

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Opdualag 240 mg/80 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 12 mg af nivolumabi og 4 mg af relatlimabi. Í 20 ml hettuglasi eru 240 mg af nivolumabi og 80 mg af relatlimabi.

Nivolumab og relatlimab eru einstofna ónæmisglóbúlín G4 (IgG4) úr mönnum og eru framleidd í eggjastokkafrumum kínaverskra hamstra með raðbrigða DNA tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær eða ópallýsandi, litlaus eða fölgulur vökvi sem er því sem næst laus við agnir. Sýrustig lausnarinnar er u.þ.b. 5,8 og osmólalstyrkur u.þ.b. 310 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Opdualag er ætlað sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu sortuæxli (óskurðtæku eða með meinvörpum) hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri með PD-L1 tjáningu < 1% í æxlisfrumum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð krabbameins á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með Opdualag eiga að fá afhent öryggiskort fyrir sjúkling og vera upplýstir um áhættuna sem fylgir Opdualag (sjá einnig fylgiseðil).

PD-L1 prófun

Velja skal sjúklinga til að fá meðferð með Opdualag byggt á tjáningu PD-L1 í æxli sem staðfest hefur verið með gilduðu prófi (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri er 480 mg af nivolumabi og 160 mg af relatlimabi á 4 vikna fresti gefin með innrennsli í bláæð á 30 mínútum. Þessi skammtur er staðfestur fyrir unglinga sem vega a.m.k. 30 kg (sjá kafla 5.2).

Meðferð með Opdualag skal haldið áfram meðan klínískur ávinningur er fyrir hendi eða þar til sjúklingurinn þolir meðferðina ekki lengur. Skammtaaukning eða -minnkun er ekki ráðlögð. Nauðsynlegt getur verið að fresta skammti eða hætta meðferðinni, byggt á einstaklingsbundnu öryggi og þoli. Leiðbeiningar um stöðvun meðferðar fyrir fullt og allt eða frestun skammta er að finna í töflu 1. Nánari leiðbeiningar um stjórn á ónæmistengdum aukaverkunum eru í kafla 4.4.

Tafla 1: Ráðlagðar breytingar á meðferð fyrir Opdualag

Ónæmistengdar aukaverkanir	Alvarleiki	Breyting á meðferð
Ónæmistengd lungnabólga	2. stigs lungnabólga	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til einkenni hjaðna, óeðlileg merki við myndgreiningu ganga til baka og meðferð með barksterum er lokið
	3. eða 4. stigs lungnabólga	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
Ónæmistengd ristilbólga	2. eða 3. stigs niðurgangur eða ristilbólga	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til einkenni hjaðna og meðferð með barksterum, ef nauðsynleg, er lokið
	4. stigs niðurgangur eða ristilbólga	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
Ónæmistengd lifrabólga	Aspartat aminótransferasi (ASAT) eða alanín aminótransferasi (ALAT) hækkar meira en 3 og upp í 5-falt yfir eðlileg efri mörk. eða Heildarbilirúbín hækkar meira en 1,5 og upp í 3-falt yfir eðlileg efri mörk.	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til rannsóknaniðurstöður ná aftur upphafsgildi og meðferð með barksterum, ef nauðsynleg, er lokið
	ASAT eða ALAT hækkar meira en 5-falt yfir eðlileg efri mörk, óháð upphafsgildi. eða Heildarbilirúbín hækkar meira en 3-falt yfir eðlileg efri mörk. eða ASAT eða ALAT hækka meira en 3-falt yfir eðlileg efri mörk og samhliða því hækkar heildarbilirúbín meira en 2-falt yfir eðlileg efri mörk.	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna	2. eða 3. stigs hækkun kreatíníns	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til kreatíníngildi ná upphafsgildi og meðferð með barksterum er lokið
	4. stigs hækkun á kreatíníni	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
Ónæmistengdir innkirtlakvillar	2. eða 3. stigs vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, bólga í heiladingli 2. stigs nýrnahettubíun 3. stigs sykursýki	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til einkenni hjaðna og meðferð með barksterum (ef hún hefur verið nauðsynleg vegna einkenna bráðrar bólgu) er lokið. Halda á meðferð áfram þegar hormónauppbótarmeðferð ^a er veitt meðan engin einkenni eru til staðar.
	4. stigs vanstarfsemi skjaldkirtils 4. stigs ofstarfsemi skjaldkirtils 4. stigs bólga í heiladingli 3. eða 4. stigs nýrnahettubíun 4. stigs sykursýki	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt

Ónæmistengdar aukaverkanir	Alvarleiki	Breyting á meðferð
Ónæmistengdar aukaverkanir í húð	3. stigs útbrot	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til einkenni hjaðna og meðferð með barksterum er lokið
	Grunur um Stevens-Johnson heilkenni (SJS) eða húðþekjudrepslos (TEN)	Fresta skal skammti (skömmtum)
	4. stigs útbrot Staðfest Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.4)
Ónæmistengd hjartavöðvabólga	2. stigs hjartavöðvabólga	Fresta skal skammti (skömmtum) þar til einkenni hjaðna og meðferð með barksterum er lokið ^b
	3. eða 4. stigs hjartavöðvabólga	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt
Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir	3. stigs (þegar aukaverkun kemur fyrst fram)	Fresta skal skammti (skömmtum)
	4. stigs eða 3. stigs sem kemur aftur fram, þrálát 2. og 3. stigs þrátt fyrir breytingu á meðferð, ekki hægt að minnka skammt barkstera í 10 mg af prednisóni eða jafngildi á sólarhring	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt

Athugið: Stigun eiturverkana er samkvæmt viðmiðum National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events útg. 5.0 (NCI-CTCAE v5).

^a Leiðbeiningar um hormónauppbótarmeðferð eru í kafla 4.4.

^b Öryggi þess að hefja aftur meðferð með Opdualag hjá sjúklingum sem hafa áður fengið ónæmistengda hjartavöðvabólgu er ekki þekkt.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Opdualag hjá börnum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga einhverjar ályktanir af þeim.

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta lifrastarfsemi eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga einhverjar ályktanir af þeim.

Lyfjagjöf

Opdualag er eingöngu til notkunar í bláæð. Það á að gefa með innrennsli í bláæð á 30 mínútum.

Opdualag má ekki gefa í bláæð með þrýstingi (push) eða með hraðri inndælingu (bolus).

Opdualag má nota óþynnt eða það má þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyfi, lausn fyrir notkun (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning og meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Mat á PD-L1 stöðu

Við mat á PD-L1 stöðu æxlis er mikilvægt að notuð sé vel gilduð og áreiðanleg aðferðarfræði.

Ónæmistengdar aukaverkanir

Ónæmistengdar aukaverkanir geta komið fram með nivolumabi ásamt relatlimabi sem krefjast viðeigandi meðferðar, m.a. með gjöf barkstera og breytingum á meðferð (sjá kafla 4.2).

Ónæmistengdar aukaverkanir sem hafa áhrif á fleiri en eitt líffærakerfi geta komið fram samtímis.

Fylgjast þarf stöðugt með sjúklingum (a.m.k. í allt að 5 mánuði eftir síðasta skammt) þar sem aukaverkanir vegna Opdualag geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur eða eftir að henni hefur verið hætt.

Ef grunur er um ónæmistengdar aukaverkanir á að gera fullnægjandi mat til að staðfesta orsakir og útiloka aðrar ástæður. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar á að fresta gjöf Opdualag og gefa barkstera. Við ónæmisbælandi meðferð með barksterum gegn aukaverkunum á smám saman að draga úr notkun þeirra, yfir a.m.k. einn mánuð, við hjöðnun aukaverkunar. Ef meðferð er hætt snögglega getur aukaverkun versnað eða komið aftur. Annarri ónæmisbælandi meðferð en með barksterum skal bæta við ef aukaverkanir hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera.

Ekki á að hefja notkun Opdualag aftur meðan á gjöf ónæmisbælandi skammta af barksterum eða annarra ónæmisbælandi lyfja stendur. Til að koma í veg fyrir tækifærissýkingar er hægt að nota fyrirbyggjandi sýklalyf hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi meðferð.

Ef veruleg ónæmistengd aukaverkun kemur aftur fram eða ef lífshættuleg ónæmistengd aukaverkun kemur fram á að hætta notkun Opdualag fyrir fullt og allt

Ónæmistengd lungnabólga

Veruleg lungnabólga eða milliveflungnasjúkdómur, m.a. eitt banvænt tilvik, hafa komið fram við meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna lungnabólgu eins og breytingum samkvæmt myndgreiningu (t.d. staðbundið héluútlit (ground glass opacities), dreifðar íferðir), mæði og súrefnisskorts. Útiloka þarf sýkinga- og sjúkdómstengdar orsakir.

Við 3. eða 4. stigs lungnabólgu á að hætta Opdualag meðferð fyrir fullt og allt og hefja meðferð með barksterum í skömmtunum 2 til 4 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns.

Við 2. stigs lungnabólgu (með einkennum) á að fresta gjöf Opdualag og hefja gjöf barkstera í skammtinum 1 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með Opdualag aftur eftir að meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera á að auka skammt barkstera í 2 til 4 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns og hætta verður notkun Opdualag fyrir fullt og allt.

Ónæmistengd ristilbólga

Greint hefur verið frá verulegum niðurgangi eða ristilbólgu við meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til niðurgangs og viðbótareinkenna

ristilbólgu t.d. kviðverkjar, slíms og/eða blóðs í hægðum. Greint hefur verið frá stórfrumuveirusýkingu/-endurvirkjun hjá sjúklingum með ónæmistengda ristilbólgu sem svarar ekki barksterameðferð. Útiloka þarf sýkingar og aðrar orsakir niðurgangs og þess vegna þarf að framkvæma viðeigandi prófanir á rannsóknarstofu og viðbótarskoðanir. Ef greining ónæmistengdrar ristilbólgu sem svarar ekki barksterameðferð er staðfest, þarf að íhuga að bæta öðru ónæmisbælandi lyfi við barksterameðferðina eða í stað barksterameðferðarinnar.

Hætta verður meðferð með Opdualag fyrir fullt og allt við 4. stigs niðurgang eða ristilbólgu og hefja skal meðferð með barksterum í skammtinum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns.

Fresta á meðferð með Opdualag við 3. stigs niðurgang eða ristilbólgu og hefja gjöf barkstera í skammtinum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með Opdualag aftur eftir að meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera verður að hætta meðferð með Opdualag fyrir fullt og allt.

Við 2. stigs niðurgang eða ristilbólgu á að fresta gjöf Opdualag. Við þrálátum niðurgangi eða ristilbólgu skal nota skammt sem nemur 0,5 til 1 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með Opdualag aftur, ef þess þarf, eftir að meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera á að auka skammtinn í 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns og hætta notkun Opdualag fyrir fullt og allt.

Ónæmistengd lifrabólga

Svæsin lifrabólga hefur komið fram við meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna lifrabólgu eins og hækkun transamínasa og heildarbilirúbíns. Útiloka þarf sýkingar og sjúkdómstengdar orsakir.

Ef ASAT eða ALAT hækkar meira en 5-falt yfir eðlileg efri mörk óháð upphafsgildi, heildarbilirúbín hækkar meira en 3-falt yfir eðlileg efri mörk, eða ASAT eða ALAT hækkar meira en 3-falt yfir eðlileg efri mörk og heildarbilirúbín hækkar samhliða því meira en 2-falt yfir eðlileg efri mörk, verður að hætta notkun Opdualag fyrir fullt og allt og hefja gjöf barkstera í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns.

Ef ASAT/ALAT hækkar meira en 3-falt og upp í 5-falt yfir eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín hækkar meira en 1,5 og upp í 3-falt yfir eðlileg efri mörk skal fresta gjöf Opdualag. Meðferð viðvarandi hækkunar þessara rannsóknarstofugilda felst í barksterum í skömmtunum 0,5 til 1 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með Opdualag, ef þess þarf, eftir að meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera á að auka skammtinn í 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns og hætta notkun Opdualag fyrir fullt og allt.

Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna

Veruleg nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna hefur komið fram við meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna nýrnabólgu eða vanstarfsemi nýrna. Hjá flestum sjúklingum kemur fram einkennalaus hækkun kreatíníns í sermi. Útiloka þarf sjúkdómstengdar orsakir.

Við 4. stigs hækkun á kreatíníni í sermi verður að hætta meðferð með Opdualag fyrir fullt og allt og hefja skal meðferð með barksterum í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns.

Við 2. eða 3. stigs hækkun á kreatíníni í sermi skal fresta gjöf Opdualag og hefja meðferð með barksterum í skömmtunum 0,5 til 1 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með Opdualag aftur eftir að meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera á að auka skammtinn í 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns og hætta notkun Opdualag fyrir fullt og allt.

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Við meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi hefur verið greint frá svæsum innkirtlakvillum, þ. á m. vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, nýrnahettubilun (þ.m.t. afleidd nýrnahettubarkarskerðing), bólgu í heiladingli (þ.m.t. heiladingulsbrestur) og sykursýki. Greint hefur verið frá tilfellum ketónblóðsýringu af völdum sykursýki við nivolumab einlyfjameðferð og mögulegt er að hún komi fram við meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna innkirtlakvilla og blóðsykurshækkunar sem og breytinga á starfsemi skjaldkirtils (við upphaf meðferðar, reglulega meðan á meðferð stendur og eftir þörfum byggt á klínisku mati). Einkennin geta verið þreyta, höfuðverkur, breyting á andlegu ástandi, kviðverkir, breyting á hægðavenjum og lágþrýstingur eða ósértæk einkenni sem geta líkst öðrum uppruna eins og meinvörpum í heila eða undirliggjandi sjúkdómi. Teikn og einkenni innkirtlakvilla á að líta á sem ónæmistengd nema aðrar ástæður hafi verið staðfestar.

Truflun á starfsemi skjaldkirtils

Við einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils á að fresta gjöf Opdualag og hefja uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormónum ef þarf. Við einkenni um ofstarfsemi skjaldkirtils á að fresta gjöf Opdualag og gefa skjaldkirtilshamlandi lyf ef þarf. Ef grunur er um bráða bólgu í skjaldkirtli skal einnig hugleiða notkun barkstera í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með Opdualag, ef þess þarf, eftir að meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Fylgjast skal áfram með starfsemi skjaldkirtils til að tryggja að viðeigandi hormónauppbótarmeðferð sé gefin. Hætta verður notkun Opdualag fyrir fullt og allt ef lífshættuleg (4. stigs) ofstarfsemi eða vanstarfsemi skjaldkirtils kemur fram.

Nýrnahettubilun

Hætta verður notkun Opdualag fyrir fullt og allt ef svæsin (3. stigs) eða lífshættuleg (4. stigs) nýrnahettubilun kemur fram. Við 2. stigs nýrnahettubilun með einkennum á að fresta gjöf Opdualag og hefja viðeigandi lífeðlisfræðilega uppbótarmeðferð með barksterum eftir þörfum. Fylgjast skal áfram með starfsemi nýrnahetta og hormónagildum til að tryggja viðeigandi barksterauppbótarmeðferð.

Bólga í heiladingli

Hætta verður notkun Opdualag fyrir fullt og allt ef lífshættuleg (4. stigs) bólga í heiladingli kemur fram. Við 2. eða 3. stigs bólgu í heiladingli með einkennum á að fresta gjöf Opdualag og hefja hormónauppbótarmeðferð eftir þörfum. Einnig skal íhuga gjöf barkstera í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns ef grunur er um bráða bólgu í heiladingli. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með Opdualag, ef þess þarf, eftir að meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Fylgjast skal áfram með starfsemi heiladinguls og hormónagildum til að tryggja að viðeigandi hormónauppbótarmeðferð sé gefin.

Sykursýki

Við sykursýki með einkennum á að fresta gjöf Opdualag og hefja uppbótarmeðferð með insúlíni eftir þörfum. Fylgjast skal áfram með blóðsykri til að tryggja að viðeigandi insúlínmeðferð sé gefin. Hætta verður notkun Opdualag fyrir fullt og allt ef lífshættuleg sykursýki kemur fram.

Ónæmistengdar aukaverkanir í húð

Svæsin lifrabólga hefur komið fram við meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi (sjá kafla 4.8). Meðferð með Opdualag á að fresta við 3. stigs útbrot og hætta við 4. stigs útbrot. Til að ráða bót á svæsum útbrotum á að nota stóra skammta af barksterum, 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns.

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum Stevens-Johnson heilkennis og húðþekjudrepsloss, sem sum hafa verið banvæn, við einlyfjameðferð með nivolumabi og þau geta mögulega komið fram við meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi. Ef einkenni eða teikn Stevens-Johnson heilkennis eða húðþekjudrepsloss koma fram, skal hætta meðferð með Opdualag og senda sjúklinginn á sérhæfða deild til mats og meðferðar. Ef sjúklingurinn hefur þróað með sér Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos við notkun Opdualag er ráðlagt að hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Gæta skal varúðar þegar notkun Opdualag er íhuguð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið verulegar eða lífshættulegar aukaverkanir í húð við fyrri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum sem örva ónæmiskerfið.

Ónæmistengd hjartavöðvabólga

Greint hefur verið frá tilfellum um svæsna ónæmistengda hjartavöðvabólgu við meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi. Sérstaklega skal hafa í huga hættuna á hjartavöðvabólgu. Sjúklinga með einkenni frá hjarta eða hjarta og lungum þarf að meta með tilliti til hugsanlegrar hjartavöðvabólgu. Ef grunur leikur á hjartavöðvabólgu á tafarlaust að hefja háskammtmeðferð með sterum (prednisón 1 til 2 mg/kg/sólarhring eða metýlprednisólón 1 til 2 mg/kg/sólarhring) og leita án tafar ráðlegginga hjá sérfræðingi í hjartasjúkdómum við greiningu með þaulskoðun samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Þegar búið er að staðfesta hjartavöðvabólgu á að fresta gjöf Opdualag eða hætta henni fyrir fullt og allt, eins og lýst er hér á eftir.

Við 3. eða 4. stigs hjartavöðvabólgu á að hætta meðferð með Opdualag fyrir fullt og allt og hefja meðferð með barksterum í skömmtunum 2 til 4 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns (sjá kafla 4.2).

Við 2. stigs hjartavöðvabólgu skal fresta gjöf Opdualag og hefja meðferð með barksterum í skömmtunum 1 til 2 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns. Þegar einkenni hjaðna má íhuga að hefja aftur meðferð með Opdualag þegar meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef einkenni versna eða hjaðna ekki þrátt fyrir notkun barkstera á að auka skammt barkstera í 2 til 4 mg/kg/sólarhring af jafngildi metýlprednisólóns og hætta verður notkun Opdualag fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Aðrar ónæmistengdar aukaverkanir

Mjög sjaldan hefur verið greint frá eftirfarandi klínískt marktækum ónæmistengdum aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi: æðahjúpsbólgu, brisbólgu, Guillain-Barré heilkenni, vöðvabólgu/rákvöðvalýsu, heilabólgu, blóðlýsublóðleysi, Vogt-Koyanagi-Harada heilkenni (VKH).

Mjög sjaldan hefur verið greint frá eftirfarandi klínískt marktækum ónæmistengdum aukaverkunum við nivolumab einlyfjameðferð eða meðferð með nivolumabi ásamt öðrum samþykktum lyfjum: afmýlingu, sjálfsnæmistaugakvilla (þ.m.t. andlitstaugar- og fráfarandataugarlömun), vöðvaslensfári, vöðvaslensheilkenni, heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, magabólgu, sarklíki, skeifugarnabólgu, kalkvakavanseyingu og blöðrubólgu án sýkingar.

Ef grunur er um ónæmistengdar aukaverkanir á að gera fullnægjandi mat til að staðfesta orsakir og útiloka aðrar ástæður. Byggt á alvarleika aukaverkunarinnar á að fresta gjöf Opdualag og gefa barkstera. Þegar einkenni hafa hjaðnað má hefja meðferð með Opdualag aftur eftir að meðferð með barksterum hefur verið hætt smátt og smátt. Ef veruleg ónæmistengd aukaverkun kemur aftur fram eða ef lífshættuleg ónæmistengd aukaverkun kemur fram á að hætta notkun Opdualag fyrir fullt og allt.

Önnur mikilvæg varnaðarorð og varúðarreglur, þ.m.t. áhrif af völdum lyfjaflokksins

Greint hefur verið frá höfnun líffæris eftir ígræðslu (solid organ transplant rejection) eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum sem fengu meðferð með PD-1 hemlum. Meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi getur aukið hættu á höfnun líffæris hjá líffæraþegum eftir ígræðslu. Íhuga verður ávinning af meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi á móti áhættu af hugsanlegri höfnun líffæris hjá þessum sjúklingum.

Eitil- og trafrumnager með rauðkornáti (HLH) hefur komið fram við nivolumab einlyfjameðferð, meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi og meðferð með nivolumabi ásamt öðrum lyfjum, auk þess sem greint var frá einu lífshættulegu tilfelli við meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi. Gæta skal varúðar þegar nivolumab er gefið ásamt relatlimabi. Ef eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti er staðfest, á að hætta meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi og hefja meðferð við eitil- og trafrumnageri með rauðkornaáti.

Greint hefur verið frá tilfellum um bráða og svæsna hýsilsótt með nokkrum dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með nivolumabi fyrir eða eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuigræðslu. Meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi getur aukið hættuna á svæsinni hýsilsótt og dauðsföllum hjá sjúklingum sem hafa áður fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuigræðslu, aðallega hjá þeim sem hafa fyrri sögu um hýsilsótt. Íhuga verður ávinning af meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi gegn áhættu hjá þessum sjúklingum.

Innrennslistengd viðbrögð

Greint hefur verið frá svænum innrennslisviðbrögðum í klínískum rannsóknum á nivolumabi ásamt relatlimabi (sjá kafla 4.8). Við svæsin eða lífshættuleg innrennslisviðbrögð verður að stöðva innrennsli með Opdualag og grípa til viðeigandi lækni meðferðar. Sjúklingum með væg eða meðalalvarleg innrennslisviðbrögð má gefa Opdualag að viðhöfðu nánú eftirliti og fyrirbyggjandi meðferð samkvæmt gildandi leiðbeiningum um forvarnir gegn innrennslisviðbrögðum.

Sjúklingar sem voru útilokaðir frá lykilrannsókn á langt gengnu sortuæxli

Sjúklingar með virkan sjálfsofnæmissjúkdóm, sjúkdóm sem krafðist altækrar miðlungs- eða háskammta barksterameðferðar eða meðferðar með ónæmisbælandi lyfjum, sortuæxli í auga, virk eða ómeðhöndluð meinvörp í heila eða innanskúms og sjúklingar með fyrri sögu um hjartavöðvabólgu, hækkuð trópóníngildi > 2 föld eðlileg efri mörk eða ECOG færnisör ≥ 2 , voru útilokaðir frá þátttöku í klínísku lykilrannsókninni á nivolumabi ásamt relatlimabi. Þar sem upplýsingar liggja ekki fyrir á að gæta varúðar við notkun nivolumabs ásamt relatlimabi hjá þessum sjúklingum eftir vandlega íhugun á hugsanlegum einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu.

Öryggiskort fyrir sjúkling

Læknar sem ávísa lyfinu verða að ræða hættunarnar sem fylgja Opdualag meðferð við sjúklinginn. Sjúklingurinn verður látinn fá öryggiskort fyrir sjúkling og honum leiðbeint um að hafa kortið alltaf á sér.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Nivolumab og relatlimab eru bæði einstofna mótéfni úr mönnum og því hafa engar rannsóknir á milliverkunum verið gerðar. Þar sem einstofna mótéfni umbrotna ekki fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensíma (CYP) eða annarra ensíma sem taka þátt í umbrotum virkra innihaldsefna er ekki gert ráð fyrir að hömlun eða örvun þessara ensíma við gjöf annarra lyfja samhliða hafi áhrif á lyfjahlvörf relatlimabs eða nivolumabs.

Ekki er gert ráð fyrir að nivolumab og relatlimab hafi áhrif á lyfjahlvörf annarra virkra innihaldsefna sem umbrotna fyrir tilstilli CYP ensíma vegna þess að nivolumab og relatlimab hafa ekki marktæk áhrif á cýtókin og hafa þar af leiðandi ekki áhrif á tjáningu cýtókróm P450 ensímsins.

Altæk ónæmisbæling

Forðast á notkun barkstera til altækrar notkunar og annarra ónæmisbælandi lyfja í upphafi, áður en byrjað er að nota nivolumab ásamt relatlimabi þar sem það getur hugsanlega verkað truflandi á lyfhrif. Engu að síður er hægt að nota barkstera til altækrar notkunar og önnur ónæmisbælandi lyf við ónæmistengdum aukaverkunum eftir að meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi er hafin.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvörn

Ekki er mælt með notkun Opdualag handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki öruggar getnaðarvarnir, nema klínískur ávinningur vegi þyngra en möguleg áhætta. Nota skal örugga getnaðarvörn í a.m.k. 5 mánuði eftir síðasta skammt Opdualag.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun nivolumabs ásamt relatlimabi á meðgöngu. Byggt á verkunarhætti og upplýsingum úr dýrarannsóknunum getur nivolumab ásamt relatlimabi valdið

fósturskaða þegar það er gefið konum á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum sem fengu nivolumab hafa sýnt eiturverkanir á fósturvísi/fóstur (sjá kafla 5.3). IgG4 úr mönnum fer yfir fylgju og nivolumab og relatlimab eru IgG4. Því er flutningur nivolumabs og relatlimabs frá móður til fósturs hugsanlegur. Hvorki er mælt með notkun Opdualag á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki öruggar getnaðarvarnir, nema klínískur ávinningur vegi þyngra en möguleg áhætta.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort nivolumab og/eða relatlimab skiljast út í brjóstamjólk. Vitað er að IgG úr mönnum skilst út í brjóstamjólk á fyrstu dögnum eftir fæðingu og lækkar niður í lága þéttni skömmu eftir það. Því er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti á þessum stutta tíma. Eftir það má nota Opdualag ef það er klínískt nauðsynlegt á meðan kona hefur barn á brjósti.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta áhrif nivolumabs og/eða relatlimabs á frjósemi. Því eru áhrif nivolumabs og/eða relatlimabs á frjósemi hjá körlum og konum ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Opdualag hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vegna mögulegra aukaverkana, t.d. þreytu og sundls (sjá kafla 4.8), skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla þar til þeir hafa gengið úr skugga um að þeir verði ekki fyrir slíkum aukaverkunum af völdum Opdualag.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Nivolumab ásamt relatlimabi tengist ónæmistengdum aukaverkunum (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér á eftir). Leiðbeiningar um meðhöndlun þessara aukaverkana er að finna í kafla 4.4.

Algengustu aukaverkanirnar eru þreyta (41%), stoðkerfisverkir (32%), útbrot (29%), liðverkir (26%), niðurgangur (26%), kláði (26%), höfuðverkur (20%), ógleði (19%), hósti (16%), minnkuð matarlyst (16%), skjaldvakabrestur (16%), kviðverkir (14%), skjallblettir (13%), hiti (12%), hægðatregða (11%), þvagfærasýking (11%), mæði (10%) og uppköst (10%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar eru nýrnahettubíllun (1,4%), blóðleysi (1,4%), bakverkir (1,1%), ristilbólga (1,1%), niðurgangur (1,1%), hjartavöðvabólga (1,1%), lungnabólga (1,1%) og þvagfærasýking (1,1%). Nýgengi 3. til 5. stigs aukaverkana hjá sjúklingum með langt gengið sortuæxli (óskurðtækt eða með meinvörpum) var 43% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi og 35% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með nivolumabi.

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Lagt hefur verið mat á öryggi nivolumabs ásamt relatlimabi hjá 355 sjúklingum með langt gengið sortuæxli (óskurðtækt eða með meinvörpum) (rannsókn CA224047). Í töflu 2 má sjá tilkynningar um aukaverkanir í gagnasettinu fyrir sjúklinga sem fengu meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi, með miðgildi eftirfylgni 19,94 mánuði. Tíðnin sem er tilgreind hér á undan og í töflu 2 byggir á tíðni aukaverkana af hvaða ástæðu sem er. Aukaverkanirnar eru flokkaðar samkvæmt líffærakerfi og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir í klínískum rannsóknum

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	þvagfærasýking
Algengar	sýking í efri hluta öndunarvegjar
Sjaldgæfar	hársliðursbólga

Blóð og eitlar	
Mjög algengar	blóðleysi ^a , eitilfrumnafæð ^a , daufkyrningafæð ^a , hvítkornafæð ^a
Algengar	blóðflagnafæð ^a , eósínfíklager
Sjaldgæfar	blóðlýsublóðleysi
Innkirtlar	
Mjög algengar	skjaldvakabrestur
Algengar	nýrnahettubilun, bólga í heiladingli, ofstarfsemi skjaldkirtils, bólga í skjaldkirtli
Sjaldgæfar	heiladingulsbrestur, vanstarfsemi kynkirtla
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	minnkuð matarlyst
Algengar	sykursýki, blóðsykurslækkun ^a , þyngdartap, þvagsýrudreyri, lágt gildi albúmíns í blóði, vökvaskortur
Geðræn vandamál	
Algengar	ringlun
Taugakerfi	
Mjög algengar	höfuðverkur
Algengar	úttaugakvilli, sundl, bragðskynstruflun
Sjaldgæfar	heilabólga, Guillain-Barré heilkenni, sjóntaugabólga
Augu	
Algengar	æðahjúpsbólga, sjónskerðing, augnþurrkur, aukin taramyndun
Sjaldgæfar	Vogt-Koyanagi-Harada sjúkdómur, blóðsöfnun í auga
Hjarta	
Algengar	hjartavöðvabólga
Sjaldgæfar	vökvasöfnun í gollurshúsi
Æðar	
Algengar	bláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	mæði, hósti
Algengar	lungnabólga ^b , nefstífla
Sjaldgæfar	astmi
Meltingarfæri	
Mjög algengar	niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur, hægðatregða
Algengar	ristilbólga, brisbólga, magabólga, kyngingartregða, munnbólga, munnþurrkur
Sjaldgæfar	vélindabólga
Lifur og gall	
Algengar	lifrabólga
Sjaldgæfar	gallrásabólga
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	útbrot, skjallblettir, kláði
Algengar	hárlos, hornlagsskæningur, ljósnæmi, húðþurrkur
Sjaldgæfar	blöðrusóttarlíki, sóri, ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	verkur í stoðkerfi, liðverkir
Algengar	liðbólga, vöðvakrampi, vöðvamáttleysi
Sjaldgæfar	vöðvabólga, Sjögrens-heilkenni, fjölvöðvagigt, iktsýki, helluroði
Nýru og þvaggfæri	
Algengar	nýrnabilun, próteínmiga
Sjaldgæfar	nýrnabólga
Æxlunarkerfi og brjóst	
Sjaldgæfar	sáðfrumuleysi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	þreyta, hiti
Algengar	bjúgur, flensulík einkenni, hrollur
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	hækkað ASAT ^a , hækkað ALAT ^a , blóðnatríumlækkun ^a , hækkað kreatínín ^a , hækkaður alkalífosfatasi ^a , blóðkalíumhækkun ^a , blóðkalsíumlækkun ^a , blóðmagnesiumlækkun ^a , blóðkalsíumhækkun ^a , blóðkalíumlækkun ^a
Algengar	hækkað bilirúbín ^a , blóðnatríumhækkun ^a , blóðmagnesiumhækkun ^a , hækkað trópónín, hækkaður gamma-glútamýltransferasi, hækkaður laktat dehydrógenasi í blóði, hækkaður lípasi, hækkaður amýlasi
Sjaldgæfar	hækkað c-hvarfgjarnt prótein, hraðara sökk rauðra blóðkorna
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Algengar	innrennslistengd viðbrögð

^a Tíðni rannsóknaniðurstaðna endurspeglar hlutfall sjúklinga þar sem rannsóknargildi hafa versnað frá upphafsgildi.

^b Tilkynnt hefur verið um banvænt tilvik í klínísku rannsókninni.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmistengd lungnabólga

Lungnabólga, þ.m.t. millivefslungnasjúkdómur og íferð í lungum, kom fram hjá 5,1% sjúklinga sem fengu meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi. Tíðni 3./4. stigs tilfella var 0,8%. Dauðsföll urðu hjá 0,28% sjúklinga. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 28 vikur (á bilinu: 3,6-94,4). Hjöðnun varð hjá 83,3 sjúklingum þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 12,0 vikur (á bilinu: 2,1-29,7⁺). Ónæmistengd lungnabólga leiddi til þess að meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 1,7% sjúklinga og þörf var á háskammta barksterameðferð (prednisón \geq 40 mg á sólarhring eða jafngildi þess) hjá 55,6% sjúklinga með ónæmistengda lungnabólgu.

Ónæmistengd ristilbólga

Niðurgangur, ristilbólga eða tíð hægðalosun kom fram hjá 15,8% sjúklinga sem fengu meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi. Tíðni 3./4. stigs tilfella var 2,0%. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkun kom fram var 14 vikur (á bilinu: 0,1-95,6). Hjöðnun varð hjá 92,7 sjúklingum þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 3,9 vikur (á bilinu: 0,1-136,9⁺). Ónæmistengd ristilbólga leiddi til þess að meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 2,0% sjúklinga og þörf var á háskammta barksterameðferð (prednisón \geq 40 mg á sólarhring eða jafngildi þess) hjá 33,9% sjúklinga með ónæmistengda ristilbólgu.

Ónæmistengd lifrabólga

Óeðlileg lifrarpróf komu fram hjá 13,2% sjúklinga sem fengu meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi. Tíðni 3./4. stigs tilfella var 3,9%. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 11 vikur (á bilinu: 2,0-144,9). Hjöðnun varð hjá 78,7 sjúklingum þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 6,1 vikur (á bilinu: 1,0-88,1⁺). Ónæmistengd lifrabólga leiddi til þess að meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 2,0% sjúklinga og þörf var á háskammta barksterameðferð hjá 38,3% sjúklinga með ónæmistengda lifrabólgu.

Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna

Nýrnabólga eða vanstarfsemi nýrna kom fram hjá 4,5% sjúklinga sem fengu meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi. Tíðni 3./4. stigs tilfella var 1,4%. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 21 vika (á bilinu: 1,9-127,9). Hjöðnun varð hjá 81,3 sjúklingum þar sem miðgildistími fram að hjöðnun var 8,1 vikur (á bilinu: 0,9-91,6⁺). Ónæmistengd nýrnabólga og vanstarfsemi nýrna leiddu til þess að meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 1,1% sjúklinga og þörf var á háskammta barksterameðferð (prednisón \geq 40 mg á sólarhring eða jafngildi þess) hjá 25,0% sjúklinga með ónæmistengda nýrnabólgu og vanstarfsemi nýrna.

Ónæmistengdir innkirtlakvillar

Innkirtlakvillar komu fram hjá 26% sjúklinga sem fengu meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi. Skjaldkirtilsraskanir þ.m.t. vanstarfsemi eða ofstarfsemi skjaldkirtils komu fram hjá 20,8% sjúklinga. Engin 3./4. stigs tilfelli skjaldkirtilsraskana komu fram. Nýrnahettubíun (þ.m.t. bráð nýrnahettubarkarskerðing) kom fram hjá 4,8% sjúklinga. Tíðni 3./4. stigs tilfella nýrnahettubíunar var 1,4%. Engin 3./4. stigs tilfelli heiladingulsbrests komu fram. Heiladingulsbólga kom fram hjá 1,1% sjúklinga. Tíðni 3./4. stigs tilfella heiladingulsbólgu var 0,3%. Sykursýki (þ.m.t. sykursýki tegund 1) kom fram hjá 0,3% sjúklinga. Tíðni 3./4. stigs tilfella sykursýki var 0,3%.

Miðgildi tímalengdar þar til þessir innkirtlakvillar komu fram var 13 vikur (á bilinu: 1,0-73,0).

Hjöldnun varð hjá 27,7% sjúklinga. Tími fram að hjöldnun var á bilinu 0,4 til 176,0⁺ vikur.

Ónæmistengdir innkirtlakvillar leiddu til þess að meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 1,1% sjúklinga og þörf var á háskammta barksterameðferð (prednisón \geq 40 mg á sólarhring eða jafngildi þess) hjá 7,4% sjúklinga með ónæmistengda innkirtlakvilla.

Ónæmistengdar aukaverkanir í húð

Útbrot, þar á meðal kláði og skjallblettir, komu fram hjá 45,1% sjúklinga sem fengu meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi. Tíðni 3./4. stigs tilfella var 1,4%. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkunin kom fram var 8 vikur (á bilinu: 0,1-116,4). Hjöldnun varð hjá 47,5 sjúklingum. Tími fram að hjöldnun var á bilinu 0,1-166,9⁺ vikur. Ónæmistengdar aukaverkanir í húð leiddu til þess að meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 0,3% sjúklinga og þörf var á háskammta barksterameðferð (prednisón \geq 40 mg á sólarhring eða jafngildi þess) hjá 3,8% sjúklinga með ónæmistengdar aukaverkanir í húð.

Ónæmistengd hjartavöðvabólga

Hjartavöðvabólga kom fram hjá 1,4% sjúklinga sem fengu meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi. Tíðni 3./4. stigs tilfella var 0,6%. Miðgildi tímalengdar þar til aukaverkun kom fram var 4,14 vikur (á bilinu: 2,1-6,3). Hjöldnun varð hjá 100% sjúklinga þar sem miðgildistími fram að hjöldnun var 3 vikur (1,9-14,0). Hjartavöðvabólga leiddi til þess að meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi var hætt fyrir fullt og allt hjá 1,4% sjúklinga og þörf var á háskammta barksterameðferð (prednisón \geq 40 mg á sólarhring eða jafngildi þess) hjá 100% sjúklinga með ónæmistengda hjartavöðvabólgu.

Innrennslistengd viðbrögð

Ofnæmi/innrennslistengd viðbrögð komu fram hjá 6,8% sjúklinga sem fengu meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi. Öll tilfelli voru 1./2. stigs.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Hjá sjúklingum sem fengu nivolumab ásamt relatlimabi urðu rannsóknaniðurstöður lakari miðað við upphafsgildi, og alvarleikastig varð 3. eða 4. stigs samkvæmt eftirfarandi: blóðleysi hjá 3,6%, eitilfrumnafeð hjá 5,2%, daufkyrningafeð hjá 0,3%, aukinn alkalífosfatasi hjá 0,6%, aukið ASAT hjá 2,9%, aukið ALAT hjá 3,5%, aukið heildarbilirúbín hjá 0,3%, aukið kreatínín hjá 0,9%, blóðnatríumlækkun hjá 1,5%, blóðkalíumlækkun hjá 1,8%, blóðkalíumlækkun hjá 0,3%, blóðkalsíumlækkun hjá 0,9%, blóðkalsíumlækkun hjá 0,6%, blóðmagnesiumhækkun hjá 0,9% og blóðmagnesiumlækkun hjá 0,6%.

Ónæmingargeta

Í rannsókn CA224047, hjá þeim sjúklingum sem hægt var að meta með tilliti til mótefna gegn lyfinu, voru 5,6% (17/301) sjúklinga í Opdualag hópnum með meðferðartengd mótefni gegn relatlimabi og 0,3% (1/301) voru með meðferðartengd hlutleysandi mótefni gegn relatlimabi. Hlutfall sjúklinga í Opdualag hópnum með meðferðartengd mótefni gegn nivolumabi var 4,0% (12/299) og 0,3% (1/299) voru með meðferðartengd hlutleysandi mótefni gegn nivolumabi. Það er svipað hlutfall og kom fram í nivolumab hópnum, þar sem 6,7% (19/283) voru með mótefni gegn nivolumabi og 0,4% (1/283) voru með hlutleysandi mótefni gegn nivolumabi. Engar vísbendingar komu fram um breytt lyfjáhvörf, verkun eða öryggi með þróun mótefna gegn nivolumabi eða relatlimabi.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki var greint frá heildarmun á öryggi hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ef ofskömmun á sér stað verður að hafa náð eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna eða einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi einkenameðferð tafarlaust.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01XY03.

Verkunarháttur

Opdualag er samsetning með föstum skömmum af nivolumabi, sem er PD-1 hemill (programmed death-1 hemill) (and-PD-1) og relatlimabi, sem er LAG-3 hemill (lymphocyte-activation gene-3) (and-LAG-3).

Binding PD-1 bindlanna, PD-L1 og PD-L2 við PD-1 viðtakann sem finnst á T-frumum hamlar T-frumufjölgun og cytókínmyndun. Fjölgun PD-1 bindla kemur fram í sumum æxlum og boðun í gegnum þessa leið getur stuðlað að hömlun eftirlits virkra T-frumna með æxlum. Nivolumab er IgG4 einstofna mótefni úr mönnum sem binst við PD-1 viðtaka, hamlar milliverkun við bindla PD-L1 og PD-L2 og dregur úr hömlun ónæmissvörunar í gegnum PD-1 braut, þar á meðal ónæmissvörun gegn æxlum. Í einsegu mýsaæxlislíkani dró úr æxlisvexti við hömlun á PD-1 virkni.

Relatlimab er IgG4 einstofna mótefni úr mönnum sem binst við LAG-3 viðtakann, hamlar milliverkun þess við bindla, þar á meðal MHC II og dregur úr hömlun ónæmissvörunar í gegnum LAG-3 braut. Mótverkun við þessa braut stuðlar að fjölgun T-frumna og cytókínseytingu.

Samsetning með nivolumabi (and-PD-1) og relatlimabi (and-LAG-3) leiðir til aukinnar virkjunar T-frumna samanborið við virkni hvors mótefnis fyrir sig. Í einsegu æxlislíkönunum hjá músum og rottum eflir LAG-3 hömlun virkni PD-1 hömlunar gegn æxlum, hamlar æxlisvexti og stuðlar að æxlisminnkun.

Verkun og öryggi

Slembiröðuð 2./3. stigs rannsókn á nivolumabi ásamt relatlimabi, samanburður við nivolumab hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað sortuæxli sem er með meinvörpum eða óskurðtækt (CA224047)
Í 2./3. stigs slembiraðaðri tvíblindri rannsókn (CA224047) var lagt mat á öryggi og verkun nivolumabs ásamt relatlimabi við meðferð á sjúklingum með áður ómeðhöndlað eða óskurðtækt sortuæxli. Í rannsókninni voru sjúklingar með ECOG færnis skor 0 eða 1 og III. stigs (óskurðtækt) eða IV. stigs sortuæxli samkvæmt American Joint Committee on Cancer (AJCC), útgáfu 8, staðfest með vefjagreiningu. Sjúklingar máttu áður hafa fengið viðbótarmeðferð eða undirbúningsmeðferð við sortuæxli (and-PD-1, and-CTLA-4 eða BRAF-MEK meðferð var leyfileg svo lengi sem að minnsta kosti 6 mánuðir voru liðnir frá síðasta meðferðarskammti fram að endurkomudegi. Meðferð með interferóni var leyfileg svo lengi sem síðasti skammtur var að minnsta kosti 6 vikum fyrir slembiröðun). Sjúklingar með virkan sjálfsnæmissjúkdóm, fyrri sögu um hjartavöðvabólgu, hækkuð

trópóningildi > 2-föld eðlileg efri mörk eða ECOG færnis skor ≥ 2 , sjúkdóm sem krafðist altækrar miðlungs- eða háskammta barksterameðferðar eða meðferðar með ónæmisbælandi lyfjum, sortuæxli í auga og virk eða ómeðhöndluð meinvörp í heila eða í innri heilahimnum (leptomeningeal) voru útilokaðir frá rannsókninni (sjá kafla 4.4).

Alls var 714 sjúklingum slembiraðað og fengu annaðhvort nivolumab ásamt relatlimabi (n = 355) eða nivolumab (n = 359). Sjúklingar í hópnum sem fékk samsetninguna fengu 480 mg af nivolumabi/160 mg af relatlimabi á 60 mínútum á fjögurra vikna fresti. Sjúklingar í nivolumab hópnum fengu 480 mg nivolumab á fjögurra vikna fresti. Slembiröðun var lagskipt eftir PD-L1 í æxli ($\geq 1\%$ á móti < 1) með því að nota PD-L1 IHC 28-8 pharmDx próf, og eftir LAG-3 tjáningu ($\geq 1\%$ á móti < 1) samkvæmt niðurstöðum úr gildaðri LAG-3 IHC mælingu, stöðu BRAF V600 stökkbreytingar og M-stigi samkvæmt AJCC útgáfu 8 stigakerfinu (M0/M1any[0] á móti M1any[1]). Sjúklingar fengu meðferð þar til sjúkdómur ágerðist eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram. Mat á æxli samkvæmt RECIST mati á föstum æxlum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), útgáfu 1.1, var gert 12 vikum eftir slembiröðun og haldið áfram á 8 vikna fresti í allt að 52 vikur og síðan á 12 vikna fresti þar til sjúkdómur ágerðist eða meðferð var hætt, hvort sem varð á undan. Aðalniðurstöður verkunar voru lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt BICR (Blinded Independent Central Review). Aukaniðurstöður verkunar voru heildarlifun og heildarsvörunartíðni samkvæmt BICR. Röðun stigskiptrar prófunar var lifun án sjúkdómsversnunar, síðan heildarlifun og að lokum heildarsvörunartíðni. Mælingar á aðal- og aukaniðurstöðum voru metnar hjá meðferðarákvörðunar þýði (ITT). Heildarsvörunartíðni var ekki prófuð formlega þar sem formlegur samanburður við heildarlifun var ekki klínískt mikilvægur.

Jafnvægi var á einkennum hjá meðferðarákvörðunarþýði í hópnum við upphaf. Miðgildi aldurs var 63 ár (á bilinu: 20-94) með 47% ≥ 65 ára og 19% ≥ 75 ára. Meirihluti sjúklinga voru hvítir (97%) og karlar (58%). ECOG færnis skor við upphaf var 0 (67%) eða 1 (33%). Meirihluti sjúklinga var með IV. stigs AJCC sjúkdóm (92%); 38,9% voru með M1c, 2,4% voru með M1d sjúkdóm, 8,7% höfðu áður fengið altækar meðferðir, 36% voru með LDH-gildi hærra en eðlileg efri mörk við upphaf þátttöku í rannsókninni. Þrjátíu og níu prósent sjúklinganna voru með sortuæxli með BRAF stökkbreytingu, 75% voru með LAG-3 $\geq 1\%$ og 41% sjúklinganna voru með tjáningu PD-L1 $\geq 1\%$ í æxlisfrumuhimnu. Sjúklingar með mælanlega PD-L1 tjáningu í æxli dreifðust jafnt á milli meðferðarhópanna tveggja. Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu < 1% voru almennt sambærilegir á milli meðferðarhópanna.

Við frumgreiningu hjá meðferðarákvörðunarþýði með miðgildi eftirfylgni 13,21 mánuði (á bilinu 0-33,1 mánuðir), komu fram tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án sjúkdómsversnunar, með miðgildi lifunar án sjúkdómsversnunar sem nam 10,12 mánuði hjá hópnum sem fékk nivolumab ásamt relatlimabi, samanborið við 4,63 mánuði hjá hópnum sem fékk nivolumab (Áhættuhlutfall = 0,75; 95% CI: 0,62; 0,92; p = 0,0055). Við fyrirfram skilgreinda lokagreiningu á heildarlifun hjá meðferðarákvörðunarþýði, með miðgildi eftirfylgni 19,3 mánuði, var heildarlifun ekki tölfræðilega marktæk (Áhættuhlutfall = 0,80, 95% CI: 0,64; 1,01).

Greining hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum samkvæmt PD-L1 tjáningu < 1%

Lykilniðurstöður verkunar hjá undirhópi sjúklinga með PD-L1 tjáningu < 1% í æxli úr könnunargreiningu með miðgildi eftirfylgni 17,78 mánuði (á bilinu: 0,26-40,64 mánuðir) eru teknar saman í töflu 3.

Tafla 3: Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með PD-L1 < 1% æxlisfrumutjáningu (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Lifun án sjúkdómsversnunar		
Áhættuhlutfall (95% CI) ^a		0,68 (0,53; 0,86)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	6,7 (4,7; 12,0)	3,0 (2,8; 4,5)
Tíðni (95% CI) eftir 12 mánuði	42,3 (35,1; 49,4)	26,9 (20,9; 33,3)
Heildarlifun^b		
Áhættuhlutfall (95% CI) ^a		0,78 (0,59; 1,04)
Miðgildi í mánuðum (95% CI)	NR (27,4; NR)	27,0 (17,1; NR)
Tíðni (95% CI) eftir 12 mánuði	73,9 (67,4; 79,4)	67,4 (60,6; 73,3)
Tíðni (95% CI) eftir 24 mánuði	59,6 (52,2; 66,2)	53,1 (45,8; 59,9)
Heildarsvörunartíðni (%)	36,4	24,1
(95% CI)	(29,8; 43,3)	(18,5; 30,4)
Alger svörunartíðni (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Hlutasvörunartíðni (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Stöðugur sjúkdómur (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Áhættuhlutfall samkvæmt ólagskiptu Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu.

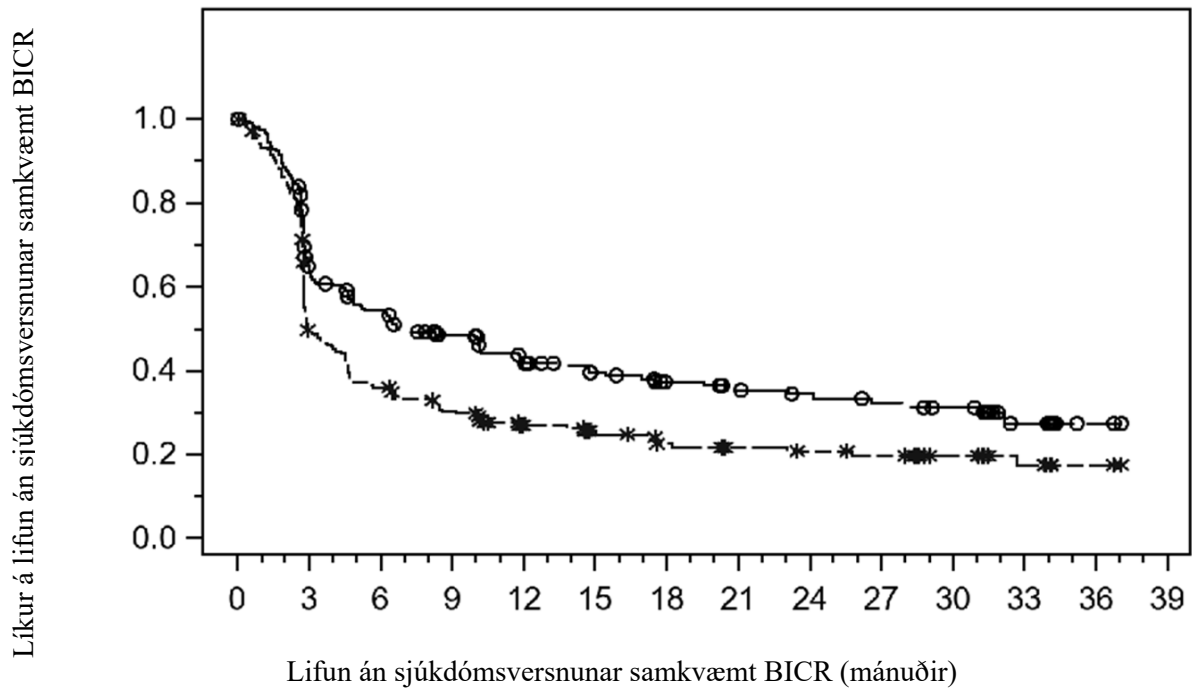
^b Niðurstöður heildarlifunar eru ekki enn fullmótaðar.

Miðgildi lengdar eftirfylgni: 17,78 mánuðir.

NR = ekki náð.

Kaplan-Meier línurit fyrir lifun án sjúkdómsversnunar og heildarlifun hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu < 1% í æxlisfrumum eru sýnd á mynd 1 og 2, í þeirri röð.

Mynd 1: Kaplan-Meier línurit fyrir lifun án sjúkdómsversnunar hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu í æxlisfrumum < 1% (CA224047)

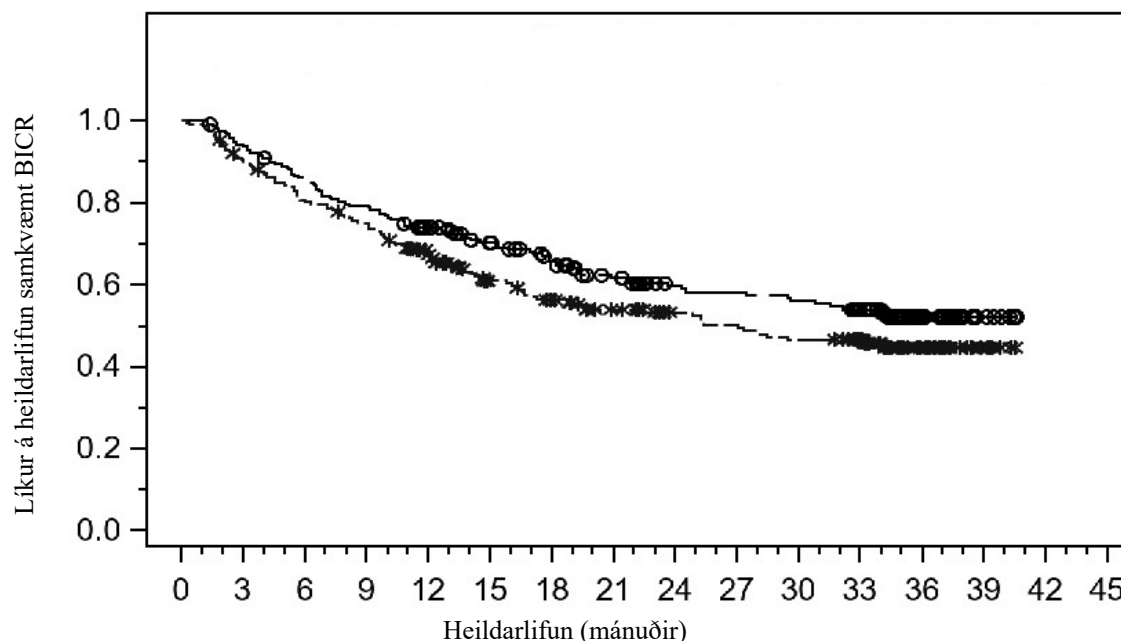


Fjöldi einstaklinga í hættu

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 (tilvik: 124/209), miðgildi (95% CI): 6,67 mánuðir (4,67; 11,99)
- *--- Nivolumab (tilvik: 155/212), miðgildi (95% CI): 2,96 mánuðir (2,79; 4,50)

Mynd 2: Kaplan-Meier línurit fyrir heildarlifun hjá sjúklingum með PD-L1 tjáningu < 1% í æxlisfrumum (CA224047)



Fjöldi einstaklinga í hættu

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 (tilvik: 89/209), miðgildi (95% CI): N.A. (27,43; N.A.)

---*--- Nivolumab (tilvik: 104/212), miðgildi (95% CI): 27,04 mánuðir (17,12; N.A.)

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörfum relatlimab eftir gjöf nivolumabs ásamt relatlimabi var lýst hjá sjúklingum með margs konar krabbamein og sem fengu 20 til 800 mg skammta af relatlimabi á 2 vikna fresti og 160 til 1.440 mg á 4 vikna fresti, annaðhvort sem einlyfjameðferð eða ásamt nivolumabi í 80 eða 240 mg skömmtum á 2 vikna fresti eða 480 mg á 4 vikna fresti.

Þéttni relatlimabs við jafnvægi náðist eftir 16 vikur með gjöf á 4 vikna fresti og altæk uppsöfnun var 1,9-föld. Meðalþéttni (C_{avg}) relatlimabs eftir fyrsta skammtinn hækkaði í skammtahlutfalli við ≥ 160 mg skammta á 4 vikna fresti.

Tafla 4: Margfeldismeðaltal (CV%) útsetningar nivolumabs og relatlimabs fyrir þéttni við jafnvægi eftir gjöf á föstum skammti með 480 mg af nivolumabi og 160 mg af relatlimabi á 4 vikna fresti

	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)

Samkvæmt greiningu á lyfjahlvörfum var áætlað að innrennslistími fyrir fastan skammt af nivolumabi og relatlimabi í 30 mín. og 60 mín. gæfi svipaða útsetningu (< 1% munur) fyrir nivolumabi og relatlimabi.

Í CA224047 var margfeldismeðaltal C_{min} við stöðuga þéttni hjá hópnum sem fékk nivolumab ásamt relatlimabi svipað og hjá hópnum sem fékk nivolumab, með margfeldismeðaltalið 0,931 (95% CI: 0,855-1,013).

Dreifing

Margfeldismeðaltal (CV%) fyrir dreifingarrúmmál nivolumabs við jafnvægi er 6,65 l (19,2%) og fyrir relatlimab er það 6,65 l (19,8%).

Umbrot

Nivolumab og relatlimab eru mAb IgG4 lyf sem búist er við að frálifist í lítil peptíð, amínósýrur og lítil kolvetni í leysikornum eða með innfrumun.

Brotthvarf

Úthreinsun nivolumabs er 21,1% minni [margfeldismeðaltal (CV%); 7,57 ml/klst. (40,1%)] við jafnvægi heldur en eftir fyrsta skammt [9,59 ml/klst. (40,3%)] og loka helmingunartími ($t_{1/2}$) er 26,5 dagar (36,4%).

Úthreinsun relatlimabs er 9,7% minni [margfeldismeðaltal (CV%); 5,48 ml/klst. (41,3%)] við jafnvægi heldur en eftir fyrsta skammt [6,06 ml/klst. (38,9%)]. Eftir gjöf relatlimabs 160 mg og nivolumabs 480 mg á fjögurra vikna fresti er margfeldismeðaltal (CV%) virks helmingunartíma ($t_{1/2}$) relatlimabs 26,2 dagar (37%).

Sérstakir sjúklingahópar

Greining á lyfjahvörfum benti til að eftirfarandi þættir hefðu engin klínískt marktæk áhrif á úthreinsun nivolumabs og relatlimabs: aldur (á bilinu: 17 til 92 ár), kyn [karlar (1.056) og konur (657)] eða kynþáttur [hvítir (1.655), þeldökkir Bandaríkjamenn (167) og asískir (41)]. Líkamsþyngd (á bilinu: 37 til 170 kg) var marktæk skýribreyta fyrir lyfjahvörf nivolumabs og relatlimabs. Aftur á móti voru engin klínískt marktæk áhrif, byggt á greiningu á svörun við útsetningu.

Börn

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að úthreinsun nivolumabs hjá unglíngum með föst æxli sé 36% minni og dreifingarrúmmál sé 16% minna en hjá fullorðnum sjúklingum. Ekki er þekkt hvort það sama eigi við um sjúklinga með sortuæxli og hvort úthreinsun og dreifingarrúmmál relatlimabs séu einnig minni hjá unglíngum en fullorðnum. Aftur á móti, byggt á hermílikönnum á lyfjahvörfum þýðis, er búist við að öryggi og verkun séu svipuð hvað varðar útsetningu fyrir nivolumabi og relatlimabi hjá unglíngum sem vega a.m.k. 30 kg og hjá fullorðnum í sömu þyngd þegar sami ráðlagði skammtur er gefinn.

Skert nýrnastarfsemi

Mat var lagt á áhrif skertrar nýrnastarfsemi á úthreinsun nivolumabs og relatlimabs með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Enginn klínískt marktækur munur var á úthreinsun nivolumabs eða relatlimabs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Mat var lagt á áhrif skertrar lifrastarfsemi á úthreinsun nivolumabs og relatlimabs með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (heildarbilirúbín lægra eða jafnt og eðlileg efri mörk og ASAT yfir eðlilegum efri mörkum eða heildarbilirúbín hærra en 1 til 1,5-föld eðlileg efri mörk og hvaða gildi ASAT sem er) eða meðalskerta lifrastarfsemi (heildarbilirúbín hærra en 1,5 til 3-föld eðlileg efri mörk og hvaða gildi ASAT sem er), samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrastarfsemi. Enginn klínískt marktækur munur á úthreinsun nivolumabs eða relatlimabs kom fram hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrastarfsemi.

Ónæmingargeta

Lág tíðni meðferðartengdra mótéfna gegn nivolumabi og meðferðartengdra mótéfna gegn relatlimabi hafði engin áhrif á lyfjahvörf nivolumabs og relatlimabs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Nivolumab ásamt relatlimabi

Engar dýrarrannsóknir voru gerðar með nivolumabi ásamt relatlimabi til að meta möguleg krabbameinsvaldandi áhrif, eiturverkanir á erfðaeefni eða eiturverkanir á æxlun og þroska.

Í 1 mánaðar rannsókn á öpum sem fengu nivolumab ásamt relatlimabi kom fram bólga í miðtaugakerfi (æðaflækju, æðaskipan, heilahimnum, mænu) og í æxlunarfærum (eistnalypum, sáðblöðrum og eistum). Þótt öryggisbil hafi ekki verið skilgreind fyrir þessi áhrif við þessa lyfjasamsetningu, komu þau fram við skammta sem áætlað er að valdi marktækt hærri útsetningu (13-falt hærri fyrir nivolumab og 97-falt hærri fyrir relatlimab) heldur en útsetning sem náðist hjá sjúklingum.

Relatlimab

Engar upplýsingar úr dýrarrannsóknunum liggja fyrir um áhrif relatlimabs á meðgöngu og frjósemi. Í rannsókn á eiturhrifum á fósturvísa og fóstur hjá músunum, þar sem notast var við and-LAG-3 mótefni úr dýrum af músaætt, komu engin áhrif fram á móður eða þroska. Ekki hefur verið lagt mat á áhrif relatlimabs á þroska fyrir og eftir fæðingu. Aftur á móti, byggt á verkunarhætti, getur hömlun LAG-3 með relatlimabi haft svipuð neikvæð áhrif á meðgöngu og nivolumab. Engar frjósemisrannsóknir með relatlimabi voru gerðar.

Nivolumab

Í meðgöngulíkani dýra af músaætt hefur verið sýnt fram á að hömlun PD-1/PD-L1 leiða truflun þol fyrir fósturinu og auki fósturdauða. Áhrif nivolumabs á þroska fyrir og eftir fæðingu voru metin hjá öpum sem fengu nivolumab tvisvar í viku frá upphafi líffæramyndunar á fyrsta þriðjungi meðgöngu og fram að fæðingu, við útsetningu sem var 8 eða 35 falt meiri en útsetning við klínískan 3 mg/kg skammt nivolumabs (byggt á AUC). Skammtaháð aukning á fósturlátum og aukin dánartíðni nýgotinna dýra kom fram við upphaf seinasta þriðjungs.

Hin afkvæmi kvendýranna sem fengu nivolumab lifðu fram að áætluðum meðgöngulokum án meðferðartengdra klínískra einkenna, breytinga á eðlilegum þroska, áhrifa á líffæraþyngd, eða sýnilegra og smásærra meinafræðilegra breytinga. Niðurstöður vaxtarskráa sem og vansköpunarvaldandi, taugaatferlislegra, ónæmisfræðilegra og klínískt meinafræðilegra þátta á 6 mánaða tímabili eftir fæðingu voru sambærilegar við viðmiðunarhóp. Byggt á verkunarhætti þeirra getur útsetning fósturs fyrir nivolumabi og á svipaðan hátt fyrir relatlimabi þó aukið hættu á þróun ónæmistengdra raskana eða breytt eðlilegri ónæmissvörun og greint hefur verið frá ónæmistengdum rökunum hjá PD-1 og PD-1/LAG-3 genskertum músunum. Rannsóknir á frjósemi hafa ekki verið gerðar á nivolumabi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín

Histidín hýdróklóríð einhýdrat

Súkrósi

Pentetsýra (tvíetýlenþríamínþentaedíksýra)

Pólýsorbit 80 (E433)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar. Innrennsli Opdualag má ekki fara fram samhliða og með sömu innrennsli slöngu og önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár

Þegar innrennslið hefur verið útbúið

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur frá því lausnin var útbúin samkvæmt eftirfarandi (lyfjagjafartíminn er innifalinn):

Undirbúningur innrennslis	Efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki meðan á notkun stendur	
	Geymt við 2°C til 8°C varið ljósi	Geymt við stofuhita (≤ 25°C) og hefðbundna lýsingu
Óþynnt eða þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn	30 dagar	24 klukkustundir (af alls 30 daga geymslu)
Þynnt með 50 mg/ml (5%) af glúkósa stungulyfi, lausn	7 dagar	24 klukkustundir (af alls 7 daga geymslu)

Út frá örverufræðilegum sjónarmiðum á að nota innrennslislausnina strax óháð þynningarefni. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og geymslutími á venjulega ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C nema ef lausnin hefur verið útbúin við stýrðar og fullgildar smitgátaraðstæður (sjá kafla 6.6).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

Órofið hettuglas má geyma við stýrðan stofuhita (allt að 25°C) í allt að 72 klst.

Geymsluskilyrði eftir blöndun innrennslisins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Pakkning með einu 25 ml hettuglasi (gler af gerð I), með tappa (húðað bútýlgúmmi) og gulu smelluinnsigli úr áli. Hvert hettuglas er fyllt með 21,3 ml af lausn sem felur í sér 1,3 ml yfirmagn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Opdualag er afhent í stakskammta hettuglasi og inniheldur engin rotvarnarefni. Þjálfað starfsfólk skal útbúa lausnina í samræmi við góðar starfsreglur, sérstaklega hvað varðar smitgát.

Opdualag er ætlað til notkunar í bláæð, annaðhvort:

- óþynnt, eftir að það hefur verið fært í innrennslisilát með viðeigandi sæfðri sprautu eða
- eftir þynningu samkvæmt eftirfarandi leiðbeiningum:
 - endanlegur styrkur á að vera á bilinu 3 mg/ml af nivolumabi og 1 mg/ml af relatlimabi til 12 mg/ml af nivolumabi og 4 mg/ml af relatlimabi
 - heildarrúmmál til innrennslis má ekki vera meira en 160 ml. Hjá sjúklingum sem vega minna en 40 kg á heildarrúmmál til innrennslis ekki að vera meira en 4 ml fyrir hvert kg líkamsþyngdar.

Til þynningar á Opdualag þykkni má nota annaðhvort:

- natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, eða
- 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyf, lausn.

Undirbúningur innrennslis

- Skoðið Opdualag þykknið með tilliti til agna og mislitunar. Hristið ekki hettuglasið. Opdualag er tær til ópallýsandi, litlaus eða fölgul lausn. Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, mislituð eða inniheldur utanaðkomandi agnir.
- Dragið viðeigandi rúmmál af Opdualag þykkni með viðeigandi sæfðri sprautu og flytjið þykknið í sæft ílát fyrir gjöf í bláæð (etýlvínýlasetat (EVA), pólývínýlklóríð [PVC] eða pólýólefin).
- Ef við á skal þynna Opdualag lausnina með viðeigandi rúmmáli af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn. Til þess að auðvelda undirbúninginn má einnig færa þykknið beint í áfylltan poka sem inniheldur rétt rúmmál af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn.
- Blandið innrennslið varlega með því að sveifla ílátinu lítið eitt. Hristið ekki.

Lyfjagiöf

Opdualag innrennsli má hvorki gefa með þrýstingi (push) né hraðri inndælingu (bolus) í bláæð.

Gefið Opdualag innrennsli í bláæð á 30 mínútum.

Ráðlagt er að gefa innrennslið í gegnum innrennslisett með slöngusíu eða ásettri síu sem er sæfð, án sótthitavalda og með litla próteinbindandi eiginleika (gatastærð 0,2 µm til 1,2 µm).

Opdualag innrennslislausn er samrýmanleg við EVA, PVC og pólýólefin ílát, PVC innrennslisett og og slöngusíur með pólýetersúlfon (PES), nælon og pólývínýliden flúoríð (PVDF) himnum með gatastærð 0,2 µm til 1,2 µm.

Ekki gefa önnur lyf í gegnum sömu innrennslislöngu.

Eftir að skammturinn af Opdualag hefur verið gefinn skal skola slönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) af glúkósa stungulyfi, lausn.

Förgun

Ekki á að geyma ónotaða innrennslislausn til þess að nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1679/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafinn á að tryggja að í hverju landi þar sem Opdualag er markaðssett, verði læknum og sjúklingum/umönnunaraðilum sem gert er ráð fyrir að ávísi og noti Opdualag útvegað öryggiskort fyrir sjúkling.

Öryggiskort fyrir sjúkling á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Að meðferð með Opdualag geti aukið hættu á:
 - Ónæmistengdri lungnabólgu
 - Ónæmistengdri ristilbólgu
 - Ónæmistengdri lifrabólgu
 - Ónæmistengdum innkirtlakvillum
 - Ónæmistengdri nýrnabólgu og vanstarfsemi nýrna
 - Ónæmistengdum aukaverkunum í húð
 - Ónæmistengdri hjartavöðvabólgu
 - Öðrum ónæmistengdum aukaverkunum
- Teikn eða einkenni aukaverkana og hvenær eigi að leita til heilbrigðisstarfsmanna
- Samskiptaupplýsingar um lækinn sem ávísar Opdualag

Markaðsleyfishafi skal samþykkja útlit og efni ofangreinds upplýsingaefnis við lögbær landsyfirvöld fyrir útgáfu Opdualag í hverju aðildarríki.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Opdualag 240 mg/80 mg innrennslisþykkni, lausn
nivolumab/relatlimab

2. VIRK EFNI

Hver ml af þykkni inniheldur 12 mg af nivolumabi og 4 mg af relatlimabi.
Í 20 ml hettuglasi eru 240 mg af nivolumabi og 80 mg af relatlimabi.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pentetsýra, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1679/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI HETTUGLASS

1. HEITI LYFS

Opdualag 240 mg/80 mg sæft þykkni
nivolumab/relatlimab

2. VIRK EFNI

Hver ml af þykkni inniheldur 12 mg af nivolumabi og 4 mg af relatlimabi.
Í 20 ml hettuglasi eru 240 mg af nivolumabi og 80 mg af relatlimabi.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pentetsýra, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Sæft þykkni
20 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
i.v.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1679/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Opdualag 240 mg/80 mg innrennslisþykkni, lausn nivolumab/relatlimab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Nauðsynlegt er að hafa öryggiskort fyrir sjúkling alltaf meðferðis.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Opdualag og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Opdualag
3. Hvernig nota á Opdualag
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Opdualag
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Opdualag og við hverju það er notað

Opdualag er lyf gegn krabbameini sem er notað sem meðferð við langt gengnu sortuæxli (tegund húðkrabbameins sem getur dreifst um líkamann) hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri.

Opdualag inniheldur tvö virk efni: nivolumab og relatlimab. Bæði virku efnin eru einstofna mót efni, en það eru prótein sem eru hönnuð til að þekkja og bindast við sérstakt mark efni í líkamanum. Nivolumab binst við markprótein sem kallast PD-1. Relatlimab binst við markprótein sem kallast LAG-3.

PD-1 og LAG-3 geta slökkt á virkni T-frumna (hvítar blóðfrumur sem eru hluti af náttúrulegu ónæmiskerfi líkamans). Með því að bindast við þessi tvö prótein geta nivolumab og relatlimab hamlað virkni þeirra og komið í veg fyrir að þau stöðvi virkni T-frumna. Þetta hjálpar við að auka virkni T-frumna gegn sortuæxlisfrumunum.

2. Áður en þér er gefið Opdualag

Ekki má nota Opdualag

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nivolumabi, relatlimabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ræddu við lækinn ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Opdualag er notað þar sem það getur valdið:

- Lungnavandamálum, t.d. öndunarerfiðleikum eða hósta. Þetta geta verið merki um bólgu í lungum (lungnabólga eða millivefslungnasjúkdómur).
- Niðurgangi (vatnskenndar, lausar eða línar hægðir) eða bólgu í þörmum (ristilbólga), með einkennum um t.d. magaverk og slím eða blóð í hægðum.

- Lifrabólgu. Einkenni lifrabólgu geta meðal annars verið óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi, gulleit augnhvíta eða húð (gula), verkur hægra megin í maga eða þreyta.
- Bólgu eða vandamálum í nýrum. Einkenni geta meðal annars verið óeðlilegar niðurstöður úr prófum á nýrnastarfsemi eða minnkað þvagmagn.
- Vandamálum í kirtlum sem framleiða hormón (meðal annars heiladingull, skjaldkirtill og nýrnaheittur) sem geta haft áhrif á starfsemi þessara kirtla. Einkenni vanstarfsemi þessara kirtla geta meðal annars verið þreyta (óhemjumikil þreyta), breytingar á þyngd eða höfuðverkur og sjóntruflanir.
- Sykursýki, meðal annars alvarlegum vandamálum sem geta verið lífshættuleg vegna sýru í blóði af völdum sykursýki (ketónblóðsýring). Einkennin geta meðal annars verið meiri svengdar- eða þorstatilfinning en venjulega, aukin þvaglátsþörf, þyngdartap, þreyta eða erfíðleikar við að hugsa skýrt, sætur andardráttur eða með ávaxtakeim, sætt bragð eða málmbragð í munni eða önnur lykt af þvagi eða svita en venjulega, ógleði eða uppköst, magaverkur og djúpur og hraður andardráttur.
- Bólgu í húð sem getur valdið alvarlegum viðbrögðum í húð (þekkt sem húðþekjudrepslos og Stevens-Johnson heilkenni). Einkenni svæsinna viðbragða í húð geta meðal annars verið útbrot, kláði og flögnun húðar (mögulega banvæn).
- Bólgu í hjartavöðva (hjartavöðvabólgu). Einkennin geta meðal annars verið verkur fyrir brjósti, óreglulegur og/eða hraður hjartsláttur, þreyta, bólga í ökkulum eða mæði.
- Eitil- og trafrumnageri með rauðkornaáti. Mjög sjaldgæfur sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið framleiðir of mikið af frumum, svokölluðum trafrumum og eitilfrumum, sem berjast gegn sýkingum undir eðlilegum kringumstæðum. Einkennin geta verið stækkuð lifur og/eða milta, húðútbrot, bólgur eitlar, öndunarerfiðleikar, mar myndast auðveldlega, óeðlileg starfsemi nýrna og hjartakvillar.
- Höfnun líffæris eftir ígræðslu
- Hýsilsótt eftir stofnfrumuígræðslu (þar sem ígræddar frumur frá gjafa ráðast á þínar frumur). Ef þú hefur fengið þess háttar ígræðslu mun lækningin íhuga hvort þú ættir að fá meðferð með Opdualag. Hýsilsótt getur verið slæm og valdið dauða.
- Innrennslistengd viðbrögð sem geta meðal annars verið mæði, kláði eða útbrot, sundl eða hiti.

Látið lækningin tafarlaust vita ef eitthvert þessara einkenna kemur fram eða ef þau versna. Ekki reyna sjálf(ur) að meðhöndla einkennin með öðrum lyfjum. Lækningin getur hugsanlega

- gefið þér önnur lyf til þess að koma í veg fyrir fylgikvilla og draga úr einkennum,
- sleppt næsta skammti af Opdualag,
- eða hætt alfarið meðferð með Opdualag.

Athugið að einkennin geta stundum verið síðbúin og komið fram vikum eða mánuðum eftir síðasta skammt. Lækningin kannar almennt heilsufar þitt áður en meðferð hefst. Einnig verða blóðrannsóknir framkvæmdar meðan á meðferðinni stendur.

Leitaðu ráða hjá lækningunni eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð Opdualag ef:

- þú ert með virkan sjálfsnæmissjúkdóm (þegar líkaminn ræðst á eigin frumur),
- þú ert með sortuæxli í auga,
- þér hefur verið sagt að krabbameinið hafi dreifst til heilans,
- þú hefur tekið lyf til að bæla ónæmiskerfið.

Börn og unglingar

Opdualag á ekki að nota handa börnum yngri en 12 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Opdualag

Áður en þú færð Opdualag skaltu láta lækningu vita ef þú notar lyf sem bæla ónæmiskerfið, eins og barkstera, þar sem slík lyf geta truflað áhrif Opdualag. Þegar þú ert í meðferð með Opdualag gætir þú engu að síður fengið barkstera hjá lækningunni til að draga úr hugsanlegum aukaverkunum sem þú getur fengið meðan á meðferðinni stendur.

Látið lækningu vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða fyrirhugað er að nota. Ekki má nota önnur lyf meðan á meðferðinni stendur nema ræða fyrst við lækningu.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki má nota Opdualag á meðgöngu nema læknirinn hafi eindregið sagt þér að gera það. Áhrif Opdualag á meðgöngu eru ekki þekkt en hugsanlega geta virku efnin nivolumab og relatlimab skaðað fóstrið.

- Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Opdualag stendur og að minnsta kosti í 5 mánuði eftir síðasta skammt af Opdualag.
- Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð með Opdualag stendur skaltu láta lækinn vita.

Ekki er vitað hvort Opdualag berst í brjóstamjólk og hefur áhrif á brjóstmylkinginn. Ræddu við lækinn um ávinning og áhættur áður en brjóstgjöf hefst við eða eftir meðferð með Opdualag.

Akstur og notkun véla

Opdualag hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Samt sem áður skal gæta varúðar við akstur og notkun véla þar til þú ert viss um að þú verðir ekki fyrir aukaverkunum af völdum Opdualag.

Öryggiskort fyrir sjúkling

Lykilupplýsingarnar í þessum fylgiseðli er einnig að finna á öryggiskorti fyrir sjúkling sem læknirinn hefur afhent þér. Mikilvægt er að þú geymir öryggiskortið og sýnir maka þínum eða umönnunaraðilum.

3. Hvernig nota á Opdualag

Hversu mikið Opdualag er gefið

Ráðlagður skammtur með innrennsli hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri er 480 mg af nivolumabi og 160 mg af relatlimabi á 4 vikna fresti. Þessi skammtur er staðfestur fyrir unglíngum sem veiga a.m.k. 30 kg.

Þynna má viðeigandi magn af Opdualag með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyfi fyrir notkun, en það fer eftir skammtinum. Einnig má nota Opdualag óþynnt.

Hvernig Opdualag er gefið

Meðferð með Opdualag er veitt á sjúkrahúsi eða á læknastofu undir eftirliti reynds læknis.

Opdualag er gefið með innrennsli (dreypi) í bláæð á 4 vikna fresti. Það tekur um það bil 30 mínútur að gefa hvert innrennsli.

Læknirinn heldur áfram að gefa þér meðferð með Opdualag svo lengi sem það veitir ávinning eða þar til aukaverkanirnar verða of slæmar.

Ef gleymist að nota Opdualag

Mjög mikilvægt er að þú mætir alltaf til að fá Opdualag á réttum tíma. Ef þú missir af komu til læknis skaltu spyrja lækinn hvenær tímasetja eigi næsta skammt.

Ef hætt er að nota Opdualag

Ef meðferðinni er hætt getur verkun lyfsins horfið. Þú skalt ekki hætta meðferð með Opdualag nema ræða það við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Læknirinn ræðir við þig um aukaverkanirnar og útskýrir áhættu og ávinning meðferðarinnar.

Gerðu þér grein fyrir þýðingarmiklum einkennum bólgu (lýst í kafla 2 í „varnaðarorð og varúðarreglur“). Opdualag virkar á ónæmiskerfið og getur valdið bólgu í hluta líkamans. Bólgan getur valdið alvarlegum skemmdum í líkamanum og sumir bólgusjúkdómar geta verið lífshættulegir og þarfnast meðhöndlunar eða að meðferð með Opdualag sé hætt.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með Opdualag:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þvagfærasýking (í þeim hlutum líkamans sem safna þvagi og skila því úr líkamanum)
- fækkun rauðra blóðkorna (sem flytja súrefni) og hvítra blóðkorna (eítílfrumna, daufkyrninga, hvítkorna, sem eru mikilvæg í að ráðast gegn sýkingum)
- vanstarfsemi skjaldkirtils (sem getur valdið þreytu eða þyngdaraukningu)
- minnkuð matarlyst
- höfuðverkur
- öndunarerfiðleikar; hósti
- niðurgangur (vatnskenndar, lausar eða linar hægðir), uppköst, ógleði, magaverkur, hægðatregða
- útbrot í húð (stundum með blöðrum), breytingar á húðlit með skellum (skjallblettir), kláði
- verkir í vöðvum, beinum og liðum
- þreyta eða máttleysi, hiti.

Breytingar á niðurstöðum úr prófum sem læknirinn gerir geta sýnt:

- óeðlilega lifrarstarfsemi (aukið magn lifrarensímsins alkalífosfatasa, aspartat amínótransferasa, alanín amínótransferasa í blóði).
- óeðlilega nýrnastarfsemi (aukið magn kreatíníns í blóði)
- lækkun natríums og magnesíums og lækkun eða hækkun kalsíums og kalíums.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í efri hluta öndunarvegjar (nefi og efri hluta öndunarvegjar)
- fækkun blóðflagna (frumur sem stuðla að storknun blóðs); fjölgun sumra hvítra blóðfrumna
- minnkað hormónaseyti frá nýrnahettum (nýrnahettur eru fyrir ofan nýru), bólga í heiladingli sem er í grunnhluta heila, ofstarfsemi skjaldkirtils, bólga í skjaldkirtli
- sykursýki, lágt blóðsykursmagn; þyngdartap, hátt magn úrgangsefnisins þvagsýru í blóði, lækkað magn próteinsins albúmíns í blóði, vökvaskortur
- ringlun
- bólga í taugum (sem veldur dofa, máttleysi, náladofa eða sviðaverk í hand- og fótleggjum), sundl, breytt bragðskyn
- bólga í auga (sem veldur sársauka og roða, sjóntruflunum eða óskýrri sjón), sjónvandamál, augnþurrkur, mikil tármyndun
- bólga í hjartavöðva
- bólga í æð sem getur valdið roða, eymslum og þrota
- bólga í lungum (lungnabólga) sem einkennist af hósta og öndunarerfiðleikum; nefstífla
- bólga í þörmum (ristilbólga), brisbólga, magabólga, erfiðleikar við að kyngja, sár í munni og frunsur; munnþurrkur
- lifrabólga
- óeðlilegt hártap eða -þynning (hárlos), einangrað svæði á húð sem verður rautt og klæjar í (hornlagsskæningur), ljósnæmi, húðþurrkur
- liðverkir (iktsýki), vöðvakrampar, máttleysi í vöðvum
- nýrnabilun (breytingar á magni eða lit þvagsins, blóð í þvagi, bólgur ökkla, minnkuð matarlyst), mikið próteinmagn í þvagi
- bjúgur (þroti), flensulík einkenni, hrollur
- viðbrögð í tengslum við gjöf lyfsins.

Breytingar á niðurstöðum úr prófum sem lækurinn gerir geta sýnt:

- óeðlilega virkni í lifur (aukið magn úrgangsefnisins bilirúbíns í blóði, aukið magn lifrarensímsins gamma-glútamýltransferasa í blóði)
- hækkun natríums og magnesíums
- hækkun trópóníns (prótein sem er losað út í blóðið þegar hjartað er skemmt)
- hækkun ensíms sem brýtur niður glúkósa (sykur) (laktat dehydógenasa), ensíms sem brýtur niður fitu (lípasa), ensíms sem brýtur niður sterkju (amýlasa)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólga og sýking í hásekkjum
- röskun þar sem rauð blóðkorn eru eyðilögð hraðar en hægt er að mynda þau (blóðlýsublóðleysi)
- vanstarfsemi heiladinguls sem er í grunnhluta heilans; vanstarfsemi kirtlanna sem framleiða kynhormón
- bólga í heila sem getur valdið ringlun, hita, minnstruflunum eða flogum (heilabólga), tímabundin bólga í taugum sem veldur sársauka, máttleysi og lömum í útlimum (Guillain-Barré heilkenni), bólga í sjóntaug sem getur valdið sjónskerðingu eða algjöru sjóntapi
- bólguröskun sem hefur áhrif á augu, húð og himnum í eyrum, heila og mænu (Vogt-Koyanagi-Haradasjúkdómur), rauð augu
- vökvi í kringum hjartað
- astmi
- bólga í vélinda (opinu á milli háls og maga)
- bólga í gallrás
- húðútbrot og blöðrumyndun á fótleggjum, handleggjum og kvið (blöðrusóttarlíki), húðsjúkdómur með þykkum, rauðum húðskellum, oft með silfrudu hreistri (sóri), ofsakláði (upphleyp útbrot með kláða)
- bólga í vöðvum sem veldur máttleysi, þrota og sársauka, sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið ræðst á kirtlana sem mynda vökva fyrir líkamann, til dæmis tár og munnvatn (Sjögrens heilkenni), bólga í vöðvum sem veldur sársauka eða stífleika, bólga í liðum (sársaukafullur liðasjúkdómur), sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið ræðst á eigin vefi, sem veldur útbreiddri bólgu og vefjaskemmdum í líffærum, til dæmis liðum, húð, heila, lungum, nýrum og æðum (helluroði)
- bólga í nýrum
- engar sáðfrumur í sæði.

Breytingar á niðurstöðum úr prófum sem lækurinn gerir geta sýnt:

- hækkun á c-hvarfgjörnu próteini
- hraðari botnfallsmýndun rauðra blóðkorna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækurinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Opdualag

Þér verður gefið Opdualag á sjúkrahúsi eða læknastofu og heilbrigðisstarfsfólk ber ábyrgð á geymslu lyfsins.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.
Órofið hettuglas má geyma við stýrðan stofuhita (allt að 25°C) í allt að 72 klst.

Ekki skal geyma hluta innrennslislausnarinnar til þess að nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Opdualag inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru nivolumab og relatlimab.
Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 12 mg af nivolumabi og 4 mg af relatlimabi.
Eitt 20 ml hettuglas með þykkni inniheldur 240 mg af nivolumabi og 80 mg af relatlimabi.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pentetsýra, pólýsorbat 80 (E433) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Opdualag og pakkingastærðir

Opdualag innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) er tær eða ópallýsandi, litlaus eða fölgulur vökvi sem er því sem næst laus við agnir.

Það fæst í öskjum sem innihalda eitt hettuglas úr gleri.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Opdualag er afhent í stakskammta hettuglasi og inniheldur engin rotvarnarefni. Þjálfað starfsfólk skal útbúa lausnina í samræmi við góðar starfsreglur, sérstaklega hvað varðar smitgát.

Opdualag er ætlað til notkunar í bláæð, annaðhvort:

- óþynnt, eftir að það hefur verið fært í innrennslisílát með viðeigandi sæfðri sprautu eða
- eftir þynningu samkvæmt eftirfarandi leiðbeiningum:
 - endanlegur styrkur fyrir innrennslis á að vera á bilinu 3 mg/ml af nivolumabi og 1 mg/ml af relatlimabi til 12 mg/ml af nivolumabi og 4 mg/ml af relatlimabi.
 - heildarmagn til innrennslis má ekki vera meira en 160 ml. Hjá sjúklingum sem vega minna en 40 kg á heildarmagn til innrennslis ekki að vera meira en 4 ml fyrir hvert kg líkamspýngdar.

Til þynningar á Opdualag þykkni má nota annaðhvort:

- natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, eða
- 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyf, lausn.

Undirbúningur innrennslis

- Skoðið Opdualag þykknið með tilliti til agna og mislitunar. Hristið ekki hettuglasið. Opdualag er tær til ópallýsandi, litlaus eða fölgul lausn. Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, mislituð eða inniheldur utanaðkomandi agnir.
- Dragið viðeigandi magn af Opdualag þykkni með viðeigandi sæfðri sprautu og flytjið þykknið í sæft ílát fyrir gjöf í bláæð (etýlvínýlasetat (EVA), pólývínýlklóríð (PVC) eða pólýólefin). Hvert hettuglas er fyllt með 21,3 ml af lausn sem felur í sér 1,3 ml yfirmagn.
- Ef við á skal þynna Opdualag lausnina með viðeigandi magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn. Til þess að auðvelda undirbúninginn má einnig færa þykknið beint í áfylltan poka sem inniheldur rétt magn af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa stungulyfi, lausn.
- Blandið innrennslisvökvann varlega með því að sveifla ílátinu lítið eitt. Hristið ekki.

Lyfjagjöf

Opdualag innrennslisli má hvorki gefa með þrýstingi (push) né hraðri inndælingu (bolus) í bláæð.

Gefið Opdualag innrennslisli í bláæð á 30 mínútum.

Ráðlagt er að nota innrennslissett og slöngusíu eða ásetta síu sem er sæfð, án sóthitavalda og með litla próteinbindandi eiginleika (gatastærð 0,2 µm til 1,2 µm).

Opdualag innrennslislausn er samrýmanleg við EVA, PVC og pólýólefin ílát, PVC innrennslissett og slöngusíur með pólýetersúlfon (PES), nælon og pólývínýliden flúoríð (PVDF) himnum með gatastærð 0,2 µm til 1,2 µm.

Ekki gefa önnur lyf í gegnum sömu innrennslisslöngu.

Eftir að skammturinn af Opdualag hefur verið gefinn skal skola slönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) af glúkósa stungulyfi, lausn.

Geymsluskilyrði og geymsluþol

Órofið hettuglas

Opdualag á að **geyma í kæli** (2°C til 8°C). Hettuglösin á að geyma í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Opdualag má ekki frjósa.

Órofið hettuglas má geyma við stýrðan stofuhita allt að 25°C í allt að 72 klst.

Ekki skal nota Opdualag eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þegar innrennslið hefur verið útbúið

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur frá því lausnin var útbúin samkvæmt eftirfarandi (lyfjagjafartíminn er meðtalinn):

Undirbúningur innrennslis	Efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki meðan á notkun stendur	
	Geymt við 2°C til 8°C varið ljósi	Geymt við stofuhita ($\leq 25^\circ\text{C}$) og hefðbundna lýsingu
Óþynnt eða þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn	30 dagar	24 klukkustundir (af alls 30 daga geymslu)
Þynnt með 50 mg/ml (5%) af glúkósa stungulyfi, lausn	7 dagar	24 klukkustundir (af alls 7 daga geymslu)

Út frá örverufræðilegum sjónarmiðum á að nota innrennslislausnina strax óháð þynningarefni. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og geymslutími á venjulega ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C nema ef lausnin hefur verið útbúin við stýrðar og fullgildar smitgátaraðstæður

Förgun

Ekki á að geyma ónotaða innrennslislausn til þess að nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.