes suurem normi ülempiirist. 39%-l patsientidest oli BRAF-i mutatsiooniga melanoom; 75%-l oli LAG-3 $\geq 1\%$ ja 41%-l patsientidest oli kasvaja rakumembraanil PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$. Määratava kasvaja PD-L1 ekspressiooniga patsientide seas oli patsientide jaotus kahe ravirühma vahel tasakaalus. Patsientide, kelle PD-L1 ekspressioon oli $< 1\%$, demograafilised tunnused ja ravieelsed haigusnäitajad olid ravirühmade vahel tasakaalus.

Ravikavatsusega populatsiooni esmaanalüüsil (järelkontrolli mediaan 13,21 kuud (vahemik: 0...33,1 kuud)) täheldati nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi rühmas PFS-i statistiliselt olulist paranemist – PFS-i mediaan 10,12 kuud võrreldes nivolumabirühmaga, kus see oli 4,63 kuud (HR = 0,75; 95% CI: 0,62; 0,92; p = 0,0055). Ravikavatsusega populatsiooni OS-i uuringuplaanijärgse lõppanalüüsi ajal (järelkontrolli mediaan 19,3 kuud) ei olnud OS statistiliselt oluline (HR = 0,80; 95% CI: (0,64; 1,01).

Uuringuplaanijärgne analüüs alarühmade kohta, kus PD-L1 ekspressioon oli $< 1\%$

Esmasel andmeanalüüsil (järelkontrolli mediaan 17,78 kuud (vahemik: 0,26...40,64 kuud) saadud peamised efektiivsuse näitajad patsientide alarühma kohta, kus PD-L1 ekspressioon oli $< 1\%$, on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Patsientide, kelle kasvajarakkude PD-L1 ekspressioon oli $< 1\%$, efektiivsustulemused (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Progressioonivaba elulemus		
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a	0,68 (0,53; 0,86)	
Mediaan kuudes (95% CI)	6,7 (4,7; 12,0)	3,0 (2,8; 4,5)
Määr (95% CI) 12. kuul	42,3 (35,1; 49,4)	26,9 (20,9; 33,3)
Üldine elulemus^b		
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a	0,78 (0,59; 1,04)	
Mediaan kuudes (95% CI)	NR (27,4; NR)	27,0 (17,1; NR)
Määr (95% CI) 12. kuul	73,9 (67,4; 79,4)	67,4 (60,6; 73,3)
Määr (95% CI) 24. kuul	59,6 (52,2; 66,2)	53,1 (45,8; 59,9)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Üldine ravivastuse määr (%)	36,4	24,1
(95% CI)	(29,8; 43,3)	(18,5; 30,4)
Täieliku ravivastuse määr (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Osalise ravivastuse määr (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Stabiilse haiguse määr (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Riskitiheduste suhe põhineb stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudelil.

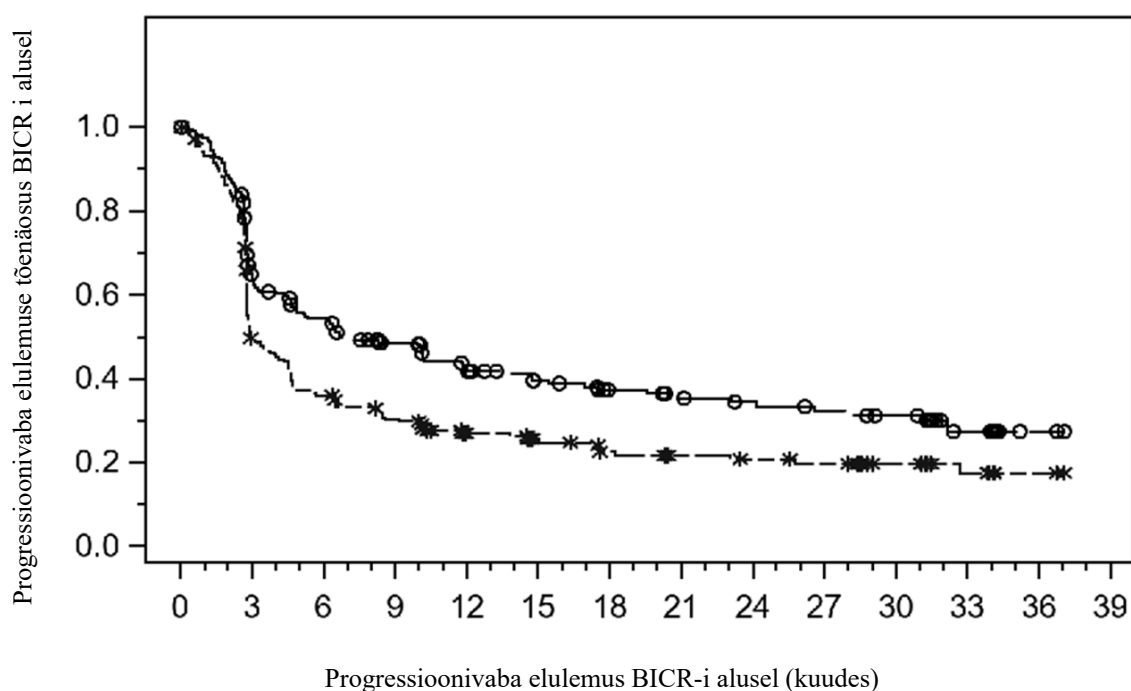
^b OS-i tulemusi veel ei ole.

Järelkontrolli mediaankestus: 17,78 kuud.

NR = saavutamata (*not reached*).

Patsientide, kelle kasvajakude PD-L1 ekspressioon oli < 1%, PFS-i ja OS-i Kaplani-Meieri kõverad on toodud vastavalt joonistel 1 ja 2.

Joonis 1. Patsientide, kelle kasvajakude PD-L1 ekspressioon oli < 1%, PFS-i Kaplani-Meieri kõverad (CA224047)



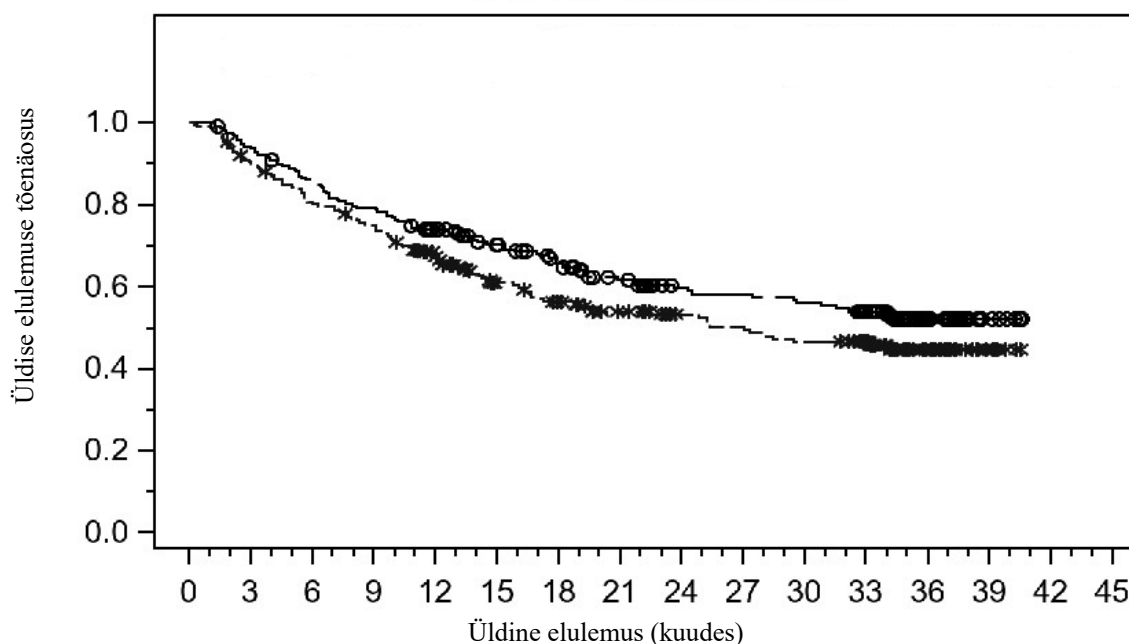
Riskipatsientide arv

	Nivolumab/relatlimab												
209	122	99	80	65	53	44	36	33	30	27	9	2	0
Nivolumab													
212	98	71	57	41	34	27	24	22	20	14	8	2	0

—○— Nivolumab/relatlimab (juhud: 124/209), mediaan (95% CI): 6,67 kuud (4,67; 11,99)

---*--- Nivolumab (juhud: 155/212), mediaan (95% CI): 2,96 kuud (2,79; 4,50)

Joonis 2. Patsientide, kelle kasvajakarake PD-L1 ekspressioon oli < 1%, OS-i Kaplani-Meieri kõverad (CA224047)



Riskipatsientide arv

Nivolumab/relatlimab	209	195	177	164	147	128	114	98	85	83	80	68	29	6	0
Nivolumab	212	189	168	155	132	106	94	82	72	68	63	56	27	6	0

—○— Nivolumab/relatlimab (juhud: 89/209), mediaan (95% CI): NA (27,43; NA)
 ---*--- Nivolumab (juhud: 104/212), mediaan (95% CI): 27,04 kuud (17,12; NA)

5.2 Farmakokineetilised omadused

Relatlimabi farmakokineetikat pärast nivolumabi ja relatlimabi kombinatsiooni manustamist kirjeldati erinevate vähitüüpidega patsientidel, kes said relatlimabi annuses 20...800 mg iga 2 nädala järel ja 160...1440 mg iga 4 nädala järel kas monoteerapiana või kombinatsioonis nivolumabiga annuses 80 või 240 mg iga 2 nädala järel või 480 mg iga 4 nädala järel.

Annustamisel iga 4 nädala järel saavutati relatlimabi tasakaalukontsentratsioon 16. nädalaks ja süsteemne akumulatsioon oli 1,9-kordne. Relatlimabi keskmine kontsentratsioon (C_{avg}) pärast esimest annust kasvas annustamisel ≥ 160 mg iga 4 nädala järel proportsionaalselt annusega.

Tabel 4. Nivolumabi ja relatlimabi tasakaalukontsentratsioonide geomeetriline keskmine (CV%) pärast 480 mg nivolumabi ja 160 mg relatlimabi fikseeritud annuses kombinatsiooni manustamist iga 4 nädala järel

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

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt eeldati, et nivolumabi ja relatlimabi fikseeritud annuses kombinatsiooni infusiooni manustamisel 30 min ja 60 min jooksul saavutatakse nivolumabi ja relatlimabi sarnane (erinevus < 1%) ekspositsioon.

Uuringus CA224047 oli nivolumabi C_{min} taseme geomeetriline keskmine tasakaalukontsentratsiooni korral nivolumabi ja relatlimabi kombinatsioonravi rühmas sarnane nivolumabirühma omaga, geomeetriste keskmiste suhe oli 0,931 (95% CI: 0,855...1,013).

Jaotumine

Tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala geomeetriline keskmine (CV%) on nivolumabil 6,65 l (19,2%) ja relatlimabil 6,65 l (19,8%).

Biotransformatsioon

Nivolumab ja relatlimab on terapeutilised mAb IgG4-d, mis eeldatavalt kataboliseeritakse lüsoosomis või retseptorvahendatud endotsütoosi teel väikesteks peptiidideks, aminohapeteks ja väikesteks süsivesikuteks.

Eritumine

Nivolumabi kliirens tasakaalukontsentratsioonis (geomeetriline keskmine (CV%), 7,57 ml/h (40,1%)) on 21,1% väiksem kui pärast esimest annust (9,59 ml/h (40,3%)) ja lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 26,5 päeva (36,4%).

Relatlimabi kliirens tasakaalukontsentratsioonis (geomeetriline keskmine (CV%), 5,48 ml/h (41,3%)) on 9,7% väiksem kui pärast esimest annust (6,06 ml/h (38,9%)). Pärast 160 mg relatlimabi ja 480 mg nivolumabi manustamist iga 4 nädala järel on relatlimabi tegeliku poolväärtusaja ($t_{1/2}$) geomeetriline keskmine (CV%) 26,2 päeva (37%).

Eriühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et järgmistel teguritel ei olnud nivolumabi ja relatlimabi kliirensile kliiniliselt olulist mõju: vanus (vahemik: 17...92 eluaastat), sugu (mehi (1056) ja naised (657)) ja rassiline kuuluvus (europiidne (1655), afroameerika (167) ja aasia (41)). Kehakaal (vahemik: 37...170 kg) oli nivolumabi ja relatlimabi farmakokineetika oluliseks kovariandiks, kuid ekspositsiooni-ravivastuse analüüsi kohaselt ei ole selle mõju kliiniliselt oluline.

Lapsed

Piiratud andmed viitavad sellele, et soliidtuumoriga noorukitel oli nivolumabi kliirens 36% ja jaotusruumala 16% võrra väiksem kui täiskasvanud patsientidel. Ei ole teada, kas sama kehtib ka melanoomiga patsientide kohta ja kas ka relatlimabi kliirens ja jaotusruumala on noorukitel väiksemad kui täiskasvanutel. Siiski eeldatakse populatsiooni farmakokineetika simulatsioonide põhjal, et sama soovitatava annuse korral on nivolumabi ja relatlimabi ekspositsiooni ohutus ja efektiivsus vähemalt 30 kg kehakaaluga noorukitel sarnased sama kehakaaluga täiskasvanute omadega.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju nivolumabi ja relatlimabi kliirensile hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsis, kus võrreldi kerge või mõõduka neerukahjustusega patsiente normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Neerukahjustusega ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide vahel ei leitud nivolumabi ega relatlimabi kliirensi osas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju nivolumabi ja relatlimabi kliirensile hinnati populatsiooni farmakokineetika analüüsis, kus võrreldi kerge maksakahjustusega (üldbilirubiini sisaldus väiksem või võrdne normi ülempiiriga (*upper limit of normal*, ULN) ja ASAT-i aktiivsus suurem kui ULN või üldbilirubiini sisaldus suurem kui 1...1,5 korda ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) või mõõduka maksakahjustusega (üldbilirubiini sisaldus suurem kui 1,5...3 korda ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) patsiente normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Maksakahjustusega ja normaalse maksafunktsiooniga patsientide vahel ei leitud nivolumabi ega relatlimabi kliirensi osas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Immunogeensus

Ravi ajal tekkinud nivolumabivastaste ja relatlimabivastaste antikehade väike esinemissagedus ei mõjutanud nivolumabi ega relatlimabi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Nivolumab kombinatsioonis relatlimabiga

Nivolumabi ja relatlimabi kombinatsiooniga ei ole võimaliku kartsinogeensuse, genotoksilisuse ega reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse hindamiseks loomkatseid tehtud.

Ühekuulises katses, kus makaakidele manustati nivolumabi ja relatlimabi, täheldati põletikku kesknärvisüsteemis (ajuvatsakeste soonepõimikus, veresoontes, ajukelmes, seljaajus) ja suguteedes (munandimanuses, seemnepõiekestes ja munandites). Kuigi kombinatsiooni selliste toimete ohutusvahemikke kindlaks ei tehtud, ilmnasid need annuste korral, mis eeldavad oluliselt suuremat (nivolumabi korral 13-kordne ja relatlimabi korral 97-kordne) ekspositsiooni, kui patsientidel saavutatakse.

Relatlimab

Relatlimabi mõju kohta tiinusele ja reproduktiivsusele loomkatsete andmed puuduvad. Hiirtel läbi viidud lootetoksilisuse uuringus, kus kasutati hiire anti-LAG-3 antikehi, ei täheldatud mõju emasloomale ega loote arenguhäireid. Relatlimabi toimet prenataalsele ja postnataalsele arengule ei ole hinnatud, kuid arvestades toimemehhanismi, LAG-3 blokaadi, võib relatlimabil, sarnaselt nivolumabiga, olla rasedusele negatiivne mõju. Relatlimabiga ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud.

Nivolumab

Tiinuse hiirmudelites on täheldatud, et PD-1/PD-L1 raja blokeerumisel häirub tolerants loote suhtes ja suureneb loote aborteerumise sagedus. Nivolumabi toimeid prenataalsele ja postnataalsele arengule hinnati ahvidel, kes said nivolumabi kaks korda nädalas, alates organogeneesist tiinuse esimesel trimestril kuni poegimiseni kas 8 või 35 korda suurema ekspositsiooni juures kui on täheldatud nivolumabi kliinilise annusega 3 mg/kg (AUC alusel). Annusest sõltuvat sagenenud loote kaotust ja järglaste neonataalset suremust täheldati alates kolmandast trimestrist.

Ülejäänud nivolumabiga ravitud emasloomade järglased pidasid vastu kuni plaanilise poegimiseni ja ühtegi raviga seotud kliinilist nähtu, mõju normaalsele arengule, elundite kaalule ning makroskoopilisi või mikroskoopilisi patoloogilisi muutusi ei täheldatud. Kasvuga seotud näitajad, samuti teratogeensed, neuroloogilis-käitumuslikud, immunoloogilised ja kliinilise patoloogia näitajad olid 6-kuulise postnataalse perioodi jooksul võrreldavad kontrollgrupiga. Nende toimemehhanismi põhjal võib loote ekspositsioon nivolumabile ja samuti relatlimabile suurendada immuunsüsteemiga seotud häirete tekke riski või mõjutada normaalset immuunvastust ning immuunsüsteemiga seotud häireid on täheldatud hiirtel, kellel PD-1 ja PD-1/LAG-3 on välja lülitatud. Nivolumabiga ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Sahharoos
Penteethape (dietüleentriamiinpentaäädikhape)
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada. Opdualag'i ei tohi manustada samaaegselt teiste ravimitega sama veenitee kaudu.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast infusiooni ettevalmistamist

Kasutamisaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus valmistamise ajast alates on tõestatud järgmiselt (sealhulgas manustamise aeg):

Infusioonilahuse ettevalmistamine	Kasutamisaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus	
	Hoida temperatuuril 2 °C...8 °C valguse eest kaitstult	Hoida toatemperatuuril (≤ 25 °C) ja toavalguses
Lahjendamata või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega lahjendatud	30 päeva	24 tundi (kogu 30-päevasesest säilitamise ajast)
50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega lahjendatud	7 päeva	24 tundi (kogu 7-päevasesest säilitamise ajast)

Mikrobioloogilise saastumise vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus, sõltumata lahjendist, kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ega tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes (vt lõik 6.6).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Avamata viaale võib hoida toavalguses, kontrollitud toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 72 tundi.

Säilitamistingimused pärast infusiooni ettevalmistamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakend ühe 25 ml viaaliga (I tüüpi klaasviaal), millel on (butüülkummist) punnkork ja kollane eemaldatav alumiiniumkate. Üks viaal sisaldab 21,3 ml lahust, sealhulgas ületäitena 1,3 ml.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Opdualag'i turustatakse üheannuselises viaalis ning see ei sisalda säilitusaineid. Ravimi peab ette valmistama väljaõppe saanud töötaja kooskõlas hea tava normidega, eriti aseptika osas.

Opdualag'i võib kasutada intravenoosseks manustamiseks kas

- ilma lahjendamata, viies ravimi sobiva steriilse süstla abil infusioonikonteinerisse, või
- lahjendades seda vastavalt järgmistele juhistele:
 - valmis infusiooni kontsentratsioon peab jääma vahemikku 3 mg/ml nivolumabi ja 1 mg/ml relatlimabi kuni 12 mg/ml nivolumabi ja 4 mg/ml relatlimabi;
 - infusiooni kogumaht ei tohi ületada 160 ml. Alla 40 kg kaaluvatel patsientidel ei tohi infusiooni kogumaht ületada 4 ml patsiendi kehakaalu kilogrammi kohta.

Opdualag'i kontsentraati võib lahjendada kas

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või
- glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega.

Infusiooni ettevalmistus

- Kontrollige Opdualag'i kontsentrati tahkete osakeste või värvuse muutuste suhtes. Ärge raputage viaali. Opdualag on selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Kui lahus on hägune, muutunud värvusega või sisaldab võõrosakesi, visake viaal ära.
- Tõmmake sobivasse steriilsesse süstlasse vajalik kogus Opdualag'i kontsentrati ja viige kontsentraat steriilsesse (etüülvinüülatsetaadist (EVA), polüvinüülkloriidist (PVC) või polüolefiinist) intravenoossesse konteinerisse.
- Vajaduse korral lahjendage Opdualag'i lahust vajaliku koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega. Valmistamise hõlbustamiseks võib kontsentrati viia otse eeltäidetud kotti, mis sisaldab vajalikku kogust 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust.
- Pöörake infusioonilahust õrnalt käes, et seda segada. Ärge raputage.

Manustamine

Opdualag'i infusiooni ei tohi manustada intravenoosse boolussüstena.

Manustage Opdualag'i infusioon intravenoosselt 30 minuti jooksul.

Soovitav on kasutada infusioonikomplekti ja steriilset mittepürogeenset süsteemisest või lisatavat madala valgusiduvusega filtrit (pooride suurus 0,2 µm kuni 1,2 µm).

Opdualag'i infusiooniga sobivad kokku EVA-st, PVC-st ja polüolefiinist konteinerid, PVC-st infusioonikomplektid ja süsteemisised filtrid, millel on polüetersulfoonist (PES), nailonist või polüvinülideenfluoriidist (PVDF) membraan ja mille poorisuurus on 0,2 µm kuni 1,2 µm.

Ärge manustage samal ajal sama infusiooniteed kasutades teisi ravimeid.

Pärast Opdualag'i annuse manustamist loputage süsteemi 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega.

Hävitamine

Ärge säilitage kasutamata jäänud infusioonilahust korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1679/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogiliste toimeainete tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus Opdualag'i turustatakse, on kõik tervishoiutöötajad ning patsiendid/hooldajad, kes võivad Opdualag'i välja kirjutada või kasutada, saanud patsiendikaardi.

Patsiendikaart peab sisaldama järgmist olulist teavet.

- Ravi Opdualag'iga võib suurendada järgmisi riske:
 - Immuunsüsteemiga seotud pneumoniit
 - Immuunsüsteemiga seotud koliit
 - Immuunsüsteemiga seotud hepatiit
 - Immuunsüsteemiga seotud endokrinopaatiaid
 - Immuunsüsteemiga seotud nefriit ja neerufunktsiooni häired
 - Immuunsüsteemiga seotud nahakahjustused
 - Immuunsüsteemiga seotud müokardiit
 - Muud immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed.
- Ohutusega seotud nähud ja sümptomid ning soovitused millal pöörduda tervishoiutöötaja poole.
- Opdualag'i väljakirjutaja kontaktandmed.

Müügiloa hoidja peab ülaltoodud koolitusmaterjalide vormi ja sisu enne Opdualag'i turuletoomist kooskõlastama liikmesriigi pädeva asutusega.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Opdualag 240 mg/80 mg infusioonilahuse kontsentraat
nivolumabum/relatlimabum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 12 mg nivolumabi ja 4 mg relatlimabi.
Üks 20 ml viaal sisaldab 240 mg nivolumabi ja 80 mg relatlimabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, penteethape, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutuseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/22/1679/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks on heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Opdualag 240 mg/80 mg steriilne kontsentraat
nivolumabum/relatlimabum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 12 mg nivolumabi ja 4 mg relatlimabi.
Üks 20 ml viaal sisaldab 240 mg nivolumabi ja 80 mg relatlimabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, penteethape, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Steriilne kontsentraat
20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutuseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/22/1679/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks on heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Opdualag 240 mg/80 mg infusioonilahuse kontsentraat nivolumab/relatlimab (*nivolumabum/relatlimabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4 lõppu.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Patsiendikaarti tuleb kogu aeg kaasas kanda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Opdualag ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile Opdualag'i manustatakse
3. Kuidas Opdualag'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Opdualag'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Opdualag ja milleks seda kasutatakse

Opdualag on vähiravim, mida kasutatakse kaugelearenenud melanoomi (nahavähi tüüp, mis võib kehas ka mujale levida) raviks. Seda võib kasutada täiskasvanutel ja noorukitel alates 12. aasta vanusest.

Opdualag sisaldab kahte toimeainet: nivolumabi ja relatlimabi. Mõlemad toimeained on monoklonaalsed antikehad, valgud, mille ülesandeks on organismis ära tunda ja seonduda spetsiifiliste sihtainetega. Nivolumab seondub sihtmärkvalguga, mida nimetatakse PD-1-ks. Relatlimab seondub sihtmärkvalguga, mida nimetatakse LAG-3-ks.

PD1 ja LAG-3 suudavad välja lülitada T-rakkude (vere valgelibled, mis on osa immuunsüsteemist, keha loomulikust kaitsest) aktiivsuse. Seondumisel nende kahe valguga blokeerivad nivolumab ja relatlimab nende tegevuse ja hoiavad ära T-rakkude väljalülitumise. See aitab suurendada T-rakkude aktiivsust melanoomirakkude vastu.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile Opdualag'i manustatakse

Opdualag'i ei tohi teile manustada

- kui olete nivolumabi, relatlimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole selles kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Opdualag'i kasutamist pidage nõu oma arstiga, sest see võib põhjustada:

- kopsuprobleeme, näiteks hingamisraskusi või köha. Need võivad olla kopsupõletiku (pneumoniit ehk interstitiaalne kopsuhaigus) tunnused;
- kõhulahtisust (vesine, vedel või pehme väljaheide) või soolepõletikku (koliit), selliste sümptomitega nagu kõhuvalu ja lima või veri väljaheites;

- maksapõletikku (hepatiit). Hepatiidi nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates, silmade või naha kollasus (ikterus), valu kõhupiirkonnas paremal pool või väsimus;
- neerupõletikku või probleeme neerudega. Nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda kõrvalekalded neerufunktsiooni näitajates või uriinikoguse vähenemine;
- probleeme hormoone tootvates näärmetes (sealhulgas ajuripats, kilpnääre ja neerupealised), mis võib mõjutada nende näärmete tööd. Nähtude ja sümptomite hulka, mis viitavad häiretele nende näärmete töös, võivad kuuluda jõuetus (erakordne väsimus), kehakaalu muutused või peavalu ja nägemishäired;
- diabeeti, sh tõsist, mõnikord eluohtlikku probleemi diabeedi tõttu tekkinud vere liighappesusega (diabeetiline ketoatsidoos). Sümptomite hulka võivad kuuluda tavalisest suurem nälg või janu, vajadus sagedamini urineerida, kehakaalu langus, väsimustunne või raskused selge mõtlemisega, magus või puuviljalõhnaline hingeõhk, magus või metallimaitse suus, uriini või higi lõhna muutumine, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, sügav või sage hingamine;
- nahapõletik, mis võib põhjustada raskeid nahareaktsioone (naha epiteelkoe toksiline irdumine ehk toksiline epidermaalne nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom). Raskete nahareaktsioonide nähud ja sümptomid võivad olla lööve, sügelemine ja naha koorumine (võib olla surmav);
- südamelihase põletik (müokardiit). Nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda valu rinnus, ebakorrapärane ja/või kiire südamerütm, kurnatus, hüppeliigeste turse ja hingeldus;
- hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos. Harvaesinev haigus, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju histiotsüüte ja lümfotsüüte, mis on tavaliselt normaalsed nakkuse vastu võitlevad rakud. Sümptomid on näiteks maksa ja/või põrna suurenemine, nahalööve, turses lümfisõlmed, hingamisprobleemid, kergesti tekkivad verevalumid, neerutalitluse häired ning südameprobleemid;
- soliidorgani siiriku äratõukereaktsioon;
- siirik-peremehe-vastu haigus pärast tüvirakkude siirdamist (mille korral doonorilt siiratud rakud ründavad peremeesorganismi enda rakke). Kui teile on selliseid rakke siiratud, tuleb arstil kaaluda, kas teid tohib Opdualag'iga ravida. Siirik-peremehe-vastu haigus võib olla tõsine ja lõppeda surmaga;
- infusioonireaktsioonid, milleks võivad olla hingeldus, sügelus või lööve, pearinglus või palavik.

Teatage viivitamatult oma arstile, kui teil tekib mõni nimetatud nähtudest või sümptomitest või kui need süvenevad. Ärge üritage oma sümptomeid ise teiste ravimitega ravida. Teie arst võib

- anda teile teisi ravimeid, et hoida ära tüsistusi ja vähendada sümptomeid,
- jätta järgmise Opdualag'i annuse vahele
- või üldse lõpetada ravi Opdualag'iga.

Juhime teie tähelepanu sellele, et need nähud ja sümptomid tekivad mõnikord hiljem, ka nädalaid või kuid pärast viimase annuse manustamist. Enne ravi algust kontrollib arst teie üldist tervislikku seisundit. Teile tehakse ravi ajal ka vereanalüüse.

Enne Opdualag'i manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega,

- kui teil on autoimmuunhaigus (seisund, mille korral organism ründab oma rakke);
- kui teil on silma melanoom;
- kui teile on öeldud, et teie vähktõbi on levinud ajju;
- kui te olete tarvitanud ravimeid, mis pärsivad immuunsüsteemi.

Lapsed ja noorukid

Opdualag'i ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel.

Muud ravimid ja Opdualag

Teatage oma arstile enne Opdualag'i manustamist, kui te kasutate mis tahes immuunsüsteemi aktiivsust pärssivaid ravimeid, näiteks kortikosteroide, kuna need ravimid võivad mõjutada Opdualag'i toimet. Kui teile aga juba manustatakse Opdualag'i, võib arst teile siiski võimalike raviaegsete kõrvaltoimete leevendamiseks kortikosteroide manustada.

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Ärge võtke ravi ajal ilma eelnevalt oma arstiga nõu pidamata mingeid muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ärge kasutage Opdualag'i, kui te olete rase, välja arvatud juhul, kui teie arst seda ütleb. Opdualag'i toimed rasedatele ei ole teada, aga on võimalik, et toimeained nivolumab ja relatlimab võivad kahjustada sündimata last.

- Kui te olete naissoost ja võimeline rasestuma, siis peate ravi ajal Opdualag'iga ja vähemalt 5 kuud pärast Opdualag'i viimase annuse manustamist kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.
- Kui te jääte Opdualag'i kasutamise ajal rasedaks, siis rääkige oma arstiga.

Ei ole teada, kas Opdualag võib erituda rinnapiima ja mõjutada rinnaga toidetavat last. Enne rinnaga toitumise alustamist ravi ajal või pärast ravi Opdualag'iga arutage selle kasu ja riske oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Opdualag mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet; siiski tuleb nende tegevuste ajal olla ettevaatlik, kuni on selge, et Opdualag ei avalda teile ebasoovitavat toimet.

Patsiendikaart

Selles pakendi infolehes sisalduva põhiinfo leiате ka oma arstilt saadud patsiendikaardilt. Kandke patsiendikaarti alati kaasas ning näidake seda oma partnerile või hooldajale.

3. Kuidas Opdualag'i kasutada

Kui palju Opdualag'i manustatakse

Soovitav annus täiskasvanutele ja noorukitele alates 12. aasta vanusest on 480 mg nivolumabi ja 160 mg relatlimabi infusioonina iga 4 nädala järel. See annus on ette nähtud noorukitele kehakaaluga vähemalt 30 kg.

Sõltuvalt annuse suuruselt võib vajaliku koguse Opdualag'i enne manustamist lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega. Opdualag'i võib kasutada ka lahjendamata.

Kuidas Opdualag'i manustatakse

Te saate ravi Opdualag'iga haiglas või kliinikus kogenud arsti järelevalve all.

Opdualag'i manustatakse iga 4 nädala järel infusioonina (tilgutina) veeni. Iga infusioon kestab umbes 30 minutit.

Arst jätkab teie ravimist Opdualag'iga seni, kuni teil sellest kasu on või kuni kõrvaltoimed muutuvad liiga raskeks.

Kui teil jääb üks Opdualag'i annus vahele

On väga oluline, et te jõuaksite kõigile Opdualag'i manustamise visiitidele. Kui teil jääb visiit vahele, siis leppige oma arstiga kokku järgmise annuse manustamise aeg.

Kui te lõpetate Opdualag'i kasutamise

Ravi lõpetamine võib ravimi mõju lõpetada. Ärge lõpetage ravi Opdualag'iga, välja arvatud juhul, kui te olete seda arutanud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Teie arst räägib nendest teiega ning selgitab teie raviga seotud võimalikke ohte ja kasu.

Teadke põletiku olulisi sümptomeid (kirjeldatud lõigus 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Opdualag avaldab toimet immuunsüsteemile ja võib põhjustada põletikku organismi erinevates osades. Põletik võib organismi tõsiselt kahjustada ning mõned põletikuseisundid võivad olla eluohtlikud ja vajada ravi või Opdualag'iga ravi katkestamist.

Opdualag'i kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kuseteede (uriini koguvate ja väljutavate elundite) infektsioon;
- vere punaliblede (kannavad hapnikku) ja valgeliblede (lümfootsüüdid, neutrofiilid, leukotsüüdid – olulised infektsioonide vastu võitlemisel) arvu vähenemine;
- kilpnäärme alatalitus (võib põhjustada väsimust või kehakaalu suurenemist);
- söögiisu vähenemine;
- peavalu;
- hingamisraskused, köha;
- kõhulahtisus (vesine, vedel või pehme väljaheide), oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus;
- nahalööve (vahel villiline), naha värvuse laiguline muutus (vitiliigo), sügelus;
- lihase-, luu- ja liigesevalu;
- väsimus- või nõrkustunne, palavik.

Muutused arsti tehtud analüüside tulemustes võivad näidata:

- kõrvalekaldeid maksafunktsioonis (maksaensüümide aluselise fosfataasi, aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine veres);
- kõrvalekaldeid neerufunktsioonis (kreatiniinisalduse suurenemine veres);
- naatriumi- ja magneesiumisisalduse vähenemist ja kaltsiumi- ja kaaliumisisalduse vähenemist või suurenemist.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- ülemiste hingamisteede (nina ja ülemised hingamisteed) infektsioonid;
- trombotsüütide (rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu vähenemine, teatud tüüpi vere valgeliblede arvu suurenemine;
- neerupealiste (neerude peal paiknevad näärmed) hormoonide eritumise vähenemine, ajupõhimikul paikneva ajuripatsi põletik, kilpnäärme ületalitus, kilpnäärme põletik;
- suhkurtõbi, veresuhkru madal tase, kehakaalu langus, vere suur kusi-happe-nimelise jääkaine sisaldus, albumiini-nimelise valgu sisalduse vähenemine veres, dehüdratsioon (veetustumine);
- segasusseisund;
- närvipõletik (põhjustab tuimust, nõrkust, torkimist või põletavat valu jalgades või kätes), peeringlus, maitsetundlikkuse muutused;
- silmapõletik (põhjustab valu ja punetust, nägemishäireid või ähmast nägemist), nägemishäired, kuivsilmsus, ülemäärane pisaravool;
- südamelihase põletik;
- veenipõletik, mis võib põhjustada punetust, valulikkust ja turset;
- kopsupõletik (pneumoniit), mida iseloomustab köha ja hingamisraskused, ninakinnisus (kinnine nina);
- soolepõletik (koliit), kõhunäärmepõletik, maopõletik (gastriit), neelamisraskused, haavandid suus ja külmavillid, suukuivus;
- maksapõletik (hepatiit);
- ebatavaline juuste kadu või hõrenemine (alopeetsia), üksik kõrgem nahapiirkond, mis muutub punaseks ja sügeleb (lihhenooidne keratoos), valgustundlikkus, naha kuivus;
- liigesevalu (artriit), lihasespasmid, lihase-nõrkus;
- neerupuudulikkus (uriini koguse või värvuse muutused, veri uriinis, turses pahklud, isutus), uriini suur valgusisaldus;

- turse (ödeem), gripitaolised sümptomid, külmavärinad;
- ravimi manustamisega seotud reaktsioonid.

Muutused arsti tehtud analüüside tulemustes võivad näidata:

- kõrvalekaldeid maksafunktsioonis (jääkaine bilirubiini sisalduse suurenemine veres, maksaensüümi gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine veres);
- naatriumi- ja magneesiumisisalduse suurenemist;
- troponiinisalduse (valk, mis satub verre südamekahjustuse korral) suurenemist;
- glükoosi (suhkur) lõhustava ensüümi (laktaadi dehüdrogenaas), rasvu lõhustava ensüümi (lipaas) ja tärklis lõhustava ensüümi (amülaas) aktiivsuse tõusu.

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- karvanääpsu põletik ja nakkus;
- häire, mille korral vere punalibled hävivad kiiremini kui neid juurde toodetakse (hemolüütiline aneemia);
- ajupõhimikul paikneva ajuripatsi alatalitlus, suguhormoone tootvate näärmete alatalitlus;
- ajupõletik, mis võib põhjustada segasusseisundit, palavikku, mäluprobleeme või krampe (entsefaliit); mööduv närvipõletik, mis põhjustab jäsemete valu, nõrkust ja halvatust (Guillain-Barré sündroom); nägemisnärvipõletik, mis võib põhjustada nägemise täielikku või osalist kaotust;
- põletikuline haigus, mis haarab silmad, naha ja kuulmekiled ning pea- ja seljaajukelmed (Vogti-Koyanagi-Harada haigus); punased silmad;
- vedelik südame ümber;
- astma;
- söögitorupõletik (söögitoru ühendab kurku maoga);
- sapijuhapõletik;
- nahalööbed ja villid kätel, jalgadel ja kõhul (pemfigoid); nahahaigus, mille korral tekivad punetavad nahapaksendid, millel on sageli hõbevalge ketendus (psoriaas); nõgestõbi (sügelev kupladega lööve);
- lihasepõletik, mis põhjustab nõrkust, turset ja valu; haigus, mille korral immuunsüsteem ründab organismi jaoks niisutavaid eritisi, näiteks pisaraid ja sülge tootvaid näärmeid (Sjögreni sündroom); lihasepõletik, mis põhjustab valu ja jäikust; liigesepõletik (valuga kulgev liigesehaigus); haigus, mille korral immuunsüsteem ründab organismi enda kudesid, põhjustades haaratud elundites, näiteks liigestes, nahas, peaaigus, kopsudes, neerudes ja veresoontes ulatuslikku põletikku ja koekahjustusi (süsteemne erütematoosluupus);
- neerupõletik;
- seemnerakkude puudumine spermas.

Muutused arsti tehtud analüüside tulemustes võivad näidata:

- C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemist;
- vere punaliblede settekiiruse suurenemist.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Opdualag'i säilitada

Te saate Opdualag'i haiglas või kliinikus ning selle säilitamise eest vastutavad tervishoiutöötajad.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Avamata viaali võib hoida toavalguses, kontrollitud toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 72 tundi.

Ärge säilitage kasutamata jäänud infusioonilahust korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Opdualag sisaldab

- Toimeained on nivolumab ja relatlimab.
Üks ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 12 mg nivolumabi ja 4 mg relatlimabi.
Üks viaal 20 ml kontsentradi sisaldab 240 mg nivolumabi ja 80 mg relatlimabi.
- Teised koostisosad on: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, pentaethape, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevesi.

Kuidas Opdualag välja näeb ja pakendi sisu

Opdualag'i infusioonilahuse kontsentrati (steriilne kontsentrati) on selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas vedelik, mis on põhimõtteliselt osakestevaba.

See on saadaval karpides, milles on üks klaasviaal.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Opdualag'i turustatakse üheannuselises viaalis ning see ei sisalda säilitusaineid. Ravimi peab ette valmistama väljaõppe saanud töötaja kooskõlas hea tava normidega, eriti aseptika osas.

Opdualag'i võib kasutada intravenoosseks manustamiseks kas

- ilma lahjendamata, viies ravimi sobiva steriilse süstla abil infusioonikonteinerisse, või
- lahjendades seda vastavalt järgmistele juhistele:
 - valmis infusiooni kontsentratsioon peab jääma vahemikku 3 mg/ml nivolumabi ja 1 mg/ml relatlimabi kuni 12 mg/ml nivolumabi ja 4 mg/ml relatlimabi;
 - infusiooni kogumaht ei tohi ületada 160 ml. Alla 40 kg kaaluvatel patsientidel ei tohi infusiooni kogumaht ületada 4 ml patsiendi kehakaalu kilogrammi kohta.

Opdualag'i kontsentrati võib lahjendada kas

- naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või
- glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega.

Infusiooni ettevalmistus

- Kontrollige Opdualag'i kontsentrati tahkete osakeste või värvuse muutuste suhtes. Ärge raputage viaali. Opdualag on selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Kui lahus on hägune, muutunud värvusega või sisaldab võõrosakesi, visake viaal ära.
- Tõmmake sobivasse steriilsesse süstlasse vajalik kogus Opdualag'i kontsentrati ja viige kontsentrati steriilsesse (etüülvinüülataadist (EVA), polüvinüülkloriidist (PVC) või polüolefiinist) intravenoossesse konteinerisse. Üks viaal sisaldab 21,3 ml lahust, sealhulgas ületäitena 1,3 ml.
- Vajaduse korral lahjendage Opdualag'i lahust vajaliku koguse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega. Valmistamise hõlbustamiseks võib kontsentrati viia otse eeltäidetud kotti, mis sisaldab vajalikku kogust 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust.
- Pöörake infusioonilahust õrnalt käes, et seda segada. Ärge raputage.

Manustamine

Opdualag'i infusiooni ei tohi manustada intravenoosse boolussüstena.

Manustage Opdualag'i infusioon intravenoosselt 30 minuti jooksul.

Soovitav on kasutada infusioonikomplekti ja steriilset mittepürogeenset süsteemisest või lisatavat madala valgusiduvusega filtrit (pooride suurus 0,2 µm kuni 1,2 µm).

Opdualag'i infusiooniga sobivad kokku EVA-st, PVC-st ja polüolefiinist konteinerid, PVC-st infusioonikomplektid ja süsteemisest filtrid, millel on polüetersulfoonist (PES), nailonist või polüvinülideenfluoriidist (PVDF) membraan ja mille poorisuurus on 0,2 µm kuni 1,2 µm.

Ärge manustage samal ajal sama infusiooniteed kasutades teisi ravimeid.

Pärast Opdualag'i annuse manustamist loputage süsteemi 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega.

Säilitamistingimused ja kõlblikusaeg

Avamata viaal

Opdualag'i tuleb **hoida külmkapis** (2 °C...8 °C). Viaale tuleb hoida originaalpakendis, et kaitsta neid valguse eest. Mitte lasta Opdualag'il külmuda.

Avamata viaali võib hoida toavalguses, kontrollitud toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 72 tundi.

Ärge kasutage Opdualag'i pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „EXP“. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pärast infusiooni ettevalmistamist

Kasutamisaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus valmistamise ajast alates on tõestatud järgmiselt (sealhulgas manustamise aeg):

Infusioonilahuse ettevalmistamine	Kasutamisaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus	
	Hoida temperatuuril 2 °C...8 °C valguse eest kaitstult	Hoida toatemperatuuril (≤ 25 °C) ja toavalguses
Lahjendamata või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega lahjendatud	30 päeva	24 tundi (kogu 30-päevasest säilitamise ajast)
50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega lahjendatud	7 päeva	24 tundi (kogu 7-päevasest säilitamise ajast)

Mikrobioloogilise saastumise vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus, sõltumata lahjendist, kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ega tohi tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Hävitamine

Ärge säilitage kasutamata jäänud infusioonilahust korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.