

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Opdualag 240 mg/80 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml steriiliä infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 12 mg nivolumabia ja 4 mg relatlimabia. Yksi 20 ml:n injektioampulli sisältää 240 mg nivolumabia ja 80 mg relatlimabia.

Nivolumabi ja relatlimabi ovat humaaneja monoklonaalisia immunoglobuliini G4 (IgG4) -vastaaineita, jotka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai opalisoiva, väritön tai kellertävä neste, joka on periaatteessa hiukkaseton. Liuoksen pH-arvo on noin 5,8 ja osmolaalisuus noin 310 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opdualag on tarkoitettu edenneen melanooman (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut) ensilinjan hoidoksi sellaisille aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla kasvainsolujen PD-L1:n ilmentymistaso on < 1 %.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin on oltava perehtynyt syövän hoitoon.

Potilaille, joita hoidetaan Opdualag-valmisteella, on annettava potilaskortti ja kerrottava Opdualag-hoidon riskeistä (ks. myös pakkausseloste).

PD-L1-testi

Opdualag-hoitoa annetaan vain potilaille, joilla kasvaimen PD-L1-ilmentymistaso on vahvistettu validoidulla testillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Annostus

Suosittelun annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille on 480 mg nivolumabia ja 160 mg relatlimabia 4 viikon välein infuusiona laskimoon 30 minuutin kuluessa. Tämä annos on varmistettu vähintään 30 kg painaville nuorille potilaille (ks. kohta 5.2).

Opdualag-hoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa. Annoksen suurentamista tai pienentämistä ei suositella. Annosten siirtäminen myöhemmäksi tai hoidon keskeytys voi olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden

vuoksi. Taulukossa 1 on ohjeet hoidon lopettamiseen ja keskeyttämiseen. Kohdassa 4.4 on yksityiskohtaiset ohjeet immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon.

Taulukko 1: Opdualag-hoidon suositellut muutokset

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Immuunivälitteinen keuhkotulehdus	Asteen 2 keuhkotulehdus	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät, radiologisesti havaittavat poikkeavuudet paranevat ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan.
	Asteen 3 tai 4 keuhkotulehdus	Lopeta hoito pysyvästi.
Immuunivälitteinen koliitti	Asteen 2 tai 3 ripuli tai koliitti	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät ja mahdollisesti tarvittava kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan.
	Asteen 4 ripuli tai koliitti	Lopeta hoito pysyvästi.
Immuunivälitteinen maksatulehdus	Aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)- tai alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvojen nousu yli 3 kertaa ja enintään 5 kertaa normaalin ylärajan (ULN) tai Kokonaisbilirubiiniarvon nousu yli 1,5 kertaa ja enintään 3 kertaa ULN	Keskeytä hoito, kunnes laboratorioarvot palaavat ennalleen ja mahdollisesti tarvittava kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan.
	ASAT- tai ALAT-arvojen nousu yli 5 kertaa ULN riippumatta lähtötilanteesta tai Kokonaisbilirubiiniarvon nousu yli 3 kertaa ULN tai Samanaikaisesti ASAT- tai ALAT-arvojen nousu yli 3 kertaa ULN ja kokonaisbilirubiiniarvon nousu yli 2 kertaa ULN	Lopeta hoito pysyvästi.
Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö	Asteen 2 tai 3 nousu kreatiniiniarvossa.	Keskeytä hoito, kunnes kreatiniiniarvo palaa ennalleen ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan.
	Asteen 4 nousu kreatiniiniarvossa	Lopeta hoito pysyvästi.

Immuunivälitteinen haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Immuunivälitteiset umpierityshäiriöt	Oireiset asteen 2 tai 3 kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta, hypofysiitti Asteen 2 lisämunaisten vajaatoiminta Asteen 3 diabetes	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät ja kortikosteroidihoito (jos sitä tarvitaan akuutin tulehduksen oireisiin) on toteutettu kokonaan. Hoitoa pitää jatkaa yhdessä hormonikorvaushoidon ^a kanssa niin kauan kuin oireita on.
	Asteen 4 kilpirauhasen vajaatoiminta Asteen 4 kilpirauhasen liikatoiminta Asteen 4 hypofysiitti Asteen 3 tai 4 lisämunaisten vajaatoiminta Asteen 4 diabetes	Lopeta hoito pysyvästi.
Immuunivälitteiset ihohaitat	Asteen 3 ihottuma	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan.
	Epäilty Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)	Keskeytä hoito.
	Asteen 4 ihottuma Vahvistettu SJS/TEN	Lopeta hoito pysyvästi (ks. kohta 4.4).
Immuunivälitteinen myokardiitti	Asteen 2 myokardiitti	Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan ^b
	Asteen 3 tai 4 myokardiitti	Lopeta hoito pysyvästi.
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset	Asteen 3 (ensimmäistä kertaa)	Keskeytä hoito.
	Asteen 4 tai uusiutunut asteen 3; jatkuva asteen 2 tai 3 huolimatta hoidon muutoksista; kortikosteroidin vuorokausiannosta ei pystytä vähentämään 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa	Lopeta hoito pysyvästi.

Huom.: Toksisuus on luokiteltu NCI-CTCAE-haittavaikutusluokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 5.0 mukaan.

^a Suositukset hormonikorvaushoidon käytöstä on annettu kohdassa 4.4.

^b Opdualag-hoidon uudelleen aloittamisen turvallisuutta potilaille, joilla on aikaisemmin ollut immuunivälitteinen myokardiitti, ei tunneta.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Opdualag-hoidon turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita (≥ 65 vuotta) (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on niin vähän tietoa, ettei ryhmää koskevia johtopäätöksiä voida tehdä.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia (ks. kohta 5.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista on niin vähän tietoa, ettei ryhmää koskevia johtopäätöksiä voida tehdä.

Antotapa

Opdualag on tarkoitettu annosteltavaksi vain laskimoon. Se annetaan infuusiona laskimoon 30 minuutin kuluessa.

Opdualag-valmistetta ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona eikä boluksena. Opdualag voidaan antaa laimentamattomana tai laimentaa 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuisella natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistamiseen ja käsittelyyn ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

PD-L1-statuksen arviointi

Kasvaimen PD-L1-statuksen arviointiin on ehdottomasti käytettävä hyvin validoitua ja robustia menetelmää.

Immuunivälitteiset haittavaikutukset

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidossa voi ilmetä immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, jotka edellyttävät asianmukaista hoitoa, kuten kortikosteroidihoitoa ja muutosta hoidossa (ks. kohta 4.2).

Useampaan kuin yhteen elinjärjestelmään vaikuttavia immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia voi ilmetä samanaikaisesti.

Potilaita on seurattava jatkuvasti (vähintään viisi kuukautta viimeisen annoksen jälkeen), sillä haittavaikutus voi tulla missä hyvänsä vaiheessa Opdualag-hoitoa tai vasta sen päätyttyä.

Epäiltyjen immuunivälitteisten haittavaikutusten riittävä arviointi on tehtävä syiden vahvistamiseksi tai muiden aiheuttajien poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vakavuuden perusteella Opdualag-hoito on keskeytettävä ja annettava kortikosteroideja. Jos haittavaikutuksen hoitoon käytetään kortikosteroideilla aikaansaatua immunosuppressiota, kortikosteroidiannoksen vähentäminen on aloitettava tilan alkaessa korjaantua, ja siihen on käytettävä vähintään kuukausi. Kortikosteroidihoidon liian nopea vähentäminen voi pahentaa haittavaikutusta tai aiheuttaa haittavaikutuksen uusiutumisen. Muu immunosuppressiivinen lääke on syytä lisätä hoito-ohjelmaan, jos haittavaikutus pahenee tai ei parane kortikosteroidien käytöstä huolimatta.

Opdualag-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen potilaan saadessa immunosuppressiivisia annoksia kortikosteroideja tai muuta immunosuppressiivista hoitoa. Immunosuppressiivista hoitoa saaville potilaille voidaan antaa profylaktista antibioottihoitoa opportunististen infektioiden ehkäisemiseksi.

Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi, jos yksikään vakava immuunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai jos yksikään immuunivälitteinen haittavaikutus on hengenvaarallinen.

Immuunivälitteinen keuhkotulehdus

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa keuhkotulehdusta tai interstitiaalista keuhkosairautta, myös kuolemaan johtanut tapaus (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava keuhkotulehduksen löydösten ja oireiden varalta. Näitä ovat esimerkiksi radiologiset

muutokset (kuten fokaaliset mattalasimuutokset, läiskittäiset infiltraatit), hengenahdistus ja hypoksia. Infektioihin ja sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 keuhkotulehdus, Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 2–4 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 (oireinen) keuhkotulehdus, Opdualag-hoito on keskeytettävä ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia. Tilan parannuttua Opdualag-hoitoa voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannosta on suurennettava tasolle, joka vastaa 2–4 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia, ja Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen koliitti

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa ripulia ja koliittia (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava ripulin ja muiden koliitin oireiden varalta, joita ovat esimerkiksi vatsakipu ja veriset tai limaiset ulosteet. Sytomegalovirus (CMV) -infektioita tai niiden uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, joilla on kortikosteroidihoitoon reagoimaton immuunivälitteinen koliitti. Infektiot ja ripulin muut syyt on suljettava pois, joten asianmukaiset laboratoriotestit ja muut tutkimukset on tehtävä. Jos kortikosteroidihoitoon reagoimattoman immuunivälitteisen koliitin diagnoosi varmistuu, vaihtoehtoisen immunosuppressantin lisäämistä kortikosteroidihoitoon tai kortikosteroidihoidon korvaamista on harkittava.

Jos potilaalla on asteen 4 ripuli tai koliitti, Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 3 ripuli tai koliitti, Opdualag-hoito on keskeytettävä ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia. Tilan parannuttua Opdualag-hoitoa voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi.

Jos potilaalla on asteen 2 ripuli tai koliitti, Opdualag-hoito on keskeytettävä. Jos ripuli tai koliitti jatkuu, se on hoidettava antamalla kortikosteroideja annoksina, jotka vastaavat 0,5–1 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia. Tilan parannuttua Opdualag-hoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannosta on suurennettava tasolle, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia, ja Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen maksatulehdus

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa maksatulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava maksatulehduksen löydösten ja oireiden, kuten transaminaasi- ja kokonaisbilirubiiniarvon nousun, varalta. Infektiot ja sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on ASAT- tai ALAT-arvojen nousu yli 5 kertaa ULN lähtötilanteeseen katsomatta, kokonaisbilirubiiniarvon nousu yli 3 kertaa ULN tai samanaikaisesti ASAT- tai ALAT-arvojen nousu yli 3 kertaa ULN ja kokonaisbilirubiiniarvon nousu yli 2 kertaa ULN, Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia.

Jos potilaalla on ASAT- tai ALAT-arvojen nousu yli 3 kertaa ULN ja enintään 5 kertaa ULN tai kokonaisbilirubiiniarvon nousu yli 1,5 kertaa ULN ja enintään 3 kertaa ULN, Opdualag-hoito on keskeytettävä. Jos nämä laboratorioarvot ovat jatkuvasti koholla, potilaalle on annettava kortikosteroideja annoksina, jotka vastaavat 0,5–1 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia. Tilan parannuttua Opdualag-hoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannosta on suurennettava tasolle, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia, ja Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa munuaistulehdusta ja munuaisten toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava munuaistulehduksen tai munuaisten toimintahäiriön löydösten ja oireiden varalta. Useimmilla potilailla tila ilmenee seerumin kreatiniiniarvon suurenemisena ilman oireita. Sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 4 seerumin kreatiniiniarvon nousu, Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 tai 3 seerumin kreatiniiniarvon nousu, Opdualag-hoito on keskeytettävä ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 0,5–1 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Tilan parannuttua Opdualag-hoitoa voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannosta on suurennettava tasolle, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia, ja Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteiset umpierityshäiriöt

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeita umpierityshäiriöitä, kuten kilpirauhasen vaja- ja liikatoimintaa, lisämunuaisten vajaatoimintaa (mukaan lukien lisämunuaiskuoren sekundaarista vajaatoimintaa), hypofysiittiä (mukaan lukien hypopituitarismia) ja diabetes mellitusta. Diabeettista ketoasidoosia on todettu nivolumabi-monoterapian yhteydessä, ja sitä voi mahdollisesti ilmetä nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava umpierityshäiriöiden kliinisten löydösten ja oireiden ja hyperglykemian sekä kilpirauhasen toiminnan muutosten varalta (hoidon alussa, jaksoittain hoidon aikana ja kliinisen arvioinnin pohjalta). Tila saattaa ilmetä potilailla väsymyksenä, päänsärkinä, mielialamuutoksina, vatsakipuina, epätavallisena vatsan toimintana ja matalana verenpaineena tai epäspesifisinä oireina, jotka voivat muistuttaa muita syitä kuten aivojen etäpesäke tai taustasairaus. Jos vaihtoehtoisia syitä ei ole tunnistettu, umpierityshäiriöiden oireet tai löydökset on katsottava immuunivälitteisiksi.

Kilpirauhasen toimintahäiriö

Jos potilaalla on kilpirauhasen vajaatoiminnan oireita, Opdualag-hoito on keskeytettävä ja korvaushoito kilpirauhashormonilla aloitettava tarpeen mukaan. Jos potilaalla on kilpirauhasen liikatoiminnan oireita, Opdualag-hoito on keskeytettävä ja kilpirauhasen toimintaa estävä hoito on aloitettava tarpeen mukaan. Kortikosteroidien käyttöä 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia vastaavina annoksina on harkittava myös, jos epäillään akuuttia kilpirauhashulehdusta. Tilan parannuttua Opdualag-hoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Kilpirauhasen toimintaa on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että hormonikorvaushoito on asianmukaisella tasolla. Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeä uhkaava (asteen 4) kilpirauhasen liika- tai vajaatoiminta.

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on vakava (asteen 3) tai henkeä uhkaava (asteen 4) lisämunuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on asteen 2 lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita, Opdualag-hoito on keskeytettävä ja fysiologinen kortikosteroidikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Lisämunuaisten toimintaa ja hormonipitoisuuksia on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että kortikosteroidikorvaushoito on asianmukaisella tasolla.

Hypofysiitti

Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeä uhkaava (asteen 4) hypofysiitti. Jos potilaalla on asteen 2 tai 3 hypofysiitin oireita, Opdualag-hoito on keskeytettävä ja hormonikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Kortikosteroidien käyttöä 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia vastaavina annoksina on harkittava myös, jos epäillään akuuttia aivolisäkkeen tulehdusta. Tilan parannuttua Opdualag-hoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Aivolisäkkeen toimintaa ja hormonipitoisuuksia on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että hormonikorvaushoito on asianmukaisella tasolla.

Diabetes mellitus

Jos potilaalla on diabeteksen oireita, Opdualag-hoito on keskeytettävä ja insuliinikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Verensokeripitoisuuksia on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että insuliinikorvaushoito on asianmukaisella tasolla. Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeä uhkaava diabetes.

Immuunivälitteiset ihohaitat

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa ihottumaa (ks. kohta 4.8). Opdualag-hoito on keskeytettävä asteen 3 ihottumassa ja lopetettava asteen 4 ihottumassa. Vaikeaa ihottumaa on hoidettava suurella kortikosteroidiannoksella, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

SJS:ää ja TEN:iä on havaittu harvoin nivolumabi-monoterapian yhteydessä, ja joissain tapauksissa tila on johtanut kuolemaan. Niitä voi mahdollisesti ilmetä nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä. Jos SJS:n tai TEN:n oireita tai löydöksiä epäillään, Opdualag-hoito on keskeytettävä ja potilas on ohjattava niihin erikoistuneeseen yksikköön arviointia ja hoitoa varten. Jos potilaalla varmistetaan SJS tai TEN Opdualag-hoidon aikana, suositellaan hoidon lopettamista pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan Opdualag-hoitoa potilaalle, jolla on aikaisemmin ollut vaikea tai henkeä uhkaava ihohaitta aiemman toisen immuunijärjestelmää stimuloivan syöpälääkehoidon aikana.

Immuunivälitteinen myokardiitti

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa immuunivälitteistä myokardiittia. Myokardiitin diagnosointi vaatii vahvan epäilyn. Potilaat, joilla on sydän- tai sydän- ja keuhko-oireita, on syytä arvioida mahdollisen myokardiitin varalta. Myokardiittia epäiltäessä on aloitettava riipeästi hoito suurella steroidiannoksella (prednisoni 1–2 mg/kg/vrk tai metyyliiprednisoloni 1–2 mg/kg/vrk) ja konsultoitava viipymättä kardiologian asiantuntijaa diagnoosin varmistamista varten nykyisten hoitosuosituksen mukaisesti. Myokardiittidiagnoosin varmistuttua Opdualag-hoito on keskeytettävä tai lopetettava pysyvästi alla kuvatun mukaisesti.

Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 myokardiitti, Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 2–4 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla on asteen 2 myokardiitti, Opdualag-hoito on keskeytettävä ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Tilan parannuttua Opdualag-hoidon aloittamista uudelleen voi harkita kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoito aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannos on suurennettava tasolle, joka vastaa 2–4 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia ja Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Muut immuunivälitteiset häiritsevät vaikutukset

Seuraavia kliinisesti merkittäviä immuunivälitteisiä häiritseviä vaikutuksia on raportoitu harvoin nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon saaneilla potilailla: suonikalvoston tulehdus, haimatulehdus, Guillain–Barrén oireyhtymä, myosiitti/rabdomyolyyysi, enkefaliitti, hemolyyttinen anemia, Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä (VKH).

Seuraavia muita kliinisesti merkittäviä immuunivälitteisiä häiritseviä vaikutuksia on raportoitu harvoin nivolumabi-monoterapiaa tai nivolumabia yhdessä muiden myyntiluvallisten lääkkeiden kanssa saaneilla potilailla: demyelinaatio, autoimmuunineuropatia (mukaan lukien kasvo- ja loitontajahermon halvaus), myasthenia gravis, myasteeninen oireyhtymä, aseptinen aivokalvotulehdus, gastriitti, sarkoidoosi, duodeniitti, lisäkilpirauhasten vajaatoiminta ja ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus.

Immuunivälitteistä haittavaikutusta epäiltäessä potilaan tila on arvioitava riittävän tarkasti, jotta pystytään vahvistamaan haittavaikutuksen etiologia tai sulkemaan pois muut syyt. Haittavaikutuksen vakavuuden perusteella Opdualag-hoito on keskeytettävä ja annettava kortikosteroideja. Tilan parannuttua Opdualag-hoitoa voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Opdualag-hoito on lopetettava pysyvästi, jos yksikään vakava immuunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai jos yksikään immuunivälitteinen haittavaikutus on hengenvaarallinen.

Muut tärkeät varoitukset ja varotoimet, luokkavaikutukset mukaan lukien

PD-1:n estäjillä hoidetuilla potilailla valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu hyljintäreaktioita kiinteän elimen siirron jälkeen. Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoito saattaa suurentaa hyljintäreaktion riskiä kiinteän elimen saaneilla potilailla. Näillä potilailla nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon hyötyjä mahdollisen hyljintäreaktion riskiin nähden on arvioitava huolellisesti.

Hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia (HLH) on havaittu nivolumabi-monoterapian, nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon sekä nivolumabin ja muiden lääkkeiden yhdistelmähoidon yhteydessä. Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on raportoitu kuolemaan johtanut tapaus. On noudatettava varovaisuutta, kun nivolumabia annetaan yhdistelmähoitona relatlimabin kanssa. Jos potilaalla on vahvistettu HLH, on lopetettava nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon käyttö ja aloitettava HLH:n hoito.

Potilailla, joita hoidettiin nivolumabilla ennen allogeenista hematopoieettista kantasolujen siirtoa (HSCT) tai sen jälkeen, on ilmoitettu nopeasti alkavaa ja vaikea-asteista käänteishyljintää (GVHD), joka on joskus johtanut kuolemaan. Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoito saattaa lisätä vaikea-asteisen käänteishyljinnän ja kuoleman riskiä potilailla, jotka ovat saaneet allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron; erityisesti potilailla, joilla on aiemminkin ollut käänteishyljintää. Näillä potilailla nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon hyötyjä mahdolliseen riskiin nähden on arvioitava huolellisesti.

Infuusioreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vaikeita infuusioreaktioita nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä. (ks. kohta 4.8). Vaikeissa tai henkeä uhkaavissa infuusioreaktiotapauksissa Opdualag-infuusio täytyy keskeyttää ja antaa asianmukaista lääketieteellistä hoitoa. Potilaat, jotka saavat lievän tai keskivaikean infuusioreaktion, voivat saada Opdualag-hoitoa huolellisessa seurannassa ja käyttämällä infuusioreaktioita estävää hoitoa paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti.

Edenneen melanooman pivotaalisesta kliinisestä tutkimuksesta poissuljetut potilaat

Potilaat, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, keskisuuri- tai suuriannoksista systeemistä kortikosteroidihoitoa tai immunosuppressiivisia lääkevalmisteita vaativa sairaus, uvean melanooma, aktiivisia tai hoitamattomia aivometastaaseja tai leptomeningeaalaisia metastaaseja, sekä potilaat, joilla oli anamneesissa myokardiitti, troponiiniarvojen nousu > 2 kertaa ULN tai ECOG-toimintakykyluokka ≥ 2 , suljettiin pois nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon pivotaalisesta kliinisestä tutkimuksesta. Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Potilaskortti

Lääkettä määrävän lääkärin on keskusteltava Opdualag-hoidon riskeistä potilaan kanssa. Potilaille annetaan potilaskortti, jota hänen pyydetään pitämään aina mukanaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nivolumabi ja relatlimabi ovat kumpikin humaaneja monoklonaalisia vasta-aineita, eikä yhteisvaikutustutkimuksia ole tehty. Koska monoklonaaliset vasta-aineet eivät metaboloitu sytokromi P450 (CYP) entsyymien eivätkä muiden vaikuttavia aineita metaboloivien entsyymien vaikutuksesta, muiden samaan aikaan käytettyjen lääkevalmisteiden näitä entsyymejä estävien tai indusoivien vaikutusten ei odoteta vaikuttavan relatlimabin tai nivolumabin farmakokinetiikkaan.

Nivolumabin ja relatlimabin ei odoteta vaikuttavan sellaisten vaikuttavien aineiden farmakokinetiikkaan, jotka metaboloituvat CYP-entsyymien vaikutuksesta, koska nivolumabi ja relatlimabi eivät moduloi merkittävästi sytokiineja eikä niillä siten ole vaikutusta sytokromi P450 -entsyymien ilmentymiseen.

Systeeminen immunosuppressio

Systeemisten kortikosteroidien ja muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä ennen nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon aloitusta on vältettävä, koska ne saattavat vaikuttaa farmakodynaamiseen aktiviteettiin. Systeemisiä kortikosteroideja ja muita immunosuppressiivisia lääkkeitä voi kuitenkin käyttää nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon alettua immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Opdualag-valmistetta ei suositella käytettäväksi sellaisten naisten hoitoon, jotka saattaisivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä, paitsi siinä tapauksessa, että kliininen hyöty on merkittävämpi kuin mahdollinen riski. Tehokasta ehkäisy menetelmää on käytettävä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Opdualag-annoksen jälkeen.

Raskaus

On vain vähän tietoja nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon käytöstä raskaana oleville naisille. Vaikutusmekanismien ja eläinkokeista saatujen tietojen perusteella nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoido voi aiheuttaa sikiötoksisiteettia, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on todettu alkio- ja sikiötoksisuutta nivolumabia saaneilla eläimillä (ks. kohta 5.3). Ihmisen IgG4:n tiedetään läpäisevän veri-istukkaesteen, ja nivolumabi ja relatlimabi ovat IgG4-luokan vasta-aineita. Siksi nivolumabi ja relatlimabi voivat potentiaalisesti siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Opdualag-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka saattaisivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä, paitsi siinä tapauksessa, että kliininen hyöty on merkittävämpi kuin mahdollinen riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö nivolumabi ja/tai relatlimabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen immunoglobuliinien tiedetään erittyvän rintamaitoon ensimmäisten synnytyksen jälkeisten päivien aikana, minkä jälkeen pitoisuudet pienenevät pian matalalle tasolle. Imetettävälle lapselle tämän lyhyen ajanjakson aikana koituvaa riskiä ei siis voida sulkea pois. Tämän jälkeen Opdualag-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Hedelmällisyys

Nivolumabin ja/tai relatlimabin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Siksi niiden vaikutusta miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Opdualag-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska haittavaikutukset, kuten uupumus ja huimaus, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8), potilaita on kehotettava varovaisuuteen ajamisessa ja koneiden käytössä, kunnes he ovat varmoja, ettei Opdualag-valmisteella ole heihin haitallista vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidoon liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia (ks. alla kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”). Kohdassa 4.4 on haittavaikutusten hoito-ohjeet.

Yleisimmät haittavaikutukset ovat uupumus (41 %), muskuloskeletaalin kipu (32 %), ihottuma (29 %), artralgia (26 %), ripuli (26 %), kutina (26 %), päänsärky (20 %), pahoinvointi (19 %), yskä (16 %), ruokahalun heikkeneminen (16 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (16 %), vatsakipu (14 %), vitiligo (13 %), kuume (12 %), ummetus (11 %), virtsatieinfektio (11 %), hengenahdistus (10 %) ja oksentelu (10 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset ovat lisämunuaisten vajaatoiminta (1,4 %), anemia (1,4 %), selkäkipu (1,1 %), koliitti (1,1 %), ripuli (1,1 %), myokardiitti (1,1 %), keuhkokuume (1,1 %) ja virtsatieinfektio (1,1 %). Asteen 3–5 haittavaikutusten ilmaantuvuus edennyttä melanoomaa (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut) sairastavilla potilailla oli 43 % nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä ja 35 % nivolumabihoidon yhteydessä.

Tiivistelmä haittavaikutuksista taulukkona

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon turvallisuutta arvioitiin 355 potilaalla, jotka sairastivat edennyttä melanoomaa (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut) (tutkimus CA224047). Taulukossa 2 esitetään tutkimustiedoista kootut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon (seuranta-ajan mediaani 19,94 kuukautta). Edellä olevat ja taulukossa 2 esitetyt yleisyydet perustuvat mistä tahansa syystä johtuvien haittatapahtumien yleisyyteen. Haittavaikutukset on jaettu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysryhmässä vakavimmasta lähtien.

Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleinen	virtsatieinfektio
Yleinen	ylähengitystieinfektio
Melko harvinainen	karvatuppitulehdus
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	anemia ^a , lymfopenia ^a , neutropenia ^a , leukopenia ^a
Yleinen	trombosytopenia ^a , eosinofilia
Melko harvinainen	hemolyyttinen anemia
Umpieritys	
Hyvin yleinen	kilpirauhasen vajaatoiminta
Yleinen	lisämunuaisten vajaatoiminta, hypofysiitti, kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhastulehdus
Melko harvinainen	hypopituuitarismi, hypogonadismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	ruokahalun heikkeneminen
Yleinen	diabetes mellitus, hypoglykemia ^a , painon lasku, hyperurikemia, hypoalbuminemia, kuivumistila
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	sekavuustila
Hermosto	
Hyvin yleinen	päänsärky
Yleinen	perifeerinen neuropatia, huimaus, dysgeusia
Melko harvinainen	enkefaliitti, Guillain–Barrén oireyhtymä, näköhermotulehdus
Silmät	
Yleinen	uveiitti, näön heikentyminen, kuivat silmät, lisääntynyt kyyneleritys
Melko harvinainen	Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä, silmän verekkyyks

Sydän	
Yleinen	myokardiitti
Melko harvinainen	perikardiaalinen effuusio
Verisuonisto	
Yleinen	laskimotulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	hengenahdistus, yskä
Yleinen	pneumoniitti ^b , nenän tukkoisuus
Melko harvinainen	astma
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ummetus
Yleinen	koliitti, haimatulehdus, gastriitti, dysfagia, stomatiitti, suun kuivuminen
Melko harvinainen	ruokatorvitulehdus
Maksa ja sappi	
Yleinen	maksatulehdus
Melko harvinainen	sappitietulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	ihottuma, vitiligo, kutina
Yleinen	alopesia, likenoidi keratoosi, valoherkkyysreaktio, kuiva iho
Melko harvinainen	pemfigoidi, psoriaasi, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	muskuloskeetaalinen kipu, artralgia
Yleinen	artriitti, lihaskouristukset, lihashaikkous
Melko harvinainen	myosiitti, Sjögrenin oireyhtymä, polymyalgia rheumatica, nivelreuma, systeeminen lupus erythematosus
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen	munuaisten vajaatoiminta, proteinuria
Melko harvinainen	nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	atsoospermia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	uupumus, kuume
Yleinen	turvotus, influenssan kaltainen sairaus, vilunväristykset
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	lisääntynyt ASAT ^a , lisääntynyt ALAT ^a , hyponatremia ^a , lisääntynyt kreatiniini ^a , lisääntynyt alkalinen fosfaasi ^a , hyperkalemia ^a , hypokalsemia ^a , hypomagnesemia ^a , hyperkalsemia ^a , hypokalemia ^a
Yleinen	lisääntynyt bilirubiini ^a , hypernatremia ^a , hypermagnesemia ^a , lisääntynyt troponiini, lisääntynyt glutamyyliitransferaasi, lisääntynyt veren laktaattidehydrogenaasi, lisääntynyt lipaasi, lisääntynyt amylaasi
Melko harvinainen	lisääntynyt c-reaktiivinen proteiini, laskon suureneminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Yleinen	infuusioreaktio

^a Yleisyys laskettiin sen mukaan, kuinka suurella osalla potilaista laboratorioarvo huononi lähtötasolta.

^b Kuolemaan johtanut tapaus on ilmoitettu kliinisessä tutkimuksessa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immuunivälitteinen keuhkotulehdus

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä keuhkotulehdusta (interstitiaalinen keuhkosairaus ja keuhkoinfiltraatio mukaan luettuna) ilmeni 5,1 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3/4 tapahtumien ilmaantuvuus oli 0,8 %. Kuolemaan johtaneita tapahtumia ilmeni 0,28 %:lla potilaista. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 28 viikkoa (vaihteluväli 3,6–94,4). Haittavaikutus korjaantui 83,3 %:lla potilaista. Korjaantumisaajan mediaani oli 12,0 viikkoa (vaihteluväli 2,1–29,7⁺). Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoito lopetettiin pysyvästi immuunivälitteisen keuhkotulehduksen takia 1,7 %:lla potilaista, ja 55,6 % potilaista, joilla oli immuunivälitteinen keuhkotulehdus, tarvitsi suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (≥ 40 mg prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa).

Immuunivälitteinen koliitti

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä ripulia, koliittia tai ulostamistiheyden lisääntymistä ilmeni 15,8 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3/4 tapahtumien ilmaantuvuus oli 2,0 %. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 14 viikkoa (vaihteluväli 0,1–95,6). Haittavaikutus korjaantui 92,7 %:lla potilaista. Korjaantumisaajan mediaani oli 3,9 viikkoa (vaihteluväli 0,1–136,9⁺). Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoito lopetettiin pysyvästi immuunivälitteisen koliitin takia 2,0 %:lla potilaista, ja 33,9 % potilaista, joilla oli immuunivälitteinen koliitti, tarvitsi suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (≥ 40 mg prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa).

Immuunivälitteinen maksatulehdus

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä maksan toimintakokeista saatiin poikkeavia tuloksia 13,2 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3/4 tapahtumien ilmaantuvuus oli 3,9 %. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 11 viikkoa (vaihteluväli 2,0–144,9). Haittavaikutus korjaantui 78,7 %:lla potilaista. Korjaantumisaajan mediaani oli 6,1 viikkoa (vaihteluväli 1,0–88,1⁺). Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoito lopetettiin pysyvästi immuunivälitteisen maksatulehduksen takia 2,0 %:lla potilaista, ja 38,3 % potilaista, joilla oli immuunivälitteinen maksatulehdus, tarvitsi suuriannoksista kortikosteroidihoitoa.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä munuaistulehdusta tai munuaisten toimintahäiriöitä ilmeni 4,5 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3/4 tapahtumien ilmaantuvuus oli 1,4 %. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 21 viikkoa (vaihteluväli 1,9–127,9). Haittavaikutus korjaantui 81,3 %:lla potilaista. Korjaantumisaajan mediaani oli 8,1 viikkoa (vaihteluväli 0,9–91,6⁺). Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoito lopetettiin pysyvästi immuunivälitteisen munuaistulehduksen tai munuaisten toimintahäiriön takia 1,1 %:lla potilaista, ja 25,0 % potilaista, joilla oli immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö, tarvitsi suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (≥ 40 mg prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa).

Immuunivälitteiset umpierityshäiriöt

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä immuunivälitteisiä umpierityshäiriöitä ilmeni 26 %:lla potilaista.

Kilpirauhasen häiriöitä, kuten vajaa- ja liikatoimintaa, ilmeni 20,8 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3/4 kilpirauhashäiriöitä ei ilmaantunut. Lisämunuaisten vajaatoimintaa (mukaan lukien akuuttia lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa) ilmeni 4,8 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3/4 lisämunuaisten vajaatoiminnan tapahtumia ilmeni 1,4 %:lla. Vaikeusasteen 3/4 hypopituitarismia ei ilmaantunut. Hypofysiittiä ilmeni 1,1 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3/4 hypofysiitin ilmaantuvuus oli 0,3 %. Diabetes mellitusta (mukaan lukien tyypin 1 diabetes mellitusta) ilmeni 0,3 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3/4 diabetes mellituksen ilmaantuvuus oli 0,3 %.

Näiden umpierityshäiriöiden ilmenemisajan mediaani oli 13 viikkoa (vaihteluväli 1,0–73,0). Haittavaikutus korjaantui 27,7 %:lla potilaista. Korjaantumisaajan vaihteluväli oli 0,4–176,0⁺ viikkoa. Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoito lopetettiin pysyvästi immuunivälitteisten umpierityshäiriöiden takia 1,1 %:lla potilaista, ja 7,4 % potilaista, joilla oli immuunivälitteisiä umpierityshäiriöitä, tarvitsi suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (≥ 40 mg prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa).

Immuunivälitteiset ihohaitat

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä ihottumaa, mukaan lukien kutina ja vitiligo, ilmeni 45,1 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3/4 tapahtumien ilmaantuvuus oli 1,4 %. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 8 viikkoa (vaihteluväli 0,1–116,4). Haittavaikutus korjaantui 47,5 %:lla potilaista. Korjaantumisaajan vaihteluväli oli 0,1–166,9⁺ viikkoa. Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoido lopetettiin pysyvästi immuunivälitteisten ihohaittojen takia 0,3 %:lla potilaista, ja 3,8 % potilaista, joilla oli immuunivälitteisiä ihohaittoja, tarvitsi suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (≥ 40 mg prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa).

Immuunivälitteinen myokardiitti

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä myokardiittia ilmeni 1,4 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3/4 tapahtumien ilmaantuvuus oli 0,6 %. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 4,14 viikkoa (vaihteluväli 2,1–6,3). Haittavaikutus korjaantui 100 %:lla potilaista. Korjaantumisaajan mediaani oli 3 viikkoa (vaihteluväli 1,9–14,0). Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoido lopetettiin pysyvästi myokardiitin takia 1,4 %:lla potilaista, ja 100 % potilaista, joilla oli immuunivälitteinen myokardiitti, tarvitsi suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (≥ 40 mg prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon yhteydessä yliherkkyys-/infuusioreaktioita ilmeni 6,8 %:lla potilaista. Kaikki tapahtumat olivat vaikeusastetta 1/2.

Poikkeavat laboratorioarvot

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoido saaneista potilaista niiden potilaiden osuudet, joilla laboratorioarvo muuttui lähtötasolta asteen 3 tai 4 poikkeavuudeksi, olivat seuraavat: anemia 3,6 %, lymfopenia 5,2 %, neutropenia 0,3 %, lisääntynyt alkalinen fosfataasi 0,6 %, lisääntynyt ASAT 2,9 %, lisääntynyt ALAT 3,5 %, lisääntynyt kokonaisbilirubiini 0,3 %, lisääntynyt kreatiniini 0,9 %, hyponatemia 1,5 %, hyperkalemia 1,8 %, hypokalemia 0,3 %, hyperkalsemia 0,9 %, hypokalsemia 0,6 %, hypermagnesiumemia 0,9 % ja hypomagnesiumemia 0,6 %.

Immunogeenisuus

Tutkimuksessa CA224047 niistä Opdualag-ryhmän potilaista, joilla lääkevasta-aineet pystyttiin arvioimaan, 5,6 %:lle (17/301) kehittyi hoidosta johtuvia relatlimabin vasta-aineita ja 0,3 %:lle (1/301) relatlimabia neutraloivia vasta-aineita. Opdualag-ryhmässä hoidosta johtuvia nivolumabin vasta-aineita kehittyi 4,0 %:lle (12/299) ja nivolumabia neutraloivia vasta-aineita 0,3 %:lle (1/299), mitkä olivat vastaavanlaisia kuin nivolumabiryhmässä todetut luvut 6,7 % (19/283) ja 0,4 % (1/283). Nivolumabin tai relatlimabin vasta-aineiden kehittymisen ei ole havaittu muuttavan farmakokinetiikkaa, tehoa tai turvallisuusprofiilia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kaiken kaikkiaan iäkkäiden (≥ 65 vuotta) ja nuorempien potilaiden välillä ei raportoitu olleen eroja lääkkeen turvallisuudessa (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen sattuessa potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta, ja heille on aloitettava välittömästi tarvittava oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XY03.

Vaikutusmekanismi

Opdualag on nivolumabin, ohjelmoituneen solukuoleman proteiinin 1 estäjän (anti-PD-1), ja relatlimabin, lymfosyyttiaktivaation geeni-3:n estäjän (anti-LAG-3), kiinteäannoksinen yhdistelmä.

PD-1-ligandien (PD-L1 ja PD-L2) sitoutuminen T-solujen PD-1-reseptoriin estää T-solujen proliferaation ja sytokiinituotannon. Joissakin kasvaimissa tapahtuu PD-1-ligandien lisääntymistä; signaali tämän reitin kautta voi johtaa aktiivisen T-solu-immuunivastuksen estymiseen kasvaimissa. Nivolumabi on humaaninen monoklonaalinen IgG4-vasta-aine, joka sitoutuu PD-1-reseptoriin, estää sen interaktion PD-L1- ja PD-L2-ligandien kanssa ja vähentää immuunivasteen, mukaan lukien antituumorisen immuunivasteen, PD-1-reittivälitteistä estymistä. Syngeneisissä kasvainhiirimalleissa PD-1-aktiivisuuden salpaaminen vähensi kasvainten kasvua.

Relatlimabi on humaaninen monoklonaalinen IgG4-vasta-aine, joka sitoutuu LAG-3-reseptoriin, estää sen interaktion ligandien kanssa, myös MHC II:n, ja vähentää immuunivasteen LAG-3-reittivälitteistä estymistä. Tämän reitin antagonismi edistää T-solujen proliferaatiota ja sytokiiniheritystä.

Nivolumabin (anti-PD-1) ja relatlimabin (anti-LAG-3) yhdistelmä lisää T-solujen aktiivisuutta verrattuna jommankumman vasta-aineen aktiivisuuteen yksinään. Syngeneisissä hiiren kasvainmalleissa LAG-3:n esto voimistaa PD-1-toiminnan eston antituumorista aktiivisuutta, mikä estää kasvaimen kasvua ja edistää kasvaimen pienenemistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistettu vaiheen 2/3 tutkimus, nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoito vs. nivolumabi aiemmin hoitamattomassa melanoomassa, joka on metastasoitunut tai jota ei voi kirurgisesti poistaa (CA224047)

Nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta aiemmin hoitamattoman melanooman (joka on metastasoitunut tai jota ei voi kirurgisesti poistaa) hoidossa arvioitiin vaiheen 2/3 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (CA224047). Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 ja joilla oli American Joint Committee on Cancer (AJCC) -luokittelun 8. painoksen mukaisesti III asteen (jota ei voi kirurgisesti poistaa) tai IV asteen histologisesti vahvistettu melanooma. Potilaille sallittiin melanooman aikaisempi liittäishoito tai esiliittäishoito (anti-PD-1, anti-CTLA-4 tai BRAF-MEK-hoito sallittiin, kunhan viimeisen hoitoannoksen ja uusiutumisen välillä oli vähintään kuusi kuukautta; interferonihoito sallittiin, kunhan viimeinen annos oli vähintään kuusi viikkoa ennen satunnaistamista). Potilaita, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, anamneesissa myokardiitti, troponiiniarvojen nousu > 2 kertaa ULN tai ECOG-toimintakykyluokka ≥ 2 , keskisuuri- tai suuriannoksista systemaattista kortikosteroidihoitoa tai immunosuppressiivisia lääkevalmisteita vaativa sairaus, uvean melanooma tai aktiivisia tai hoitamattomia aivometastaaseja tai leptomeningeaalisia metastaaseja, ei otettu mukaan tutkimukseen (ks. kohta 4.4).

Yhteensä 714 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoitoa (n = 355) tai nivolumabia (n = 359). Yhdistelmähoitohaaran potilaat saivat 480 mg nivolumabia / 160 mg relatlimabia 60 minuutin kuluessa 4 viikon välein. Nivolumabihaarassa potilaille annettiin nivolumabia 480 mg 4 viikon välein. Satunnaistaminen stratifioitiin kasvaimen PD-L1-statuksen mukaan ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) PD-L1 IHC 28-8 pharmDx -testausmenetelmällä ja LAG-3-ilmentymisen mukaan ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) määriteltynä validoidulla LAG-3 IHC -määrityksellä, BRAF V600 -mutaatiostatuksen mukaan ja AJCC-luokittelun 8. painoksen määrittelemän M-levinneisyysasteen mukaan (M0/M1 mikä tahansa [0] vs. M1 mikä tahansa [1]). Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. Kasvaimet arvioitiin kiinteiden kasvainten

vasteenarviointikriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) version 1.1 mukaan 12 viikon kuluttua satunnaistamisesta ja sitten enintään 52 viikon ajan joka 8. viikko ja sen jälkeen joka 12. viikko, kunnes tauti eteni tai tutkimushoito lopetettiin, sen mukaan, kumpi näistä tapahtui jälkimmäisenä. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli etenemisvapaa elinaika (PFS) riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioimana. Toissijaiset tehokkuusmuuttujat olivat kokonaiselinaika (OS) ja BICR:n arvioima kokonaisvaste (overall response rate, ORR). Hierarkkinen tilastollinen testausjärjestys oli PFS, jota seurasivat OS ja sitten ORR. Ensisijaiset ja toissijaiset tehokkuusmuuttujat arvioitiin hoitoaikkeen mukaisessa (ITT) populaatiossa. ORR:ää ei testattu muodollisesti, sillä OS:n muodollinen vertailu ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

ITT-populaatiossa ryhmien lähtötason ominaisuudet olivat tasapainossa. Iän mediaani oli 63 vuotta (vaihteluväli 20–94); 47 % oli iältään ≥ 65 vuotta ja 19 % ≥ 75 vuotta. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (97 %) ja miehiä (58 %). Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (67 %) tai 1 (33 %). Useimmilla potilailla oli AJCC-luokittelun mukaisesti levinneisyysasteen IV sairaus (92 %); 38,9 %:lla oli M1c-luokan sairaus, 2,4 %:lla oli M1d-luokan sairaus, 8,7 %:lla oli aikaisempi systeeminen hoito ja 36 %:lla oli tutkimukseen otettaessa lähtötason LDH-arvo suurempi kuin ULN. 39 %:lla potilaista oli BRAF-mutaatiopositiivinen melanooma; 75 %:lla oli LAG-3 ≥ 1 % ja 41 %:lla oli PD-L1 ≥ 1 % kasvainsolujen membraaniekspressio. Potilaat, joilla oli määritettävissä oleva kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen, olivat jakaantuneet tasaisesti kahteen hoitoryhmään. Potilaiden taustatiedot ja lähtötason ominaisuudet olivat yleisesti hyvin tasapainossa hoitoryhmien välillä niiden potilaiden osalta, joilla PD-L1:n ilmentyminen oli < 1 %.

ITT-populaation primaarianalyysissä (seuranta-ajan mediaani 13,21 kuukautta; vaihteluväli 0–33,1 kuukautta) todettiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen etenemisvapaassa elinajassa: nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä etenemisvapaan elinajan mediaani oli 10,12 kuukautta, kun taas nivolumabiryhmässä se oli 4,63 kuukautta (riskitiheyssuhde = 0,75, 95 %:n luottamusväli: 0,62, 0,92; $p = 0,0055$). Kokonaiselinaika ITT-populaatiossa ei ollut tilastollisesti merkitsevä (riskitiheyssuhde = 0,80, 95 %:n luottamusväli: 0,64, 1,01) hetkellä, jolloin ennalta määritelty kokonaiselinajan lopullinen analyysi tehtiin (seurannan mediaani oli 19,3 kuukautta).

Ennalta määritelty alaryhmäanalyysi PD-L1:n ilmenemistason < 1 % mukaan

Taulukossa 3 ovat eksploratiivisen analyysin keskeiset tehoon liittyvät tulokset niiden potilaiden alaryhmästä, jossa kasvaimen PD-L1:n ilmentymistaso oli < 1 %. Seurannan mediaani oli 17,78 kuukautta (vaihteluväli: 0,26–40,64 kuukautta).

Taulukko 3: Tehoon liittyvät tulokset potilailla, joilla kasvainsolujen PD-L1-ilmentymistaso oli < 1 % (CA224047)

	nivolumabi + relatlimabi (n = 209)	nivolumabi (n = 212)
Etenemisvapaa elinaika		
Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli) ^a		0,68 (0,53, 0,86)
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	6,7 (4,7, 12,0)	3,0 (2,8, 4,5)
Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla	42,3 (35,1, 49,4)	26,9 (20,9, 33,3)
Kokonaiselinaika^b		
Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli) ^a		0,78 (0,59, 1,04)
Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	NR (27,4, NR)	27,0 (17,1, NR)
Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla	73,9 (67,4, 79,4)	67,4 (60,6, 73,3)
Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla	59,6 (52,2, 66,2)	53,1 (45,8, 59,9)
Kokonaisvaste (%)		
(95 %:n luottamusväli)	36,4 (29,8, 43,3)	24,1 (18,5, 30,4)
Täydellisen vasteen osuus (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Osittaisen vasteen osuus (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Stabiilin taudin osuus (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Riskitiheyssuhde perustuu osittamattomaan Coxin suhteellisen vaaran malliin.

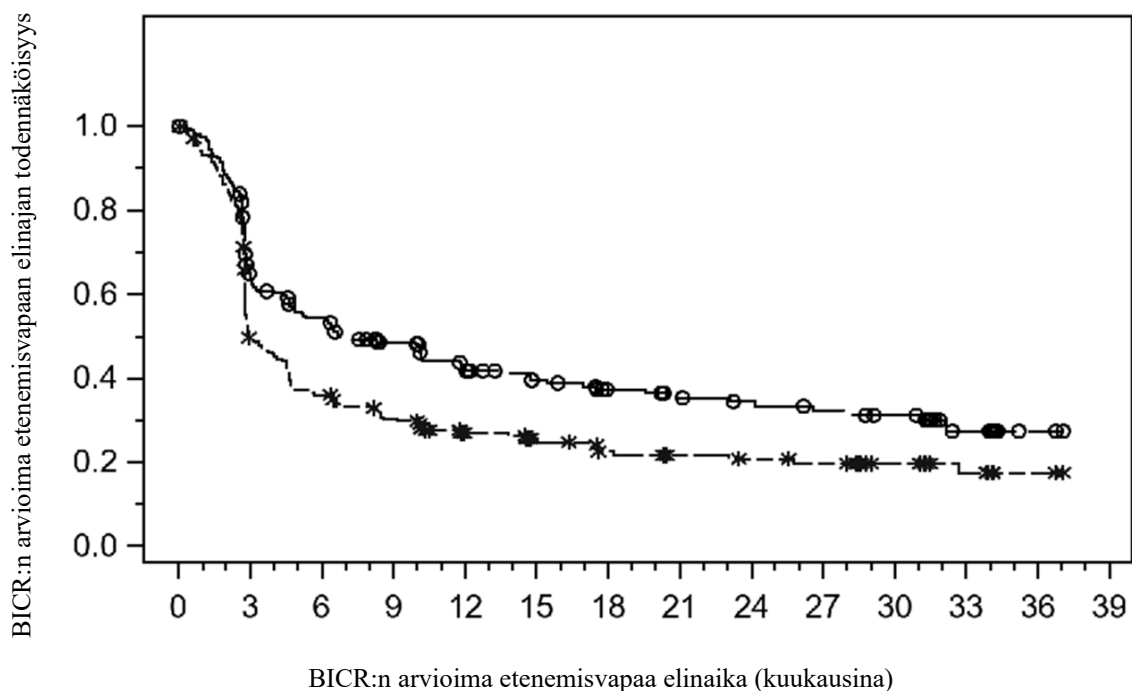
^b Kokonaiselinajan tuloksia ei ole vielä saavutettu.

Seurannan mediaani: 17,78 kuukautta.

NR = ei saavutettu

Kuvissa 1 ja 2 on esitetty etenemisvapaan elinajan ja kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat potilaille, joilla kasvainsolujen PD-L1:n ilmentymistaso oli < 1 %.

Kuva 1: Etenemisvapaan elinajan Kaplan–Meier-kuvaajat potilaille, joilla kasvainsolujen PD-L1:n ilmentymistaso oli < 1 % (CA224047)



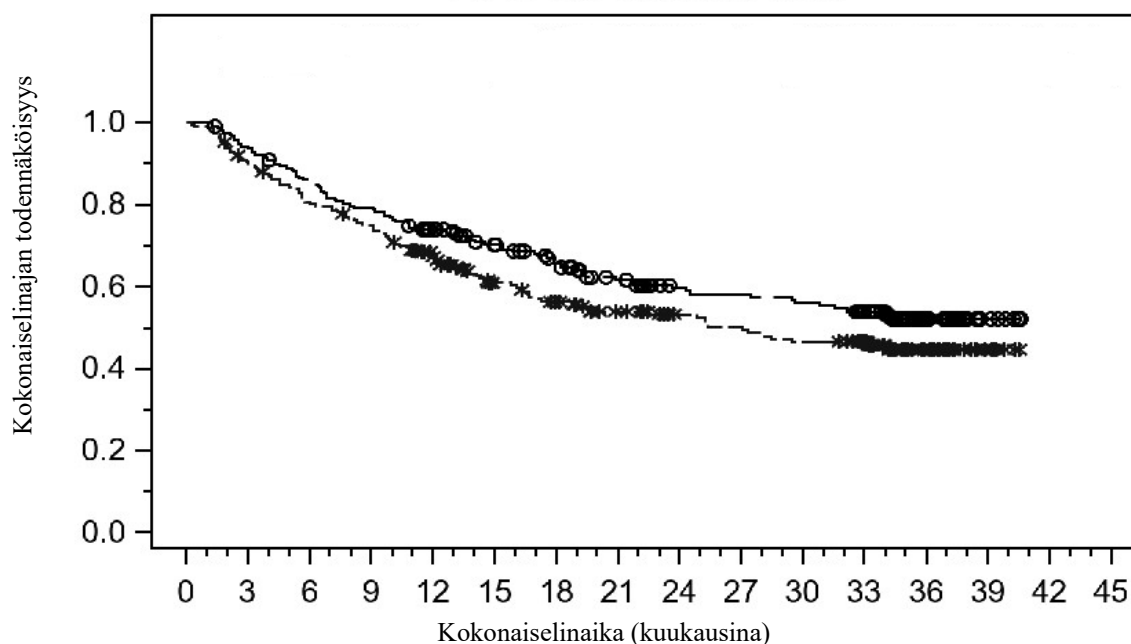
Riskissä olevien määrä

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

—○— Nivolumabi/relatlimabi (tapahtumia: 124/209), mediaani (95 %:n luottamusväli): 6,67 kuukautta (4,67, 11,99)

---*--- Nivolumabi (tapahtumia: 155/212), mediaani (95 %:n luottamusväli): 2,96 kuukautta (2,79, 4,50)

Kuva 2: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat potilaille, joilla kasvainsolujen PD-L1:n ilmentymistaso oli < 1 % (CA224047)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi/relatlimabi

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

Nivolumabi

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

—○— Nivolumabi/relatlimabi (tapahtumia: 89/209), mediaani (95 %:n luottamusväli): - (27,43, -)
 ---*--- Nivolumabi (tapahtumia: 104/212), mediaani (95 %:n luottamusväli): 27,04 kuukautta (17,12, -)

5.2 Farmakokinetiikka

Relatlimabin farmakokinetiikkaa nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon annon jälkeen selvitettiin eri syöpiä sairastavilla potilailla, jotka saivat relatlimabia 20–800 mg:n annoksia 2 viikon välein ja 160–1440 mg:n annoksia 4 viikon välein joko monoterapiana tai yhdistelmähoitona nivolumabin (80 tai 240 mg:n annos 2 viikon välein tai 480 mg:n annos 4 viikon välein) kanssa.

Relatlimabin vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin viikkoon 16 mennessä, kun valmistetta annettiin 4 viikon välein. Systeeminen kertymä oli 1,9-kertainen. Relatlimabin keskimääräinen pitoisuus (C_{avg}) ensimmäisen annoksen jälkeen suureni annosriippuvaisesti annoksilla ≥ 160 mg 4 viikon välein.

Taulukko 4: Nivolumabin ja relatlimabin vakaan tilan altistuksien geometrinen keskiarvo (CV%) sen jälkeen, kun 480 mg nivolumabia ja 160 mg relatlimabia annettiin kiinteäannoksisena yhdistelmänä 4 viikon välein

	C_{max} (mikrog/ml)	C_{min} (mikrog/ml)	C_{avg} (mikrog/ml)
Relatlimabi	62,2 (30,1)	15,3 (64,3)	28,8 (44,8)
Nivolumabi	187 (32,9)	59,7 (58,6)	94,4 (43,3)

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella nivolumabin ja relatlimabin kiinteäannoksisen yhdistelmän 30 minuuttia ja 60 minuuttia kestävä infuusion ennustettiin tuottavan samankaltaiset nivolumabi- ja relatlimabialtistukset (< 1 %:n ero).

Tutkimuksessa CA224047 nivolumabin vakaan tilan geometrinen keskiarvo C_{min} nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoitoa saaneessa haarassa oli samankaltainen kuin nivolumabihaarassa todettu geometrisen keskiarvon suhde 0,931 (95 %:n luottamusväli: 0,855–1,013).

Jakautuminen

Nivolumabin vakaan tilan jakaantumistilavuuden geometrinen keskiarvo (CV%) on 6,65 l (19,2 %) ja relatlimabin 6,65 l (19,8 %).

Biotransformaatio

Nivolumabi ja relatlimabi ovat lääkkeenä käytettäviä monoklonaalisia IgG4-vasta-aineita, joiden odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi, aminohapoiksi ja pieniksi hiilihydraateiksi lysosomi- tai reseptorivälitteisen endosytoosin kautta.

Eliminaatio

Nivolumabin puhdistuma on vakaassa tilassa 21,1 % pienempi (geometrinen keskiarvo [CV%], 7,57 ml/h [40,1 %]) kuin ensimmäisen annoksen jälkeen (9,59 ml/h [40,3 %]). Sen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on 26,5 päivää (36,4 %).

Relatlimabin puhdistuma on vakaassa tilassa 9,7 % pienempi (geometrinen keskiarvo [CV%], 5,48 ml/h [41,3 %]) kuin ensimmäisen annoksen jälkeen (6,06 ml/h [38,9 %]). Kun annetaan 160 mg relatlimabia ja 480 mg nivolumabia 4 viikon välein, relatlimabin efektiivisen puoliintumisaajan ($t_{1/2}$) geometrinen keskiarvo (CV%) on 26,2 vuorokautta (37 %).

Erytisyryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella seuraavilla tekijöillä ei näyttänyt olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta nivolumabin ja relatlimabin puhdistumaan: ikä (vaihteluväli 17–92 vuotta), sukupuoli (miehiä [1056] ja naisia [657]) tai rotu (valkoihoisia [1655], afroamerikkalaisia [167] ja aasialaisia [41]). Paino (vaihteluväli 37–170 kg) oli merkittävä muuttuja nivolumabin ja relatlimabin farmakokinetiikassa. Sillä ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta altistus–vaste-analyysin perusteella.

Pediatriset potilaat

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että nivolumabin puhdistuma oli 36 % pienempi ja jakautumistilavuus 16 % pienempi nuorilla potilailla, joilla oli kiinteitä kasvaimia, kuin vastaavilla aikuisilla verrokkipotilailla. Ei tiedetä, koskeeko tämä myös melanoomapotilaita ja ovatko myös relatlimabin puhdistuma ja jakautumistilavuus nuorilla pienemmät kuin aikuisilla. Populaatiofarmakokineettisten simulaatioiden perusteella turvallisuus ja teho vähintään 30 kg painavilla nuorilla ovat odotettavasti samaa luokkaa kuin saman painoisilla aikuisilla saman suositellun annoksen tuottamalla nivolumabi- ja relatlimabialtistuksilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta nivolumabin ja relatlimabin puhdistumaan potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Nivolumabin tai relatlimabin puhdistumassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja niiden potilaiden välillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta nivolumabin ja relatlimabin puhdistumaan potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini \leq ULN ja ASAT $>$ ULN tai kokonaisbilirubiini $>$ 1–1,5 kertaa ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $>$ 1,5–3 kertaa ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo), verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali. Nivolumabin tai relatlimabin puhdistumassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja maksan vajaatoimintaa sairastavien ja niiden potilaiden välillä, joiden maksan toiminta oli normaali.

Immunogeenisuus

Hoidosta johtuvien nivolumabin vasta-aineiden ja hoidosta johtuvien relatlimabin vasta-aineiden vähäisellä määrällä ei todettu olevan vaikutusta nivolumabin tai relatlimabin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Nivolumabi yhdistelmähoitona relatlimabin kanssa

Eläinkokeita ei ole tehty nivolumabi–relatlimabi-yhdistelmähoidon mahdollisen karsinogeenisuuden, genotoksisuuden tai lisääntymis- ja kehitystoksisuuden arvioimiseksi.

Kuukauden kestäneessä tutkimuksessa, jossa apinoille annettiin nivolumabia ja relatlimabia, todettiin keskushermoston (aivokammion suonipunoksen, verisuoniston, aivokalvojen, selkäytimen) ja lisääntymiselinten (lisäkiveksen, rakkularauhasen ja kivesten) tulehduksia. Vaikka tälle yhdistelmälle ei varmistettu turvallisuusmarginaaleja mainittujen vaikutusten suhteen, näitä ilmeni annoksilla, joista seuraavat altistustasot ovat oletettavasti merkitsevästi suurempia (13-kertainen nivolumabilla ja 97-kertainen relatlimabilla) kuin potilaissa saavutettavat altistustasot.

Relatlimabi

Eläinkokeista saatuja tietoja relatlimabin vaikutuksista raskauteen ja lisääntymiseen ei ole. Hiirillä tehdyissä alkion/sikiön toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa käytettiin hiiren LAG-3-vasta-aineita, ei todettu emoon tai kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia. Relatlimabin vaikutusta pre- ja postnataaliseen kehitykseen ei ole arvioitu; relatlimabin vaikutusmekanismin, LAG-3:n eston, perusteella sillä voi kuitenkin olla samanlainen negatiivinen vaikutus raskauteen kuin nivolumabilla. Relatlimabin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

Nivolumabi

PD-1/PD-L1-reitin eston on hiirimalleissa todettu huonontavan sikiön sietämistä ja lisäävän sikiökuolemia. Nivolumabin vaikutusta pre- ja postnataaliseen kehitykseen arvioitiin apinoilla, joille annettiin nivolumabia 2 kertaa viikossa organogeneesin alusta ensimmäisellä raskauskolmanneksella synnytykseen asti. Altistus oli 8 tai 35 kertaa suurempi kuin on todettu käytettäessä kliinisesti 3 mg/kg nivolumabia (AUC-arvon perusteella). Kolmannesta raskauskolmanneksesta lähtien todettiin annoksen suuruudesta riippuvaa sikiökuolemien lisääntymistä sekä vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä.

Muut nivolumabihoitoa saaneiden naarasapinoiden jälkeläiset säilyivät hengissä suunniteltuun keskeytykseen saakka ilman hoitoon liittyviä kliinisiä merkkejä, normaalin kehityksen muutoksia, vaikutuksia elinten painoon tai makro- tai mikroskooppisia patologisia muutoksia. Tulokset olivat kasvuindeksien sekä teratogeenisten, neurobehavioraalisten, immunologisten ja kliinispatologisten parametrien perusteella koko 6 kuukauden postnataalivaiheen ajan vastaavat kuin verrokkiryhmässä. Vaikutusmekanismiensa perusteella sikiön altistuminen nivolumabille ja samoin relatlimabille voi kuitenkin lisätä immuunivälitteisten sairauksien kehittymisen tai normaalin immuunivasteen muutosten riskiä. PD-1- ja PD-1/LAG-3-poistogeenisillä hiirillä on raportoitu esiintyneen immuunivälitteisiä sairauksia. Nivolumabin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Sakkarooosi
Pentetiinihappo (dietyleenitriamiinipentaetikkahappo)
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Opdualag-valmistetta ei saa infusoida samaan aikaan saman laskimoletkun kautta kuin muita lääkevalmisteita.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Infuusion valmistamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys valmistamisajankohdan jälkeen on osoitettu seuraavasti (aikoihin on sisällytetty valmisteen antoaika):

Infuusion valmistaminen	Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys	
	Säilytys 2–8 °C:ssa valolta suojattuna	Säilytys huoneenlämmössä (≤ 25 °C) ja huoneenvalossa
Laimentamaton tai laimennettu 9 mg/ml:n vahvuisella (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella	30 vrk	24 tuntia (yhteensä 30 vuorokauden säilytyksestä)
Laimennettu 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella	7 vrk	24 tuntia (yhteensä 7 vuorokauden säilytyksestä)

Valmistettu infuusioliuos on mikrobiologiselta kannalta käytettävä välittömästi riippumatta käytetystä laimentimesta. Ellei liuosta käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden normaalisti tulisi ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:ssa, jollei valmistelu ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa (ks. kohta 6.6).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamattomat injektiopullot voi säilyttää kontrolloidussa huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa) enintään 72 tunnin ajan.

Valmistetun infuusion säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkaus: yksi 25 ml:n injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on tulppa (päällystettyä butyylikumia) ja keltainen irti napsautettava (flip-off) alumiinikorkki. Yksi injektiopullo sisältää 21,3 ml liuosta, ylitäyttö 1,3 ml mukaan lukien.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Opdualag toimitetaan yhden annoksen sisältävässä injektiopullossa, eikä se sisällä säilöntäaineita. Valmistelun saa tehdä vain koulutettu henkilökunta hyviä, erityisesti aseptiikkaan liittyviä käytäntöjä noudattaen.

Opdualag-valmisteen voi annostella laskimoon joko

- laimentamatta, kun se on siirretty sopivalla steriilillä ruiskulla infuusiosäiliöön tai
- laimennettuna seuraavien ohjeiden mukaan:
 - lopullisen infuusion pitoisuuden on oltava 3–12 mg/ml nivolumabia ja 1–4 mg/ml relatlimabia
 - infuusion kokonaismäärä ei saa ylittää 160 ml:aa. Jos potilas painaa alle 40 kg, infuusion kokonaismäärä ei saa ylittää 4 ml:aa per potilaan yksi painokilo.

Opdualag-konsentraatin laimentamiseen voi käyttää joko

- 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektioliuosta tai
- 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektioliuosta.

Infuusion valmistaminen

- Tarkista, onko Opdualag-konsentraatissa hiukkasia tai värjäymiä. Älä ravista injektiopulloa. Opdualag-konsentraatti on kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä tai kellertävää liuosta. Hylkää injektiopullo, jos liuos on sameaa, värjäytynyttä, tai sisältää vieraita hiukkasia.
- Ota sopivaan steriiliin ruiskuun tarvittava määrä Opdualag-konsentraattia ja siirrä konsentraatti steriiliin liuospussiin (etyylivinyylasetaatia [EVA], polyvinyylidikloridia [PVC] tai polyolefiinia).
- Laimenna Opdualag-liuos tarvittaessa tarpeellisella määrällä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektioliuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektioliuosta. Valmistamisen helpottamiseksi konsentraatin voi myös siirtää suoraan esitäytettyyn pussiin, jossa on oikea määrä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektioliuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektioliuosta.
- Sekoita infuusio varovasti käsin pyörittelemällä. Älä ravista.

Annostelu

Opdualag-infuusiota ei saa antaa laskimoon push- eikä bolusinjektiona.

Annostelee Opdualag-infuusio laskimoon 30 minuutin kuluessa.

Käytä infuusiolaitetta ja sisäänrakennettua tai lisättävää steriiliä, ei-pyrogeenistä, vähän proteiineja sitovaa suodatinta (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom).

Opdualag-infuusio on yhteensopiva seuraavien kanssa: EVA-, PVC- ja polyolefiinisäiliöt, PVC-infuusiolaitteet ja linjasuodattimet, joiden polyeetterisulfoni-, nailon- tai polypolyvinyylideenifluoridikalvon huokoskoko on 0,2–1,2 mikrom.

Muita lääkevalmisteita ei saa infusoida saman infusioletkun kautta.

Opdualag-annoksen annostelun jälkeen huuhto linja 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuisella natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella.

Hävittäminen

Älä säilytä käyttämätöntä osaa infuusioliuoksesta uutta käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1679/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisten vaikuttavien aineiden valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Opdualag on markkinoilla, terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailta/hoitajilla, joiden oletetaan määräävän tai käyttävän Opdualag-infuusiota, on pääsy potilaskorttiin / heille on toimitettu potilaskortti.

Potilaskortin on sisällettävä seuraavat keskeiset asiat:

- Opdualag-hoito voi lisätä riskiä:
 - immuunivälitteiseen keuhkotulehdukseen
 - immuunivälitteiseen paksusuolitulehdukseen
 - immuunivälitteiseen maksatulehdukseen
 - immuunivälitteiseen umpierityshäiriöön
 - immuunivälitteiseen munuaistulehdukseen ja munuaisten toimintahäiriöön
 - immuunivälitteisiin ihohaittoihin
 - immuunivälitteiseen myokardiittiin
 - muihin immuunivälitteisiin haittavaikutuksiin.
- Turvallisuušuolen oireet ja löydökset ja milloin on hakeuduttava terveydenhuollon ammattilaisten hoitoon
- Opdualag-infuusiota määrävän lääkärin yhteystiedot

Myyntiluvan haltija sopii yllä olevien koulutusmateriaalien muodosta ja sisällöstä paikallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ennen Opdualag-valmisteen tuomista markkinoille kussakin jäsenvaltiossa.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Opdualag 240 mg/80 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
nivolumabi/relatlimabi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 12 mg nivolumabia ja 4 mg relatlimabia.
Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 240 mg nivolumabia ja 80 mg relatlimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, pentetiinihappo,
polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/22/1679/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Opdualag 240 mg/80 mg steriili konsentraatti
nivolumabi/relatlimabi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 12 mg nivolumabia ja 4 mg relatlimabia.
Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 240 mg nivolumabia ja 80 mg relatlimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, pentetiinihappo,
polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Steriili konsentraatti
20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
i.v.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/22/1679/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Opdualag 240 mg/80 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten nivolumabi/relatlimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- On tärkeää, että pidät potilaskortin mukanasi kaiken aikaa.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Opdualag on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Opdualag-valmistetta
3. Miten Opdualag-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Opdualag-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Opdualag on ja mihin sitä käytetään

Opdualag on syöpälääke, jota käytetään edenneen melanooman (eräs ihosyövän tyyppi, joka voi levitä muualle elimistöön) hoitoon. Sitä voidaan käyttää aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Opdualag sisältää kahta vaikuttavaa ainetta: nivolumabia ja relatlimabia. Molemmat vaikuttavat aineet ovat monoklonaalisia vasta-aineita eli valkuaisaineita (proteiineja), jotka on tarkoitettu tunnistamaan ja kiinnittymään tietynlaiseen kohdeaineeseen elimistössä. Nivolumabi kiinnittyy PD-1-nimiseen kohdeproteiiniin. Relatlimabi kiinnittyy LAG-3-nimiseen kohdeproteiiniin.

PD-1 ja LAG-3 voivat estää T-solujen (tietyt valkosolut, jotka muodostavat osan immuunijärjestelmästä, elimistön luonnollisesta puolustuksesta) aktiivisuutta. Kiinnittymällä näihin kahteen proteiiniin nivolumabi ja relatlimabi estävät niiden toiminnan ja ehkäisevät niitä sammuttamasta T-solujesi toimintaa. Tämä auttaa lisäämään niiden aktiivisuutta melanoomasyöpäsoluja vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Opdualag-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Opdualag-valmistetta

- jos olet allerginen nivolumabille, relatlimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Käänny lääkärin puoleen, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat Opdualag-valmistetta, sillä se voi aiheuttaa seuraavia:

- Keuhko-oireet, kuten hengitysvaikeudet tai yskä. Nämä voivat olla merkinä tulehduksesta keuhkoissa (pneumoniitti eli keuhkotulehdus tai interstitiaalinen keuhkosairaus).
- Ripuli (vetiset, löysät tai pehmeät ulosteet) tai suolistotulehdus (koliitti), jonka oireita ovat esimerkiksi mahakipu ja lima tai veri ulosteessa.

- Maksatulehdus. Maksatulehduksen merkkejä ja oireita voivat olla esimerkiksi poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista, silmien tai ihon keltaisuus, kipu vatsan oikealla puolella ja väsymys.
- Munuaistulehdus tai muut munuaisvaivat. Näiden merkkejä ja oireita voivat olla poikkeavat tulokset munuaisten toimintakokeista tai vähentynyt virtsamäärä.
- Hormoneja tuottaviin rauhasiin (mukaan lukien aivolisäke, kilpirauhanen ja lisämunuaiset) liittyvät ongelmat, jotka voivat vaikuttaa siihen, miten nämä rauhaset toimivat. Merkkejä ja oireita siitä, että nämä rauhaset eivät toimi kunnolla, voivat olla huomattava väsymys, painon muutokset tai päänsärky ja näköhäiriöt.
- Diabetes, mukaan lukien vakava, joskus henkeä uhkaava ongelma, joka johtuu diabeteksen vereen tuottamasta haposta (diabeettinen ketoasidoosi). Oireita voivat olla muun muassa normaalia suurempi nälän tai janon tunne, tarve virtsata useammin, painonlasku, väsymys tai vaikeus ajatella selkeästi, makean tai hedelmäisen hajuinen hengitys, makea tai metallinen maku suussa, virtsan tai hien normaalista poikkeava haju, pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu ja nopea tai syvä hengitys.
- Ihotulehdus, joka voi johtaa vaikeaan ihoreaktioon (toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai Stevens–Johnsonin oireyhtymä). Vaikean ihoreaktion merkkejä ja oireita voivat olla esimerkiksi ihottuma, kutina ja ihon kuoriutumisen (mahdollisesti kuolemaan johtava).
- Sydänlihastulehdus (myokardiitti). Merkkejä ja oireita voivat olla rintakipu, epäsäännöllinen ja/tai nopea sydämen syke, uupumus, nilkkojen turvotus tai hengenahdistus.
- Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi. Harvinaissairaus, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa muutoin normaaleja infektiota torjuvia soluja, histiosyyttejä ja lymfosyyttejä. Oireita voivat olla maksan ja/tai pernan suurentuminen, ihottuma, imusolmukkeiden turvotus, hengitysongelmat, mustelmataipumus, poikkeavuudet munuaisissa ja sydänongelmat.
- Hyljintäreaktio kiinteän elimen siirron jälkeen
- Käänteishyljintä kantasolujen siirron jälkeen (jossa luovuttajalta siirretyt kantasolut hyökkäävät potilaan omia soluja vastaan). Jos olet saanut tällaisen siirron, lääkäri harkitsee, pitäisikö sinulle antaa Opdualag-hoitoa. Käänteishyljintä voi olla vakava ja johtaa kuolemaan.
- Infuusioreaktiot, joita voivat olla hengenahdistus, kutina tai ihottuma, huimaus tai kuume.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee mitä tahansa näitä merkkejä tai oireita tai jos ne pahenevat. Älä yritä hoitaa oireita itse muilla lääkkeillä. Lääkäri saattaa

- antaa muita lääkkeitä ehkäisemään komplikaatioita ja vähentämään oireita
- jättää seuraavan Opdualag-annoksen antamatta tai
- lopettaa Opdualag-hoidon kokonaan.

Huomaa, että merkit ja oireet voivat viivästyä ja ilmetä vasta monen viikon tai kuukauden kuluttua siitä, kun sait viimeisen annoksen. Ennen hoidon aloitusta lääkäri tarkistaa yleisen terveydentilasi. Hoidon aikana tehdään myös verikokeita.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Opdualag-valmistetta, jos

- sinulla on aktiivinen autoimmunisairaus (tila, jossa keho hyökkää omia solujaan vastaan)
- sinulla on silmän melanooma
- sinulle on kerrottu, että syöpä on levinnyt aivoihin
- olet käyttänyt lääkkeitä, jotka vaimentavat immuunijärjestelmää (immunosuppressanteja).

Lapset ja nuoret

Opdualag-valmistetta ei saa käyttää alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Opdualag

Ennen kuin sinulle annetaan Opdualag-valmistetta, kerro lääkärille, jos käytät jotain immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevää lääkettä, kuten kortikosteroideja, sillä nämä saattavat heikentää Opdualag-valmisteen tehoa. Opdualag-hoidon aikana lääkäri voi kuitenkin määrätä sinulle kortikosteroideja mahdollisten haittavaikutusten hoitoon.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai aiot ottaa muita lääkkeitä. Älä ota mitään muita lääkkeitä hoidon aikana keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Opdualag-valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkäri nimenomaan määrää sinulle sitä. Opdualag-valmisteen vaikutusta raskaana oleviin naisiin ei tiedetä, mutta sen vaikuttavat aineet, nivolumabi ja relatlimabi, voivat vahingoittaa syntymätöntä lasta.

- Jos olet nainen ja saattaisit tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää tehokasta ehkäisyä Opdualag-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukauden ajan viimeisestä Opdualag-annoksesta.
- Kerro lääkärille, jos tulet raskaaksi Opdualag-hoidon aikana.

Ei tiedetä, voiko Opdualag kulkeutua rintamaitoon ja vaikuttaa imetettävään vauvaan. Keskustele lääkärin kanssa hyödyistä ja riskeistä ennen kuin imetät Opdualag-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Opdualag-hoidolla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ole silti varovainen, kunnes olet varma, ettei Opdualag vaikuta sinuun haitallisesti.

Potilaskortti

Löydät tämän pakkauselosteen keskeiset asiat myös potilaskortista, jonka lääkärisi on antanut sinulle. On hyvin tärkeää, että pidät potilaskorttia kaiken aikaa mukanas ja näytät sen kumppanillesi tai hoitajallesi.

3. Miten Opdualag-valmistetta käytetään

Kuinka paljon Opdualag-valmistetta annetaan

Suositteltu infuusioannos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille on 480 mg nivolumabia ja 160 mg relatlimabia 4 viikon välein. Tämä annos on varmistettu vähintään 30 kg painaville nuorille potilaille.

Annoksen suuruudesta riippuen sopiva määrä Opdualag-valmistetta saatetaan laimentaa ennen käyttöä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuisella natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella. Opdualag voidaan antaa myös laimentamattomana.

Miten Opdualag annetaan

Opdualag-hoito annetaan sairaalassa tai klinikalla kokeneen lääkärin valvonnassa.

Opdualag annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon 4 viikon välein. Yksi infuusiokerta kestää noin 30 minuuttia.

Lääkäri jatkaa Opdualag-hoitoa niin kauan kuin siitä on sinulle hyötyä tai kunnes haittavaikutukset muuttuvat liian vaikeiksi.

Jos unohtat Opdualag-annoksen

On tärkeää, että käyt jokaisella Opdualag-valmisteen annostelukäynnillä. Jos käynti jää väliin, kysy lääkäriltä, milloin voit saada seuraavan annoksen.

Jos lopetat Opdualag-valmisteen käytön

Lääkkeen vaikutus voi loppua, jos hoito lopetetaan. Älä lopeta Opdualag-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri keskustelee näistä sinun kanssasi ja selittää hoidon riskit ja hyödyt.

Ole tarkkana merkittävien tulehdusoireiden varalta (kuvattu kohdassa 2, Varoitukset ja varotoimet). Opdualag vaikuttaa immuunijärjestelmään ja saattaa aiheuttaa tulehduksen kehon jossain osassa. Tulehdus voi vahingoittaa elimistöä vakavasti. Jotkut tulehdussairaudet saattavat olla hengenvaarallisia ja vaatia hoitoa tai keskeyttämään Opdualag-valmisteen käytön.

Opdualag-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä)

- virtsatieinfektio (virtsa keräävissä ja erittävässä ruumiinosissa)
- punasolujen (kuljettavat happea) ja valkosolujen (lymfosyytit, neutrofiilit ja leukosyytit; tärkeitä taistelussa infektioita vastaan) väheneminen
- kilpirauhasen vajaatoiminta (joka saattaa aiheuttaa väsymystä tai painon nousua)
- ruokahalun heikkeneminen
- päänsärky
- hengitysvaikeudet, yskä
- ripuli (vetinen, löysä tai pehmeä uloste), oksentelu, pahoinvointi, mahakipu, ummetus
- ihottuma (toisinaan rakkulainen), läiskittäinen ihonvärin muutos (vitiligo), kutina
- kipu lihaksissa, luissa ja nivelissä
- väsymys tai heikotus, kuume.

Lääkärin tekemien testien tuloksissa voi olla seuraavia muutoksia:

- poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista (alkalinen fosfaasi-, aspartaattiaminotransferaasi- ja alaniiniaminotransferaasi -nimisten maksaentsyymien määrän lisääntyminen veressä)
- poikkeavat tulokset munuaisten toimintakokeista (veren kreatiniinimäärän lisääntyminen)
- natrium- ja magnesiummäärien pienentyminen ja kalsium- ja kaliummäärien pienentyminen tai suureneminen.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä)

- ylähengitystieinfektiot (nenässä ja ylemmissä ilmasteissä)
- verihiutaleiden (edistävät veren hyytymistä) määrän väheneminen, joidenkin veren valkosolujen määrän lisääntyminen
- lisämunuaisten (munuaisten yläpuolella sijaitsevien rauhasen) hormonituotannon väheneminen, aivojen pohjassa sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus, kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhasen tulehdus
- diabetes, verensokerin pieni pitoisuus, painon lasku, veren suuri virtsahapon (kuona-aine) pitoisuus, albumiinin (proteiini) määrän väheneminen veressä, kuivumistila
- sekavuustila
- hermotulehdus (joka aiheuttaa käsivarsien ja jalkojen puutumista, heikkoutta, kihelmöintiä tai polttavaa kipua), huimaus, makuaistin muutokset
- silmätulehdus (joka aiheuttaa kipua ja punoitusta, näköongelmia tai näön sumentumista), näköhäiriöt, kuivat silmät, voimakas kyynelmuodostus
- sydänlihastulehdus
- laskimotulehdus, joka voi aiheuttaa punoitusta, arkuutta ja turvotusta
- tulehdus keuhkoissa (pneumoniitti), joka tyypillisesti aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia, nenän tukkoisuus (kongestio)
- suolistotulehdus (koliitti), haimatulehdus, mahatulehdus (gastriitti), nielemisvaikeudet, suun haavaumat ja huuliherpes, suun kuivuminen
- maksatulehdus (hepatiitti)
- poikkeava hiustenlähtö tai hiusten oheneminen (alopecia), yksittäinen punoittava ja kutiava ihomuutos (likenoidi keratoosi), valoherkkyys, kuiva iho
- kipeät nivelet (artriitti), lihaskouristukset, lihasheikkous

- munuaisten vajaatoiminta (virtsan määrän tai värin muutokset, verta virtsassa, nilkkojen turvotus, ruokahaluttomuus), proteiinien suuri määrä virtsassa
- ödeema (turvotus), flunssan kaltaiset oireet, vilunväristykset
- lääkkeen antoon liittyvät reaktiot.

Lääkärin tekemien testien tuloksissa voi olla seuraavia muutoksia:

- poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista (veren kuona-aineen, bilirubiinin, määrän lisääntyminen, gammaglutamyyli transferaasi-nimisen maksaentsyymin suurentunut määrä veressä)
- suurentuneet natrium- ja magnesiummäärät
- troponiinipitoisuuden suureneminen (proteiini, jota vapautuu vereen sydänvaurion yhteydessä)
- glukoosia (sokeria) hajottavan entsyymin (laktaattidehydrogenaasin) lisääntyminen, rasva-aineita hajottavan entsyymin (lipaasin) lisääntyminen, tärkkelystä hajottavan entsyymin (amylaasin) lisääntyminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta)

- tulehdus ja infektio karvatupeissa
- häiriö, jossa veren punasolut tuhoutuvat nopeammin kuin mitä niitä voidaan muodostaa (hemolyyttinen anemia)
- aivojen pohjassa sijaitsevan aivolisäkkeen vajaatoiminta, sukupuolihormoneja tuottavien rauhasien vajaatoiminta
- aivotulehdus, johon voi kuulua sekavuutta, kuumetta, muistihäiriöitä tai kouristuskohtauksia (enkefaliitti), ohimenevä hermotulehdus, joka aiheuttaa raajoissa kipua, heikkoutta ja halvausoireita (Guillain–Barrén oireyhtymä), näköhermon tulehdus, joka voi aiheuttaa täydellisen tai osittaisen näönmenetyksen
- tulehdustila, joka vaikuttaa silmiin, ihoon ja korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin (Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä eli uveomeningoenkefaliittioireyhtymä), silmän punoitus
- nesteen kertyminen sydämen ympärille
- astma
- ruokatorvitulehdus (nielusta mahalaukkuun johtava putki)
- sappitietulehdus
- ihottumaa ja rakkuloita jaloissa, käsivarsissa ja vatsalla (pemfigoidi), ihotauti, joka aiheuttaa paksuuntuneita, punaisia läiskiä, joissa on usein hopeanharmaata hilsettä (psoriaasi), nokkosihottuma (kutiavat paukammat iholla)
- lihastulehdus, joka aiheuttaa heikkoutta, turvotusta ja kipua; sairaus, jossa immuunijärjestelmä hyökkää niitä rauhasia vastaan, jotka tuottavat kehon nesteitä, kuten kyyneliä ja sylkeä (Sjögrenin oireyhtymä); lihastulehdus, joka aiheuttaa kipua tai jäykkyyttä; niveltulehdus (kivulias nivelsairaus); sairaus, jossa immuunijärjestelmä hyökkää omia kudoksia vastaan aiheuttaen laajan tulehduksen ja kudosaivaurion sairastuneissa elimissä, kuten nivelissä, iholla, aivoissa, keuhkoissa, munuaisissa ja verisuonissa (yleistynyt punahukka)
- munuaistulehdus
- siittiöiden puuttuminen siemennesteestä.

Lääkärin tekemien testien tuloksissa voi olla seuraavia muutoksia:

- C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden lisääntyminen
- laskon suureneminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Opdualag-valmisteen säilyttäminen

Saat Opdualag-annoksen sairaalassa tai klinikalla. Terveysthuollon ammattilaiset huolehtivat lääkkeen säilytyksestä.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamattomat injektiopullot voi säilyttää kontrolloidussa huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa) enintään 72 tunnin ajan.

Älä säilytä käyttämätöntä osaa infuusioliuoksesta uutta käyttöä varten. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Opdualag sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat nivolumabi ja relatlimabi.
Yksi ml steriiliä infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 12 mg nivolumabia ja 4 mg relatlimabia.
Yksi 20 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 240 mg nivolumabia ja 80 mg relatlimabia.
- Muut aineet ovat histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, pentetiinihappo, polysorbaatti 80 (E433) sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Opdualag-infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä tai kellertävää nestettä, joka on periaatteessa hiukkaseton.

Se on saatavana yhden lasisen injektiopullon sisältävissä pakkauksissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Opdualag toimitetaan yhden annoksen sisältävässä injektiopullossa, eikä se sisällä säilöntäaineita. Valmistelun saa tehdä vain koulutettu henkilökunta hyviä, erityisesti aseptiikkaan liittyviä käytäntöjä noudattaen.

Opdualag-valmisteen voi annostella laskimoon joko

- laimentamatta, kun se on siirretty sopivalla steriilillä ruiskulla infuusiosäiliöön tai
- laimennettuna seuraavien ohjeiden mukaan:
 - lopullisen infuusion pitoisuuden on oltava 3–12 mg/ml nivolumabia ja 1–4 mg/ml relatlimabia
 - infuusion kokonaismäärä ei saa ylittää 160 ml:aa. Jos potilas painaa alle 40 kg, infuusion kokonaismäärä ei saa ylittää 4 ml:aa per potilaan yksi painokilo.

Opdualag-konsentraatin laimentamiseen voi käyttää joko

- 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektio- liuosta tai
- 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektio- liuosta.

Infuusion valmistaminen

- Tarkista, onko Opdualag-konsentraatissa hiukkasia tai värjäymiä. Älä ravista injektio- pulloa. Opdualag-konsentraatti on kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä tai kellertävää liuosta. Hylkää injektio- pullo, jos liuos on sameaa, värjäytynyttä, tai sisältää vieraita hiukkasia.
- Ota sopivaan steriiliin ruiskuun tarvittava määrä Opdualag-konsentraattia ja siirrä konsentraatti steriiliin liuos- pussiin (etyylivinyylisetaattia [EVA], polyvinylikloridia [PVC] tai polyolefiinia). Yksi injektio- pullo sisältää 21,3 ml liuosta, ylitäyttö 1,3 ml mukaan lukien.
- Laimenna Opdualag-liuos tarvittaessa tarpeellisella määrällä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektio- liuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektio- liuosta. Valmistamisen helpottamiseksi konsentraatin voi myös siirtää suoraan esitäytettyyn pussiin, jossa on oikea määrä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektio- liuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektio- liuosta.
- Sekoita infuusio varovasti käsin pyörittelemällä. Älä ravista.

Annostelu

Opdualag-infuusiota ei saa antaa laskimoon push- eikä bolusinjektiona.

Annostelet Opdualag-infuusio laskimoon 30 minuutin kuluessa.

Käytä infuusiolaitetta ja sisäänrakennettua tai lisättävää steriiliä, ei-pyrogeenistä, vähän proteiineja sitovaa suodatinta (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom).

Opdualag-infuusio on yhteensopiva seuraavien kanssa: EVA-, PVC- ja polyolefiinisäiliöt, PVC-infuusiolaitteet ja linjasuodattimet, joiden polyeetterisulfoni-, nailon- tai polypolyvinyylideenifluoridikalvon huokoskoko on 0,2–1,2 mikrom.

Muita lääkevalmisteita ei saa infusoida saman infuusioletkun kautta.

Opdualag-annoksen annostelun jälkeen huuhto linja 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuisella natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella.

Säilytysolosuhteet ja säilyvyys

Avaamaton injektiopullo

Opdualag on **säilytettävä jääkaapissa** (2 °C–8 °C). Injektiopullot on säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Opdualag ei saa jäättyä.

Avaamattomat injektiopullot voi säilyttää kontrolloidussa huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa) enintään 72 tunnin ajan.

Älä käytä Opdualag-valmistetta pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Infuusion valmistamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys valmistamisajankohdan jälkeen on osoitettu seuraavasti (aikoihin on sisällytetty valmisteen antoaika):

Infuusion valmistaminen	Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys	
	Säilytys 2–8 °C:ssa valolta suojattuna	Säilytys huoneenlämmössä (≤ 25 °C) ja huoneenvalossa
Laimentamaton tai laimennettu 9 mg/ml:n vahvuisella (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella	30 vrk	24 tuntia (yhteensä 30 vuorokauden säilytyksestä)
Laimennettu 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella	7 vrk	24 tuntia (yhteensä 7 vuorokauden säilytyksestä)

Valmistettu infuusioliuos on mikrobiologiselta kannalta käytettävä välittömästi riippumatta käytetystä laimentimesta. Ellei liuosta käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden normaalisti tulisi ylittää 24:tuntia 2–8 °C:ssa, jollei valmistelu ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Hävittäminen:

Älä säilytä käyttämätöntä osaa infuusioliuoksesta uutta käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.