

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 12 mg nivolumab og 4 mg relatlimab. Et 20 ml hætteglas indeholder 240 mg nivolumab og 80 mg relatlimab.

Nivolumab og relatlimab er humane immunglobulin G4 (IgG4) monoklonale antistoffer fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstere.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til opaliserende, farveløs til let gul væske, der i det væsentlige er fri for partikler. Koncentratet har en pH på ca. 5,8 og en osmolaritet på ca. 310 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Opdualag er indiceret til førstelinjebehandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre med PD-L1-tumorcelleekspression < 1 %.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og superviseres af en læge med erfaring i cancerbehandling.

Patienter, der behandles med Opdualag, skal have udleveret patientkort og informeres om de risici, der er forbundet med Opdualag (se også indlægssedlen).

PD-L1-test

Patienterne bør udvælges til behandling med Opdualag baseret på PD-L1 tumorcelleekspression bekræftet med en valideret test (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosering

Den anbefalede dosis for voksne og unge i alderen 12 år og ældre er 480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uge administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter. Denne dosis er fastsat for unge patienter, som vejer mindst 30 kg (se pkt. 5.2).

Behandling med Opdualag bør fortsættes, så længe der observeres klinisk gavnlig effekt, eller indtil behandlingen ikke længere tolereres af patienten. Eskalering eller reduktion af dosis frarådes. På baggrund af individuel sikkerhed og tolerance kan udsættelse af dosis eller seponering være

nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller udsættelse af doser fremgår af tabel 1. Detaljerede retningslinjer for håndtering af immunrelaterede bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

Tabel 1: Anbefalede behandlingsmodifikationer for Opdualag

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad	Behandlingsmodifikation
Immunrelateret pneumonitis	Grad 2 pneumonitis	Dosis/doser udsættes, indtil symptomerne forsvinder, radiografiske anormaliteter bedres, og behandling med kortikosteroid er afsluttet
	Grad 3 eller 4 pneumonitis	Behandlingen seponeres permanent
Immunrelateret colitis	Grad 2 eller 3 diarré eller colitis	Dosis/doser udsættes, indtil symptomerne forsvinder, og eventuel behandling med kortikosteroid er afsluttet
	Grad 4 diarré eller colitis	Behandlingen seponeres permanent
Immunrelateret hepatitis	Stigninger i aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) til mere end 3 og op til 5 gange øvre normalgrænse (ULN) eller stigninger i total bilirubin til mere end 1,5 og op til 3 gange ULN	Dosis/doser udsættes, indtil laboratorieværdierne vender tilbage til <i>baseline</i> , og eventuel behandling med kortikosteroid er afsluttet
	Stigninger i ASAT eller ALAT til mere end 5 gange ULN uanset <i>baseline</i> eller stigninger i total bilirubin til mere end 3 gange ULN eller samtidig stigning i ASAT eller ALAT til mere end 3 gange ULN og stigning i total bilirubin til mere end 2 gange ULN	Behandlingen seponeres permanent
Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion	Grad 2 eller 3 kreatininstigning	Dosis/doser udsættes, indtil kreatinin vender tilbage til <i>baseline</i> , og behandling med kortikosteroid er afsluttet
	Grad 4 kreatininstigning	Behandlingen seponeres permanent
Immunrelaterede endokrinopati	Symptomatisk grad 2 eller 3 hypothyroidisme, hypertyroidisme, hypofysitis Grad 2 binyrebarkinsufficiens Grad 3 diabetes	Dosis/doser udsættes, indtil symptomerne forsvinder, og eventuel behandling med kortikosteroid (for symptomer på akut inflammation) er afsluttet. Behandlingen bør fortsættes under hormonsubstitutionsbehandling ^a , så længe der ikke er symptomer
	Grad 4 hypothyroidisme Grad 4 hypertyroidisme Grad 4 hypofysitis Grad 3 eller 4 binyrebarkinsufficiens Grad 4 diabetes	Behandlingen seponeres permanent
Immunrelaterede hudreaktioner	Grad 3 udslæt	Dosis/doser udsættes, indtil symptomerne forsvinder, og behandling med kortikosteroid er afsluttet
	Formodet Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Dosis/doser udsættes
	Grad 4 udslæt Bekræftet SJS/TEN	Behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.4)

Immunrelateret bivirkning	Sværhedsgrad	Behandlingsmodifikation
Immunrelateret myocarditis	Grad 2 myocarditis	Dosis/doser udsættes, indtil symptomerne forsvinder, og behandling med kortikosteroid er afsluttet ^b
	Grad 3 eller 4 myocarditis	Behandlingen seponeres permanent
Andre immunrelaterede bivirkninger	Grad 3 (første forekomst)	Dosis/doser udsættes
	Grad 4 eller recidiverende grad 3; vedvarende grad 2 eller 3 på trods af behandlingsmodifikation; ikke muligt at reducere kortikosteroiddosis til 10 mg prednison dagligt eller en ækvivalent dosis	Behandlingen seponeres permanent

Bemærk: Toksicitetsgrader er i henhold til *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0* (NCI-CTCAE v5).

^a Anbefalinger for hormonsubstitutionsbehandling er beskrevet i pkt. 4.4.

^b Sikkerheden ved at genoptage Opdualag hos patienter, der tidligere har haft immunrelateret myocarditis, kendes ikke.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Opdualags sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.2).

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig til ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion er for begrænsede til at kunne drage konklusioner for denne population.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Data fra patienter med svært nedsat leverfunktion er for begrænsede til at kunne drage konklusioner for denne population.

Administration

Opdualag er kun til intravenøs anvendelse. Det skal administreres som en intravenøs infusion over en periode på 30 minutter.

Opdualag må ikke administreres som intravenøs push- eller bolusinjektion.

Opdualag kan anvendes uden fortynding eller kan fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning før brug (se pkt. 6.6).

For instruktioner om forberedelse og håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Vurdering af PD-L1-status

Ved vurdering af tumorcelle PD-L1-status er det vigtigt, at der anvendes en velvalideret og sikker metode.

Immunrelaterede bivirkninger

Der kan forekomme immunrelaterede bivirkninger med nivolumab i kombination med relatlimab, som kræver passende behandling, herunder påbegyndelse af behandling med kortikosteroid og behandlingsmodifikationer (se pkt. 4.2).

Immunrelaterede bivirkninger, der påvirker mere end et organsystem, kan opstå samtidig.

Patienten bør monitoreres løbende (som minimum i op til 5 måneder efter den sidste dosis), da en bivirkning fra Opdualag kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under eller efter seponering af behandlingen.

Ved formodning om immunrelaterede bivirkninger bør den nødvendige evaluering udføres for at bekræfte ætiologi eller udelukke andre årsager. Afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad bør Opdualag udsættes, og kortikosteroid administreres. Hvis immunsuppression med kortikosteroider anvendes til behandling af en bivirkning, bør nedtrapning over mindst 1 måned initieres, når der er opnået bedring. Hurtig nedtrapning kan medføre forværring eller tilbagevenden af bivirkningen. Non-kortikosteroid immunsuppressiv behandling bør tilføjes, hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroider.

Behandling med Opdualag bør ikke genoptages, mens patienten får immunsuppressive doser af kortikosteroid eller anden immunsuppressiv behandling. Antibiotika kan anvendes profylaktisk for at forebygge opportunistiske infektioner hos patienter, der får immunsuppressiv behandling.

Opdualag skal seponeres permanent i tilfælde af enhver recidiverende alvorlig immunrelateret bivirkning og enhver livstruende immunrelateret bivirkning.

Immunrelateret pneumonitis

Svær pneumonitis eller interstitiel lungesygdom, herunder et dødeligt tilfælde, er set med nivolumab i kombination med relatlimab (se pkt. 4.8). Patienten skal monitoreres for tegn og symptomer på pneumonitis, som f.eks. radiografiske ændringer (f.eks. små fokale matglasforandringer (*ground glass opacities*), pletvis infiltration), dyspnø og hypoxi. Infektiøse og sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Ved grad 3 eller 4 pneumonitis skal Opdualag seponeres permanent, og kortikosteroid bør initieres med en dosis ækvivalent med 2-4 mg/kg/dag methylprednisolon.

Ved grad 2 (symptomatisk) pneumonitis bør Opdualag udsættes, og kortikosteroid initieres med en dosis ækvivalent med 1 mg/kg/dag methylprednisolon. Når der indtræder bedring, kan Opdualag genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroid, skal dosis af kortikosteroid øges op til en dosis ækvivalent med 2-4 mg/kg/dag methylprednisolon, og Opdualag skal seponeres permanent.

Immunrelateret colitis

Svær diarré eller colitis er observeret med nivolumab i kombination med relatlimab (se pkt. 4.8). Patienten bør monitoreres for diarré og yderligere symptomer på immunrelateret colitis som f.eks. abdominalsmerter og slim og/eller blod i afføringen. Der er rapporteret om infektion med/reaktivering af cytomegalovirus (CMV) hos patienter med kortikosteroid-refraktær immunrelateret colitis. Infektiøse og andre ætiologier til diarré bør udelukkes, og der skal derfor udføres passende laboratorietests og yderligere undersøgelser. Hvis diagnosen kortikosteroid-refraktær immunrelateret colitis er bekræftet, bør en tilføjelse af et alternativt immunsuppressivum til kortikosteroidbehandlingen, eller udskiftning af kortikosteroidbehandlingen, overvejes.

Ved grad 4 diarré eller colitis skal Opdualag seponeres permanent, og kortikosteroid initieres med en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon.

Opdualag skal udsættes ved grad 3 diarré eller colitis, og kortikosteroid initieres med en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon. Når der indtræder bedring, kan Opdualag genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af initiering af kortikosteroid, skal Opdualag seponeres permanent.

Ved grad 2 diarré eller colitis skal Opdualag udsættes. Vedvarende diarré eller colitis bør behandles med kortikosteroid med en dosis ækvivalent med 0,5-1 mg/kg/dag methylprednisolon. Når der indtræder bedring, kan Opdualag om nødvendigt genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroid, skal dosis af kortikosteroid øges op til en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon, og Opdualag skal seponeres permanent.

Immunrelateret hepatitis

Svær hepatitis er observeret med nivolumab i kombination med relatlimab (se pkt. 4.8). Patienten bør monitoreres for tegn og symptomer på hepatitis som f.eks. forhøjet aminotransferase og total-bilirubin. Infektiøse og sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Ved stigninger i ASAT eller ALAT til mere end 5 gange ULN uanset *baseline*, stigninger i total bilirubin til mere end 3 gange ULN eller samtidig stigning i ASAT eller ALAT til mere end 3 gange ULN og stigning i total bilirubin til mere end 2 gange ULN skal Opdualag seponeres permanent, og kortikosteroid bør initieres med en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon.

Ved stigninger i ASAT/ALAT til mere end 3 og op til 5 gange ULN eller stigninger i total bilirubin til mere end 1,5 og op til 3 gange ULN skal Opdualag udsættes. Vedvarende forhøjelser af disse laboratorieværdier bør behandles med kortikosteroid med en dosis ækvivalent med 0,5-1 mg/kg/dag methylprednisolon. Når der indtræder bedring, kan Opdualag om nødvendigt genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroid, skal dosis af kortikosteroid øges op til en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon, og Opdualag skal seponeres permanent.

Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion

Svær nefritis og nedsat nyrefunktion er observeret med nivolumab i kombination med relatlimab (se pkt. 4.8). Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på nefritis eller nedsat nyrefunktion. Størstedelen af patienterne får asymptomatisk stigning i serumkreatinin. Sygdomsrelaterede ætiologier skal udelukkes.

Ved grad 4 stigning i serumkreatinin skal Opdualag seponeres permanent, og kortikosteroid initieres med en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon.

Ved grad 2 eller 3 stigning i serumkreatinin bør Opdualag udsættes, og kortikosteroid initieres med en dosis ækvivalent med 0,5-1 mg/kg/dag methylprednisolon. Når der indtræder bedring, kan Opdualag genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroid, skal dosis af kortikosteroid øges op til en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon, og Opdualag skal seponeres permanent.

Immunrelaterede endokrinopater

Svære endokrinopater, herunder hypothyroidisme, hypertyroidisme, binyrebarkinsufficiens (herunder sekundær binyrebarkinsufficiens), hypofysitis (herunder hypopituitarisme) og diabetes mellitus, er observeret med nivolumab i kombination med relatlimab. Der er observeret tilfælde af diabetisk ketoacidose med nivolumab-monoterapi, og dette kan potentielt forekomme med nivolumab i kombination med relatlimab (se pkt. 4.8).

Patienten skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på endokrinopater, hyperglykæmi og ændringer i thyroideafunktionen (i begyndelsen af behandlingen, regelmæssigt under behandlingen og

som indiceret baseret på klinisk evaluering). Patienten kan opleve træthed, hovedpine, ændring i mental tilstand, abdominalsmerter, ændret afføringsmønster og hypotension eller uspecifikke symptomer, der kan minde om andre ætiologier, som f.eks. hjernemetastaser eller underliggende sygdom. Tegn og symptomer på endokrinopati skal anses for at være immunrelaterede, medmindre en anden ætiologi er identificeret.

Thyroidea dysfunktion

Ved symptomatisk hypothyroidisme bør Opdualag udsættes, og substitutionsbehandling med thyroideahormon initieres efter behov. Ved symptomatisk hyperthyroidisme bør Opdualag udsættes, og antityroid behandling initieres efter behov. Kortikosteroid i en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon bør også overvejes, hvis der er formodning om akut inflammation i thyroidea. Når der indtræder bedring, kan Opdualag om nødvendigt genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Thyroideafunktionen bør fortsat monitoreres for at sikre, at passende hormonsubstitution anvendes. Opdualag skal seponeres permanent i tilfælde af livstruende (grad 4) hyperthyroidisme eller hypothyroidisme.

Binyrebarkinsufficiens

Opdualag skal seponeres permanent i tilfælde af svær (grad 3) eller livstruende (grad 4) binyrebarkinsufficiens. Ved symptomatisk grad 2 binyrebarkinsufficiens bør Opdualag udsættes, og fysiologisk kortikosteroids substitution initieres efter behov. Binyrebarkfunktion og hormonniveauer bør fortsat monitoreres for at sikre, at passende kortikosteroids substitution anvendes.

Hypofysitis

Opdualag skal seponeres permanent i tilfælde af livstruende (grad 4) hypofysitis. Ved symptomatisk grad 2 eller 3 hypofysitis bør Opdualag udsættes, og hormonsubstitution initieres efter behov. Kortikosteroid i en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon bør også overvejes, hvis der er formodning om akut inflammation i hypofysen. Når der indtræder bedring, kan Opdualag om nødvendigt genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Hypofysefunktion og hormonniveauer bør fortsat monitoreres for at sikre, at passende hormonsubstitution anvendes.

Diabetes mellitus

Ved symptomatisk diabetes bør Opdualag udsættes, og insulinbehandling initieres efter behov. Blodglucose bør fortsat monitoreres for at sikre, at passende insulinbehandling anvendes. Opdualag skal seponeres permanent ved livstruende diabetes.

Immunrelaterede hudreaktioner

Svært udslæt er observeret med nivolumab i kombination med relatlimab (se pkt. 4.8). Opdualag skal udsættes ved grad 3 udslæt, og seponeres ved grad 4 udslæt. Alvorligt udslæt skal behandles med høj dosis-kortikosteroid i en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon.

Der er observeret sjældne tilfælde af SJS og TEN, hvoraf nogle havde dødelig udgang, med nivolumab-monoterapi, og dette kan potentielt forekomme med nivolumab i kombination med relatlimab. Hvis der opstår symptomer eller tegn på SJS eller TEN, skal Opdualag udsættes, og patienten henvises til en specialafdeling til vurdering og behandling. Permanent seponering af behandlingen anbefales, hvis patienten har bekræftet SJS eller TEN i forbindelse med Opdualag (se pkt. 4.2).

Der skal udvises forsigtighed, hvis Opdualag overvejes hos patienter, der har oplevet en alvorlig eller livstruende hudrelateret bivirkning under tidligere behandling med andre immunstimulerende cancerlægemidler.

Immunrelateret myocarditis

Der er observeret svær immunrelateret myocarditis med nivolumab i kombination med relatlimab. Myocarditis skal i særdeleshed vurderes som en mulig diagnose. Patienter med hjerte- eller hjerte-lunge-symptomer skal vurderes for potentiel myocarditis. Ved formodning om myocarditis skal høj dosis steroider (prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller methylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag) omgående initieres, og en kardiologisk konsultation med en diagnostisk undersøgelse i henhold til de gældende

kliniske retningslinjer skal omgående udføres. Når myocarditis er diagnosticeret, skal Opdualag udsættes eller seponeres permanent som beskrevet nedenfor.

Ved grad 3 eller 4 myocarditis skal Opdualag seponeres permanent, og kortikosteroid bør initieres med en dosis ækvivalent med 2-4 mg/kg/dag methylprednisolon (se pkt. 4.2).

Ved grad 2 myocarditis bør Opdualag udsættes, og kortikosteroid initieres med en dosis ækvivalent med 1-2 mg/kg/dag methylprednisolon. Når der indtræder bedring, kan genoptagelse af Opdualag overvejes efter nedtrapning af kortikosteroid. Hvis der opstår forværring, eller der ikke sker bedring, på trods af anvendelse af kortikosteroid, skal dosis af kortikosteroid øges op til en dosis ækvivalent med 2-4 mg/kg/dag methylprednisolon, og Opdualag skal seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Andre immunrelaterede bivirkninger

De følgende klinisk signifikante immunrelaterede bivirkninger er blevet rapporteret med hyppigheden sjældent hos patienter, som fik behandling med nivolumab i kombination med relatlimab: uveitis, pancreatitis, Guillain-Barrés syndrom, myositis/rhabdomyolyse, encefalitis, hæmolytisk anæmi, Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH).

De følgende andre klinisk signifikante immunrelaterede bivirkninger er blevet rapporteret med hyppigheden sjældent hos patienter, der fik nivolumab-monoterapi eller nivolumab i kombination med andre godkendte stoffer: demyelinisering, autoimmun neuropati (herunder parese af n. facialis og n. abducens), myasthenia gravis, myastent syndrom, aseptisk meningitis, gastritis, sarkoidose, duodenitis, hypoparathyroidisme og noninfektøs cystitis.

Ved formodning om immunrelaterede bivirkninger bør den nødvendige evaluering udføres for at bekræfte ætiologi eller udelukke andre årsager. Afhængigt af bivirkningens sværhedsgrad bør Opdualag udsættes, og kortikosteroid administreres. Når der indtræder bedring, kan Opdualag genoptages efter nedtrapning af kortikosteroid. Opdualag skal seponeres permanent i tilfælde af enhver recidiverende alvorlig immunrelateret bivirkning og enhver livstruende immunrelateret bivirkning.

Andre vigtige advarsler og forsigtighedsregler, herunder klasseeffekter

Der er efter markedsføringen rapporteret om afstødning af transplanterede solide organer hos patienter, der er behandlet med PD-1-hæmmere. Behandling med nivolumab i kombination med relatlimab kan øge risikoen for afstødning af transplanterede solide organer. Fordelene ved behandling med nivolumab i kombination med relatlimab skal afvejes mod risikoen for mulig organafstødning hos disse patienter.

Der er observeret hæmofagocytisk lymfocytose (HLH) med nivolumab som monoterapi, nivolumab i kombination med relatlimab og nivolumab i kombination med andre stoffer. Der er blevet rapporteret én hændelse med dødelig udgang med nivolumab i kombination med relatlimab. Der bør udvises forsigtighed ved administration af nivolumab i kombination med relatlimab. Hvis HLH bekræftes, bør administration af nivolumab i kombination med relatlimab seponeres, og behandling for HLH initieres.

Hos patienter, som fik behandling med nivolumab før eller efter allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), er der rapporteret hurtigt indtrædende og svær *graft-versus-host*-sygdom (GVHD), hvoraf nogle tilfælde havde dødelig udgang. Behandling med nivolumab i kombination med relatlimab kan øge risikoen for alvorlig GVHD og død hos patienter, der tidligere har gennemgået allogen HSCT, først og fremmest hos dem, der tidligere har oplevet GVHD. Fordelene ved behandling med nivolumab i kombination med relatlimab skal afvejes mod den mulige risiko hos disse patienter.

Infusionsreaktioner

Der er rapporteret om svære infusionsreaktioner i kliniske studier med nivolumab i kombination med relatlimab (se pkt. 4.8). I tilfælde af en svær eller livstruende infusionsreaktion skal infusionen med Opdualag seponeres, og passende medicinsk behandling gives. Patienter med lette eller moderate

infusionsreaktioner kan få Opdualag under nøje overvågning og med anvendelse af forebyggende behandling i henhold til lokale retningslinjer for profylakse mod infusionsreaktioner.

Patienter, der blev ekskluderet fra det pivotale kliniske studie med fremskredent melanom

Patienter med aktiv autoimmun sygdom, medicinske tilstande, som krævede systemisk behandling med moderate eller høje doser af kortikosteroider eller immunsuppressiva, uvealt melanom, aktive eller ikke-behandlede hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser samt patienter med en anamnese med myocarditis, forhøjede troponinniveauer >2 gange ULN eller *ECOG-performancestatusscore* ≥ 2 blev ekskluderet fra det pivotale kliniske studie af nivolumab i kombination med relatlimab. Da der ikke foreligger data, skal nivolumab i kombination med relatlimab anvendes med forsigtighed i disse populationer efter omhyggelig afvejning af de potentielle fordele/risici for hver enkelt patient.

Patientkort

Den ordinerende læge skal tale med patienten om de risici, der er forbundet med behandling med Opdualag. Patienten får udleveret patientkortet og vil blive bedt om altid at have det på sig.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Både nivolumab og relatlimab er humane monoklonale antistoffer, og derfor er der ikke blevet udført interaktionsstudier. Eftersom monoklonale antistoffer ikke metaboliseres af cytokrom P450 (CYP)-enzymen eller andre enzymer, der metaboliserer aktive stoffer, forventes det ikke, at relatlimabs eller nivolumabs farmakokinetik vil blive påvirket af samtidigt administrerede lægemidlers hæmning eller induktion af disse enzymer.

Nivolumab og relatlimab forventes ikke at påvirke farmakokinetikken af andre aktive stoffer, som metaboliseres af CYP-enzymen, som følge af nivolumabs og relatlimabs fravær af signifikant modulation af cytokiner og deraf følgende fravær af indvirkning på ekspresion af cytokrom P450-enzymet.

Systemisk immunsuppression

Brug af systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva bør undgås ved *baseline*, inden behandling med nivolumab i kombination med relatlimab indledes, på grund af den potentielle risiko for påvirkning af den farmakodynamiske aktivitet. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva kan imidlertid anvendes til behandling af immunrelaterede bivirkninger efter initiering af nivolumab i kombination med relatlimab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Opdualag bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre den kliniske fordel opvejer den potentielle risiko. Der skal anvendes effektiv kontraception i mindst 5 måneder efter den sidste dosis Opdualag.

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af nivolumab i kombination med relatlimab til gravide kvinder. Baseret på virkningsmekanismen og data fra dyreforsøg kan nivolumab i kombination med relatlimab forårsage fosterskader, når det administreres til en gravid kvinde. Forsøg med dyr, der fik nivolumab, har påvist embryoføtal toksicitet (se pkt. 5.3). Humant IgG4 passerer placentabarrieren, og nivolumab og relatlimab er IgG4 antistoffer. Derfor har nivolumab og relatlimab potentiale til at blive overført fra moderen til fosteret. Opdualag bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre den kliniske fordel opvejer den potentielle risiko.

Amning

Det er ukendt, om nivolumab og/eller relatlimab udskilles i human mælk. Det vides, at humane IgG antistoffer udskilles i human mælk i de første par dage efter fødslen, hvorefter koncentrationerne sænkes kort efter. Derfor kan en risiko for det ammede barn ikke udelukkes i denne korte periode. Herefter kan Opdualag anvendes under amning, hvis det er klinisk nødvendigt.

Fertilitet

Der er ikke udført studier til vurdering af nivolumabs og/eller relatlimabs virkning på fertilitet. Derfor er nivolumabs og/eller relatlimabs påvirkning af fertiliteten hos kvinder og mænd ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Opdualag påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af potentielle bivirkninger som f.eks. træthed og svimmelhed (se pkt. 4.8) bør patienterne tilrådes at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, indtil de er sikre på, at de ikke har bivirkninger af Opdualag.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Nivolumab i kombination med relatlimab er forbundet med immunrelaterede bivirkninger (se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor). Retningslinjer for behandling af disse bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

De mest almindelige bivirkninger er træthed (41 %), muskuloskeletale smerter (32 %), udslæt (29 %), artralgi (26 %), diarré (26 %), pruritus (26 %), hovedpine (20 %), kvalme (19 %), hoste (16 %), nedsat appetit (16 %), hypothyroidisme (16 %), abdominalsmerter (14 %), vitiligo (13 %), pyreksi (12 %), obstipation (11 %), urinvejsinfektion (11 %), dyspnø (10 %) og opkastning (10 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger er binyrebarkinsufficiens (1,4 %), anæmi (1,4 %), rygsmerter (1,1 %), colitis (1,1 %), diarré (1,1 %), myocarditis (1,1 %), pneumoni (1,1 %) og urinvejsinfektion (1,1 %). Forekomster af bivirkninger af grad 3-5 hos patienter med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom var 43 % for nivolumab i kombination med relatlimab og 35 % for nivolumab-behandlede patienter.

Tabel over bivirkninger

Sikkerheden ved nivolumab i kombination med relatlimab er blevet undersøgt hos 355 patienter med fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom (studie CA224047). Bivirkninger, der blev rapporteret i datasættet for patienter behandlet med nivolumab i kombination med relatlimab, og som har en medianopfølgning på 19,94 måneder, er vist i tabel 2. Hyppighederne ovenfor og i tabel 2 er baseret på bivirkningshyppigheder uanset årsag. Bivirkningerne er opstillet i forhold til systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter alvorsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger i kliniske studier

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	urinvejsinfektion
Almindelig	infektion i øvre luftveje
Ikke almindelig	follikulitis
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	anæmi ^a , lymfopeni ^a , neutropeni ^a , leukopeni ^a
Almindelig	trombocytopeni ^a , eosinofili
Ikke almindelig	hæmolytisk anæmi

Det endokrine system	
Meget almindelig	hypothyroidisme
Almindelig	binyrebarkinsufficiens, hypofysitis, hyperthyroidisme, thyroiditis
Ikke almindelig	hypopituitarisme, hypogonadisme
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	nedsat appetit
Almindelig	diabetes mellitus, hypoglykæmi ^a , vægttab, hyperurikæmi, hypoalbuminæmi, dehydrering
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	konfusion
Nervesystemet	
Meget almindelig	hovedpine
Almindelig	perifer neuropati, svimmelhed, dysgeusi
Ikke almindelig	encefalitis, Guillain-Barrés syndrom, optisk neuritis
Øjne	
Almindelig	uveitis, nedsat syn, tørre øjne, øget tåreflåd
Ikke almindelig	Vogt-Koyanagi-Haradas sygdom, okulær hyperæmi
Hjerte	
Almindelig	myocarditis
Ikke almindelig	perikardieffusion
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	flebitis
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	dyspnø, hoste
Almindelig	pneumonitis ^b , stoppet næse
Ikke almindelig	astma, pleuraeffusion
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	diarré, opkastning, kvalme, abdominalsmerter, obstipation
Almindelig	colitis, pancreatitis, gastritis, dysfagi, stomatitis, mundtørhed
Ikke almindelig	øsofagitis
Sjælden	eksokrin pancreasinsufficiens
Ikke kendt	cøliaki
Lever og galdeveje	
Almindelig	hepatitis
Ikke almindelig	kolangitis
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	udslæt, vitiligo, pruritus
Almindelig	alopeci, likenoid keratose, fotosensitivitetsreaktion, tør hud
Ikke almindelig	pemfigoid, psoriasis, urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	muskuloskeletale smerter, artralgi
Almindelig	arthritis, muskelsvaghed
Ikke almindelig	myositis, Sjögrens syndrom, reumatisk polymyalgi, reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus
Nyrer og urinveje	
Almindelig	nyresvigt, proteinuri
Ikke almindelig	nefritis

Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	azoospermi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	træthed, pyreksi
Almindelig	ødem, influenzalignende sygdom, kulderystelser
Sjælden	serositis
Undersøgelser	
Meget almindelig	forhøjet ASAT ^a , forhøjet ALAT ^a , hyponatriæmi ^a , forhøjet kreatinin ^a , forhøjet alkalisk fosfatase ^a , hyperkaliæmi ^a , hypocalcæmi ^a , hypomagnesæmi ^a , hypercalcæmi ^a , hypokaliæmi ^a
Almindelig	forhøjet bilirubin ^a , hypernatriæmi ^a , hypermagnesæmi ^a , forhøjet troponin, forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet, forhøjet lipase, forhøjet amylase
Ikke almindelig	forhøjet C-reaktivt protein, forhøjet sedimentationsreaktion
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	
Almindelig	infusionsrelateret reaktion

^a Hyppighederne for laboratorietermener afspejler den andel af patienter, som oplevede forværring i forhold til *baseline* i laboratoriemålinger.

^b Der er rapporteret et tilfælde med dødelig udgang i det kliniske studie.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunrelateret pneumonitis

Hos patienter, der blev behandlet med nivolumab i kombination med relatlimab, forekom pneumonitis, herunder interstitiel lungesygdom og lungeinfiltration, hos 5,1 % af patienterne. Forekomsten af grad 3/4 bivirkninger var 0,8 %. Bivirkninger med dødelig udgang forekom hos 0,28 % af patienterne. Mediantid til debut var 28 uger (interval: 3,6-94,4). Resolution forekom hos 83,3 % af patienterne, med en mediantid til resolution på 12,0 uger (interval: 2,1-29,7⁺). Immunrelateret pneumonitis førte til permanent seponering af nivolumab i kombination med relatlimab hos 1,7 % af patienterne og krævede højdosis kortikosteroid (prednison $\geq$ 40 mg/dag eller ækvivalent) hos 55,6 % af de patienter, der havde immunrelateret pneumonitis.

Immunrelateret colitis

Hos patienter, som blev behandlet med nivolumab i kombination med relatlimab, forekom diarré, colitis eller hyppig afføring hos 15,8 % af patienterne. Forekomsten af grad 3/4 bivirkninger var 2,0 %. Mediantid til debut var 14 uger (interval: 0,1-95,6). Resolution forekom hos 92,7 % af patienterne, med en mediantid til resolution på 3,9 uger (interval: 0,1-136,9⁺). Immunrelateret colitis førte til permanent seponering af nivolumab i kombination med relatlimab hos 2,0 % af patienterne og krævede højdosis kortikosteroid (prednison $\geq$ 40 mg/dag eller ækvivalent) hos 33,9 % af de patienter, der havde immunrelateret colitis.

Immunrelateret hepatitis

Hos patienter, som blev behandlet med nivolumab i kombination med relatlimab, forekom unormale resultater af leverfunktionstest hos 13,2 % af patienterne. Forekomsten af grad 3/4 bivirkninger var 3,9 %. Mediantid til debut var 11 uger (interval: 2,0-144,9). Resolution forekom hos 78,7 % af patienterne, med en mediantid til resolution på 6,1 uger (interval: 1,0-88,1⁺). Immunrelateret hepatitis førte til permanent seponering af nivolumab i kombination med relatlimab hos 2,0 % af patienterne og krævede højdosis kortikosteroid hos 38,3 % af de patienter, der havde immunrelateret hepatitis.

Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion

Hos patienter, som blev behandlet med nivolumab i kombination med relatlimab, forekom nefritis eller nedsat nyrefunktion hos 4,5 % af patienterne. Forekomsten af grad 3/4 bivirkninger var 1,4 %. Mediantid til debut var 21 uger (interval: 1,9-127,9). Resolution forekom hos 81,3 % af patienterne, med en mediantid til resolution på 8,1 uger (interval: 0,9-91,6⁺). Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion førte til permanent seponering af nivolumab i kombination med relatlimab hos 1,1 % af

patienterne og krævede højdosis kortikosteroid (prednison ≥ 40 mg/dag eller ækvivalent) hos 25,0 % af de patienter, der havde immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion.

Immunrelaterede endokrinopater

Hos patienter, som blev behandlet med nivolumab i kombination med relatlimab, forekom endokrinopater hos 26 % af patienterne.

Thyroidealidelser, herunder hypothyroidisme eller hyperthyroidisme, forekom hos 20,8 % af patienterne. Der var ingen tilfælde af grad 3/4 thyroidealidelse. Binyrebarkinsufficiens (herunder akut adrenokortikal insufficiens) forekom hos 4,8 % af patienterne. Tilfælde af grad 3/4 binyrebarkinsufficiens forekom hos 1,4 %. Der var ingen tilfælde af grad 3/4 hypopituitarisme. Hypofysitis forekom hos 1,1 % af patienterne. Forekomsten af grad 3/4 hypofysitis var 0,3 %. Diabetes mellitus (herunder type 1 diabetes mellitus) forekom hos 0,3 % af patienterne. Forekomsten af grad 3/4 diabetes mellitus var 0,3 %.

Mediantid til debut af disse endokrinopater var 13 uger (interval: 1,0-73,0). Resolution forekom hos 27,7 % af patienterne. Tid til resolution lå i intervallet 0,4 til 176,0⁺ uger. Immunrelaterede endokrinopater førte til permanent seponering af nivolumab i kombination med relatlimab hos 1,1 % af patienterne og krævede højdosis kortikosteroid (prednison ≥ 40 mg/dag eller ækvivalent) hos 7,4 % af de patienter, der havde immunrelaterede endokrinopater.

Immunrelaterede hudreaktioner

Hos patienter, som blev behandlet med nivolumab i kombination med relatlimab, forekom udslæt, herunder pruritus og vitiligo, hos 45,1 % af patienterne. Forekomsten af grad 3/4 bivirkninger var 1,4 %. Mediantid til debut var 8 uger (interval: 0,1-116,4). Resolution forekom hos 47,5 % af patienterne. Tid til resolution lå i intervallet 0,1-166,9⁺ uger. Immunrelaterede hudreaktioner førte til permanent seponering af nivolumab i kombination med relatlimab hos 0,3 % af patienterne og krævede højdosis kortikosteroid (prednison ≥ 40 mg/dag eller ækvivalent) hos 3,8 % af de patienter, der havde immunrelaterede hudreaktioner.

Immunrelateret myocarditis

Hos patienter, som blev behandlet med nivolumab i kombination med relatlimab, forekom myocarditis hos 1,4 % af patienterne. Forekomsten af grad 3/4 bivirkninger var 0,6 %. Mediantid til debut var 4,14 uger (interval: 2,1-6,3). Resolution forekom hos 100 % af patienterne, med en mediantid til resolution på 3 uger (interval: 1,9-14,0). Myocarditis førte til permanent seponering af nivolumab i kombination med relatlimab hos 1,4 % af patienterne og krævede højdosis kortikosteroid (prednison ≥ 40 mg/dag eller ækvivalent) hos 100 % af de patienter, der havde immunrelateret myocarditis.

Infusionsrelaterede reaktioner

Hos patienter, som blev behandlet med nivolumab i kombination med relatlimab, forekom overfølsomheds-/infusionsreaktioner hos 6,8 % af patienterne. Alle bivirkninger var grad 1/2.

Laboratorieabnormaliteter

Hos patienter, der blev behandlet med nivolumab i kombination med relatlimab, var andelen af patienter, som oplevede en ændring fra *baseline* til en grad 3 eller 4 laboratorieabnormalitet, følgende: 3,6 % med anæmi, 5,2 % med lymfopeni, 0,3 % med neutropeni, 0,6 % med forhøjet alkalisk fosfatase, 2,9 % med forhøjet ASAT, 3,5 % med forhøjet ALAT, 0,3 % med forhøjet total bilirubin, 0,9 % med forhøjet kreatinin, 1,5 % med hyponatriæmi, 1,8 % med hyperkaliæmi, 0,3 % med hypokaliæmi, 0,9 % med hypercalcæmi, 0,6 % med hypocalcæmi, 0,9 % med hypermagnesæmi og 0,6 % med hypomagnesæmi.

Immunogenicitet

Blandt patienter i studie CA224047, der kunne evalueres for anti-lægemiddel-antistoffer, var forekomsten af behandlingsrelaterede anti-relatlimab-antistoffer og neutraliserende antistoffer mod relatlimab i Opdualag-gruppen henholdsvis 5,6 % (17/301) og 0,3 % (1/301). Forekomsten af behandlingsrelaterede anti-nivolumab-antistoffer og neutraliserende antistoffer mod nivolumab i Opdualag-gruppen var henholdsvis 4,0 % (12/299) og 0,3 % (1/299), hvilket svarede til det, der blev observeret i nivolumab-gruppen, henholdsvis 6,7 % (19/283) og 0,4 % (1/283). Der var ingen evidens

for en ændret farmakokinetik, virkning eller sikkerhedsprofil med anti-nivolumab- eller anti-relatlimab-antistofudvikling.

Særlige populationer

Ældre patienter

Samlet blev der ikke rapporteret om nogen forskelle i sikkerhed mellem ældre (≥ 65 år) og yngre patienter (se pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via: det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres tæt for tegn og symptomer på bivirkninger og passende symptomatisk behandling straks iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FY02.

Virkningsmekanisme

Opdualag er en fastdosiskombination af nivolumab, en programmeret celledød-1-hæmmer (anti-PD-1), og relatlimab, en lymfocytaktiveringsgen-3-hæmmer (anti-LAG-3).

Binding af PD-1-liganderne, PD-L1 og PD-L2, til PD-1-receptoren på T-celler hæmmer T-celleproliferation og cytokinproduktion. Opregulering af PD-1-ligander forekommer i visse tumorer, og signalering ad denne pathway kan bidrage til hæmning af aktiv T-celleimmunovervågning af tumorer. Nivolumab er et humant IgG4 monoklonalt antistof, der binder til PD-1-receptoren, blokerer interaktion med dens ligander PD-L1 og PD-L2 og reducerer PD-1-pathway-medieret hæmning af immunresponsen, herunder anti-tumorimmunresponsen. I tumormodeller med syngene mus resulterede blokering af PD-1-aktivitet i nedsat tumorvækst.

Relatlimab er et humant IgG4 monoklonalt antistof, der binder til LAG-3-receptoren, blokerer dens interaktion med ligander, herunder MHC II, og reducerer LAG-3-pathway-medieret hæmning af immunresponsen. Blokade af denne pathway fremmer T-celleproliferation og cytokinudskillelse.

Kombinationen af nivolumab (anti-PD-1) og relatlimab (anti-LAG-3) medfører øget T-celleaktivering sammenlignet med aktiviteten af de enkelte antistoffer hver for sig. I tumormodeller med syngene mus potentielt LAG-3-blokade anti-tumoraktiviteten af PD-1-blokade, hvilket hæmmer tumorvækst og fremmer tumorregression.

Klinisk virkning og sikkerhed

Randomiseret fase 2/3-studie med nivolumab i kombination med relatlimab versus nivolumab hos patienter med tidligere ubehandlet metastatisk eller inoperabelt melanom (CA224047)

Sikkerheden og virkningen af nivolumab i kombination med relatlimab til behandling af patienter med tidligere ubehandlet metastatisk eller inoperabelt melanom blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt fase 2/3-studie (CA224047). Studiet inkluderede patienter med ECOG-performance-status-score 0 eller 1 samt histologisk bekræftet stadie III (inoperabelt) eller stadie IV melanom ifølge American Joint Committee on Cancer (AJCC) version 8. Patienterne måtte have modtaget tidligere

adjuverende eller neoadjuverende melanombehandling (anti-PD-1-, anti-CTLA-4- eller BRAF-MEK-behandling var tilladt, så længe der var mindst 6 måneder mellem den sidste dosis af behandlingen og datoen for recidiv; interferonbehandling var tilladt, så længe den sidste dosis blev givet mindst 6 uger inden randomisering). Patienter med aktiv autoimmun sygdom, en anamnese med myocarditis, forhøjede troponinniveauer > 2 gange ULN, *ECOG-performancestatusscore* ≥ 2 , medicinske tilstande, som krævede systemisk behandling med moderate eller høje doser kortikosteroid eller immunsuppressiva, uvealt melanom og aktive eller ubehandlede hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser blev ekskluderet fra studiet (se pkt. 4.4).

I alt blev 714 patienter randomiseret til at få enten nivolumab i kombination med relatlimab ($n = 355$) eller nivolumab ($n = 359$). Patienterne i kombinationsarmen fik 480 mg nivolumab/160 mg relatlimab over 60 minutter hver 4. uge. Patienterne i nivolumab-armen fik nivolumab 480 mg hver 4. uge. Randomisering blev inddelt efter tumor-PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$) vha. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-test samt LAG-3-ekspression ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$) som fastsat med en analytisk valideret LAG-3 IHC-analyse, BRAF V600-mutationsstatus og M-stadie ifølge AJCC version 8 stadietopdelingsystemet (M0/M1any[0] versus M1any[1]). Patienterne fik behandling indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Tumorstadiet ifølge *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), version 1.1, blev udført 12 uger efter randomisering og fortsatte hver 8. uge op til 52 uger og derefter hver 12. uge indtil den sidst forekommende af enten sygdomsprogression eller seponering af behandlingen. Den primære effektparameter var progressionsfri overlevelse som fastsat af *Blinded Independent Central Review* (BICR). De sekundære effektparametre var samlet overlevelse (OS) og samlet responsrate (ORR) ifølge BICR. Den hierarkiske rækkefølge af statistiske tests var PFS efterfulgt af OS og derefter ORR. De primære og sekundære effektparametre blev evalueret for ITT-populationen (*intent to treat*). Der blev ikke udført nogen formel test af ORR; da den formelle sammenligning af OS ikke var statistisk signifikant.

Baseline-karakteristika i ITT-populationen var velbalancerede mellem de to grupper. Medianalderen var 63 år (interval: 20-94) med $47\% \geq 65$ år og $19\% \geq 75$ år. Størstedelen af patienterne var kauasiere (97 %) og mænd (58 %). *ECOG-performance-status* ved *baseline* var 0 (67 %) eller 1 (33 %). Størstedelen af patienterne havde AJCC stadiet IV-sygdom (92 %); 38,9 % havde M1c, 2,4 % havde M1d-sygdom, 8,7 % havde tidligere systemiske behandlinger, 36 % havde et LDH-niveau ved *baseline*, som var over ULN, ved indtræden i studiet. Niogtredive procent af patienterne havde BRAF-mutationspositivt melanom; 75 % havde LAG-3 $\geq 1\%$, og 41 % af patienterne havde PD-L1 $\geq 1\%$ tumorcellemembranekspression. Fordelingen af patienter med kvantificerbar PD-L1-tumorekspression var velbalanceret på tværs af de to behandlingsgrupper. Demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* hos patienter med PD-L1-ekspression $< 1\%$ var generelt velafbalancerede mellem de to behandlingsgrupper.

Ved den primære analyse af ITT-populationen med en medianopfølgning på 13,21 måneder (interval: 0-33,1 måneder), blev der observeret en statistisk signifikant forbedring i PFS, med en median-PFS på 10,12 måneder i den gruppe, der fik nivolumab i kombination med relatlimab, sammenlignet med 4,63 måneder i den gruppe, der fik nivolumab (HR = 0,75; 95 % CI: 0,62; 0,92; $p = 0,0055$). På tidspunktet for den præspecificerede endelige OS-analyse af ITT-populationen med en medianopfølgning på 19,3 måneder var OS ikke statistisk signifikant (HR = 0,80; 95 % CI: 0,64; 1,01).

Præspecificeret subgruppeanalyse med PD-L1-ekspression $< 1\%$

De vigtigste effektresultater for subgruppen af patienter med PD-L1-tumorekspression $< 1\%$ fra en eksplorativ analyse med medianopfølgning på 17,78 måneder (interval: 0,26-40,64 måneder) er opsummeret i tabel 3.

Tabel 3: Effektræsultater hos patienter med PD-L1-tumorcelleekspression < 1 % (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Progressionsfri overlevelse		
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^a	0,68 (0,53; 0,86)	
Median i måneder (95 % CI)	6,7 (4,7; 12,0)	3,0 (2,8; 4,5)
Rate (95 % CI) ved 12 måneder	42,3 (35,1; 49,4)	26,9 (20,9; 33,3)
Samlet overlevelse^b		
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI) ^a	0,78 (0,59; 1,04)	
Median i måneder (95 % CI)	NR (27,4; NR)	27,0 (17,1; NR)
Rate (95 % CI) ved 12 måneder	73,9 (67,4; 79,4)	67,4 (60,6; 73,3)
Rate (95 % CI) ved 24 måneder	59,6 (52,2; 66,2)	53,1 (45,8; 59,9)
Overordnet responsrate		
(95 % CI)	36,4 (29,8; 43,3)	24,1 (18,5; 30,4)
Komplet respons rate (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Partielt respons rate (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Stabil sygdom rate (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a *Hazard ratio* baseret på en ikke-stratificeret Cox *proportional hazard*-model.

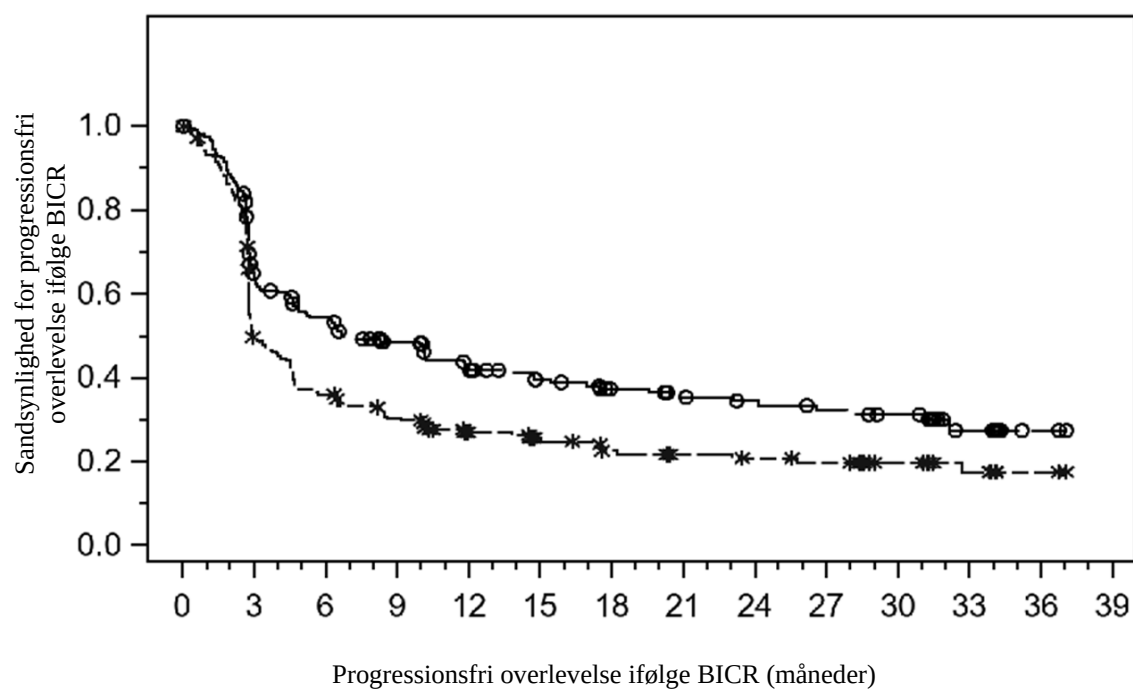
^b OS-ræsultater er endnu ikke modne.

Medianvarighed af opfølgning: 17,78 måneder.

NR = ikke nået.

Kaplan-Meier-kurverne for henholdsvis PFS og OS hos patienter med PD-L1-tumorcelleekspression < 1 % er vist i figur 1 og 2.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for PFS hos patienter med PD-L1-tumorcelleekspression < 1 % (CA224047)



Antal deltagere i risikogruppen

Nivolumab/relatlimab

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

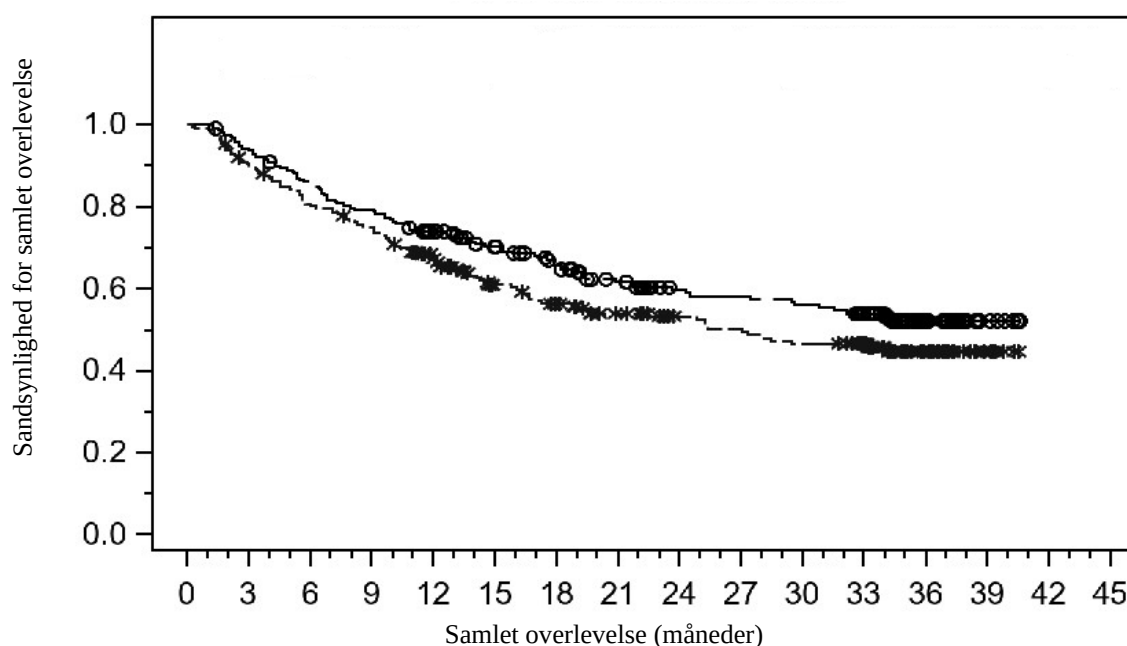
Nivolumab

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

—○— Nivolumab/relatlimab (bivirkninger: 124/209), median (95 % CI): 6,67 måneder (4,67; 11,99)

---*--- Nivolumab (bivirkninger: 155/212), median (95 % CI): 2,96 måneder (2,79; 4,50)

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for OS hos patienter med PD-L1-tumorcelleekspression < 1 % (CA224047)



Antal deltagere i risikogruppen

Nivolumab/relatlimab

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

Nivolumab

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

—○— Nivolumab/relatlimab (bivirkninger: 89/209), median (95 % CI): N.A. (27,43; N.A.)

---*--- Nivolumab (bivirkninger: 104/212), median (95 % CI): 27,04 måneder (17,12; N.A.)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Relatlimabs farmakokinetik efter administration af nivolumab i kombination med relatlimab blev karakteriseret hos patienter med forskellige cancerformer, som fik relatlimab-doser på 20 til 800 mg hver 2. uge og 160 til 1440 mg hver 4. uge, enten som monoterapi eller i kombination med nivolumab-doser på 80 eller 240 mg hver 2. uge eller 480 mg hver 4. uge.

Steady-state-koncentrationer af relatlimab blev nået efter 16 uger med et skema med dosering hver 4. uge, og den systemiske akkumulation var 1,9 gange. Den gennemsnitlige koncentration (C_{avg}) af relatlimab efter den første dosis steg dosisproportionalt ved doser ≥ 160 mg hver 4. uge.

Tabel 4: Geometrisk middeltal (CV%) for nivolumabs og relatlimabs steady-state-eksponeringer efter fastdosiskombination med 480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uge

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

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser blev det vurderet, at en varighed af infusion med fastdosiskombinationen af nivolumab og relatlimab på 30 minutter og 60 minutter ville producere ensartede (< 1% forskel) eksponeringer af nivolumab og relatlimab.

I CA224047 var det geometriske middeltal for C_{min} for nivolumab ved *steady state* i den arm, der fik nivolumab i kombination med relatlimab, var lig nivolumab-armen, med et geometrisk middeltalsforhold på 0,931 (95% CI: 0,855-1,013).

Fordeling

Den geometriske middelværdi (CV%) for nivolumabs fordelingsvolumen ved *steady state* er 6,65 l (19,2 %), og relatlimab er 6,65 l (19,8 %).

Biotransformation

Nivolumab og relatlimab er terapeutiske mAb IgG4, som forventes at blive kataboliseret til små peptider, aminosyrer og små kulhydrater via lysosom eller receptor-medieret endocytose.

Elimination

Nivolumabs clearance er 21,1 % lavere [geometrisk middeltal (CV%), 7,57 ml/t (40,1 %)] ved *steady state* end efter den første dosis [9,59 ml/t (40,3 %)], og den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) er 26,5 dage (36,4 %).

Relatlimabs clearance er 9,7 % lavere [geometrisk middeltal (CV %), 5,48 ml/t (41,3 %)] ved *steady state* end efter den første dosis [6,06 ml/t (38,9 %)]. Efter administration af relatlimab 160 mg og nivolumab 480 mg administreret hver 4. uge er det geometriske middeltal (CV%) for effektiv halveringstid ($t_{1/2}$) for relatlimab 26,2 dage (37 %).

Særlige populationer

En farmakokinetisk populationsanalyse antydede, at de følgende faktorer ikke havde nogen klinisk vigtig virkning på nivolumabs og relatlimabs clearance: alder (interval: 17 til 92 år), køn [mænd (1056) og kvinder (657)] eller race [kaukasier (1655), afrikansk amerikaner (167) og asiat (41)]. Legemsvægt (interval: 37 til 170 kg) var et signifikant kovariat for nivolumabs og relatlimabs farmakokinetik, men der er ingen klinisk relevant virkning baseret på eksponerings-responsanalyse.

Pædiatrisk population

Begrænsede data tyder på, at nivolumabs clearance og fordelingsvolumen hos unge studiedeltagere med solide tumorer var henholdsvis 36 % og 16 % lavere end hos voksne referencepatienter. Det vides ikke, om det samme gælder for melanompatienter, og om relatlimabs clearance og fordelingsvolumen også er lavere hos unge end hos voksne. Baseret på populationsfarmakokinetiske simuleringer forventes eksponering for nivolumab og relatlimab hos unge, der vejer mindst 30 kg, dog at medføre samme sikkerhed og virkning som hos voksne med samme vægt ved den samme anbefalede dosis.

Nedsat nyrefunktion

Effekten af nedsat nyrefunktion på nivolumabs og relatlimabs clearance blev undersøgt i en farmakokinetisk populationsundersøgelse hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle i nivolumabs eller relatlimabs clearance mellem patienter med nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Effekten af nedsat leverfunktion på nivolumabs og relatlimabs clearance blev undersøgt i farmakokinetiske populationsundersøgelser med patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin [TB] mindre end eller lig med øvre normalgrænse [ULN] og ASAT større end ULN eller TB større end 1 til 1,5 gange ULN og enhver ASAT) eller moderat nedsat leverfunktion (TB større end 1,5 til 3 gange ULN og enhver ASAT) sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle i nivolumabs eller relatlimabs clearance hos patienter med nedsat leverfunktion og patienter med normal leverfunktion.

Immunogenicitet

Den observerede lave incidensrate af behandlingsrelaterede anti-nivolumab-antistoffer og behandlingsrelaterede anti-relatlimab-antistoffer havde ingen virkning på nivolumabs og relatlimabs farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Nivolumab i kombination med relatlimab

Der er ikke udført dyreforsøg med nivolumab i kombination med relatlimab for at undersøge karcinogent potentiale, genotoksicitet eller reproduktions- og udviklingstoksicitet.

I et 1-månedes studie med aber, som fik nivolumab og relatlimab, blev der observeret inflammation i centralnervesystemet (plexus choroideus, vaskulatur, meninges, rygmarg) og forplantningssystem (epididymis, vesiculae seminales og testikler). Der blev ikke fastsat sikkerhedsmarginer for disse virkninger med kombinationen, men de forekom ved doser, der antager eksponeringsniveauer, som er signifikant højere (13 gange for nivolumab og 97 gange for relatlimab) end dem, der er nået hos patienter.

Relatlimab

Der foreligger ingen data fra dyreforsøg vedrørende relatlimabs virkning på drægtighed og forplantning. I et studie af embryoføtal toksicitet hos mus, hvor der blev anvendt murine anti-LAG-3-antistoffer, blev der ikke observeret maternelle eller udviklingsmæssige virkninger. Relatlimabs virkning på prænatal og postnatal udvikling er ikke blevet undersøgt, men baseret på virkningsmekanismen kan blokade af LAG-3 med relatlimab have en lignende negativ virkning på drægtighed som nivolumab. Der er ikke udført fertilitetsstudier med relatlimab.

Nivolumab

I murine drægtighedsmodeller er blokering af PD-1/PD-L1-pathway blevet vist at ødelægge tolerancen for fosteret og øge fosterdødeligheden. Nivolumabs effekt på prænatal og postnatal udvikling blev undersøgt hos aber, der fik nivolumab to gange ugentligt fra starten af organogenesen i første trimester indtil fødslen ved eksponeringsniveauer, der var enten 8 eller 35 gange højere end eksponeringen ved den kliniske dosis af nivolumab på 3 mg/kg (baseret på AUC). Der blev observeret en dosisafhængig stigning i fosterdødelighed og øget neonatal dødelighed startende i tredje trimester.

De resterende afkom af nivolumab-behandlede hunaber overlevede til planlagt termin uden behandlingsrelaterede kliniske tegn, ændringer i normal udvikling, effekt på organvægt eller makro- og mikroskopiske patologiske ændringer. Resultater for vækstindeks såvel som teratogene, neuroadfærdsmæssige, immunologiske og klinisk patologiske parametre i løbet af den 6 måneders lange postnatale periode var sammenlignelige med kontrolgruppen. På baggrund af deres virkningsmekanisme kan føtal eksponering for nivolumab, og tilsvarende relatlimab, imidlertid øge risikoen for udvikling af immunrelaterede forstyrrelser eller ændring i normalt immunrespons, og der er rapporteret om immunrelaterede forstyrrelser hos PD-1- og PD-1/LAG-3 knockout-mus. Der er ikke udført fertilitetsstudier med nivolumab.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Histidin

Histidinhydrochloridmonohydrat

Saccharose

Pentetinsyre (diethylentriaminpentaeddikesyre)

Polysorbat 80 (E433)

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler. Opdualag må ikke infunderes samtidigt med andre lægemidler i samme intravenøse slange.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år

Efter klargøring af infusion

Kemisk og fysisk holdbarhed fra klargøringstidspunktet er blevet påvist som følgende (tiderne er inklusive administrationsperioden):

Klargøring af infusion	Kemisk og fysisk brugsstabilitet	
	Opbevaring ved 2 °C til 8 °C beskyttet mod lys	Opbevaring ved stuetemperatur (≤ 25 °C) og dagslys
Ufortyndet eller fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning	30 dage	24 timer (ud af sammenlagt 30 dages opbevaring)
Fortyndet med 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske, opløsning	7 dage	24 timer (ud af sammenlagt 7 dages opbevaring)

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør den klargjorte infusionsopløsning, uanset fortyndingsmiddel, anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, vil opbevaringstid og opbevaringsforhold inden brug være brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre klargøringen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser (se pkt. 6.6).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

De uåbnede hætteglas kan opbevares ved stuetemperaturer (op til 25 °C) i op til 72 timer.

Opbevaringsforhold efter klargøring af infusionsvæsken, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakning med ét 25 ml hætteglas (type I-glas) med en prop (coated butylgummi) og et gult *flip-off*-låg af aluminium. Hvert hætteglas er fyldt med 21,3 ml opløsning, som inkluderer en overfyldning på 1,3 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Opdualag leveres som et enkeltdosis-hætteglas og indeholder ikke konserveringsmidler. Klargøringen skal udføres af uddannet personale i overensstemmelse med regler for god praksis, især hvad angår aseptik.

Opdualag kan anvendes til intravenøs administration enten:

- ufortyndet efter overførsel til en infusionsbeholder ved brug af en passende steril sprøjte; eller
- efter fortynding ifølge disse instruktioner:
 - den endelige infusionskoncentration skal være i intervallet mellem 3 mg/ml nivolumab og 1 mg/ml relatlimab til 12 mg/ml nivolumab og 4 mg/ml relatlimab
 - det totale infusionsvolumen må ikke overstige 160 ml. For patienter, der vejer mindre end 40 kg, bør det totale infusionsvolumen ikke overstige 4 ml pr. kilogram af patientens vægt.

Opdualag-koncentrat kan fortyndes med enten:

- natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning; eller
- glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.

Klargøring af infusion

- Kontroller Opdualag-koncentratet for partikler eller misfarvning. Hætteglasset må ikke rystes. Opdualag er en klar til opaliserende, farveløs til let gul væske. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder partikler.
- Træk det ønskede volumen af Opdualag-koncentrat op med en egnet steril sprøjte, og overfør koncentratet til en steril beholder til intravenøs væske (ethylvinylacetat (EVA), polyvinylchlorid [PVC] eller polyolefin).
- Hvis det er relevant, fortyndes Opdualag-opløsningen med det påkrævede volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning. For lettere klargøring kan koncentratet også overføres direkte til en brugsklar pose, der indeholder den ønskede mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.
- Blandes forsigtigt ved at bevæge beholderen manuelt. Må ikke rystes.

Administration

Opdualag infusionsvæske må ikke administreres som intravenøs push- eller bolusinjektion.

Opdualag infusionsvæske skal administreres intravenøst over en periode på 30 minutter.

Det anbefales at anvende et infusionssæt og et sterilt, pyrogenfrit, minimalt proteinbindende in-line eller add-on filter (porestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm).

Opdualag infusionsvæske er forligelig med EVA-, PVC- og polyolefinbeholdere, PVC-infusionssæt og in-line filtre med membran af polyethersulfon (PES), nylon og polyvinylidenfluorid med en porestørrelse på 0,2 µm til 1,2 µm.

Administrer ikke andre lægemidler gennem infusionsslangen samtidigt.

Efter administration af Opdualag-dosen gennemsykles slangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.

Bortskaffelse

Eventuelle rester af infusionsvæsken må ikke gemmes til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/22/1679/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af de biologisk aktive stoffer

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

I alle de medlemsstater, hvor Opdualag markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner og alle patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere og anvende Opdualag, har adgang til/får udleveret patientkortet.

Patientkortet skal indeholde følgende hovedelementer:

- At behandling med Opdualag kan øge risikoen for:
 - o Immunrelateret pneumonitis
 - o Immunrelateret colitis
 - o Immunrelateret hepatitis
 - o Immunrelaterede endokrinopater
 - o Immunrelateret nefritis og nedsat nyrefunktion
 - o Immunrelaterede hudrelaterede bivirkninger
 - o Immunrelateret myocarditis
 - o Andre immunrelaterede bivirkninger
- Tegn og symptomer på bivirkningerne, og hvornår patienten skal kontakte sundhedspersoner
- Kontaktoplysninger på den læge, der har ordineret Opdualag

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale format og indhold af ovenstående uddannelsesmateriale med den nationale kompetente myndighed, inden Opdualag markedsføres i den pågældende medlemsstat.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
nivolumab/relatlimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 12 mg nivolumab og 4 mg relatlimab.
Et 20 ml hætteglas indeholder 240 mg nivolumab og 80 mg relatlimab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, pentetinsyre, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1679/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Opdualag 240 mg/80 mg sterilt koncentrat
nivolumab/relatlimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 12 mg nivolumab og 4 mg relatlimab.
Et 20 ml hætteglas indeholder 240 mg nivolumab og 80 mg relatlimab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, pentetinsyre, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sterilt koncentrat
20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
i.v. anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/22/1679/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning nivolumab/relatlimab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Det er vigtigt, at du altid har patientkortet på dig.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.
- Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Opdualag
3. Sådan skal du bruge Opdualag
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Opdualag er et lægemiddel mod kræft, der anvendes til at behandle fremskredent melanom (en bestemt type hudkræft, modermærkekræft, som kan sprede sig til andre dele af kroppen). Det kan anvendes hos voksne og unge i alderen 12 år og derover.

Opdualag indeholder to aktive stoffer: nivolumab og relatlimab. Begge aktive stoffer er monoklonale antistoffer, det vil sige proteiner, der er designet til at genkende og binde sig til bestemte stoffer i kroppen. Nivolumab binder sig til et målprotein, der kaldes PD-1. Relatlimab binder sig til et målprotein, der kaldes LAG-3.

PD-1 og LAG-3 kan slukke for aktiviteten af T-cellerne (en type hvide blodlegemer, der udgør en del af immunsystemet, kroppens naturlige forsvarssystem). Ved at binde sig til de to proteiner blokerer nivolumab og relatlimab deres virkninger og forhindrer dem i at slukke for aktiveringen af dine T-celler. Dette er med til at øge T-celleaktiviteten mod modermærkekræftcellerne.

2. Det skal du vide, før du får Opdualag

Du må ikke få Opdualag

- hvis du er allergisk over for nivolumab, relatlimab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Opdualag (angivet i afsnit 6). Tal med lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Opdualag, da Opdualag kan medføre:

- Problemer med lungerne som f.eks. vejrtrækningsbesvær eller hoste. Det kan være tegn på en betændelseslignende reaktion (inflammation) i lungerne (pneumonitis eller interstitiel lungesygdom).

- Diarré (vandig, løs eller blød afføring) eller tarmbetændelse (colitis) med symptomer som f.eks. mavesmerter og slim eller blod i afføringen.
- Leverbetændelse (hepatitis). Tegn og symptomer på hepatitis kan være unormale prøveresultater for leverfunktionen, gulfarvning af øjnene eller huden (gulsot), smerter i den højre side af maven eller træthed.
- Betændelse i nyrerne eller problemer med nyrerne. Tegn og symptomer kan være unormale prøveresultater for nyrefunktionen eller nedsat urinmængde.
- Problemer med hormonproducerende kirtler (herunder hypofysen, skjoldbruskkirtlen og binyrerne), som kan påvirke, hvordan disse kirtler fungerer. Tegn og symptomer på, at disse kirtler ikke virker korrekt, kan være voldsom træthed, vægtændringer, hovedpine og synsforstyrrelser.
- Sukkersyge (diabetes), herunder et alvorligt og sommetider livstruende problem på grund af syrestoffer i blodet, som produceres ved diabetes (diabetisk ketoacidose). Symptomerne kan omfatte følelsen af at være mere sulten eller tørstig, end normalt, hyppig vandladningstrang, vægttab, træthed eller problemer med at tænke klart, sødlig eller frugtagtig ånde, sødlig eller metallisk smag i munden eller en anderledes lugt af din sved eller urin, at føle sig eller være syg, mavesmerter og dybt eller hurtigt åndedræt.
- Betændelse i huden, som kan medføre alvorlige hudreaktioner (kendt som toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom). Tegn og symptomer på en alvorlig hudreaktion kan være udslæt, kløe og afskalning af huden (kan være dødelig).
- Betændelse i hjertemusklen (myocarditis). Tegn og symptomer kan omfatte bryst smerter, uregelmæssigt og/eller hurtigt hjerteslag, træthed, hævede ankler eller åndenød.
- Hæmofagocytisk lymfohistiocytose. En sjælden sygdom, hvor kroppens immunsystem producerer for mange celler af typen histiocytter og lymfocytter, der er normale infektionsbekæmpende celler. Symptomerne kan omfatte forstørret lever og/eller milt, hududslæt, hævede lymfekirtler, vejrtrækningsbesvær, tendens til blå mærker, nyreproblemer og hjerte problemer.
- Afstødning af et transplanteret fast organ.
- *Graft-versus-host-sygdom* efter stamcelletransplantation (hvor de transplanterede celler fra en doner angriber din krops egne celler). Hvis du har fået en sådan transplantation, vil din læge overveje, om du skal have behandling med Opdualag. *Graft-versus-host-sygdom* kan være alvorlig og medføre døden.
- Infusionsreaktioner, som kan omfatte åndenød, kløe eller udslæt, svimmelhed og feber.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får et eller flere af disse tegn eller symptomer, eller hvis de bliver værre. Du må ikke forsøge selv at behandle dine symptomer med anden medicin. Din læge vil muligvis

- give dig anden medicin for at forebygge komplikationer og mildne dine symptomer,
- udsætte din næste dosis Opdualag
- eller helt stoppe din behandling med Opdualag.

Du skal være opmærksom på, at disse tegn og symptomer nogle gange er forsinkede og kan opstå uger eller måneder efter din sidste dosis. Inden behandlingen vil lægen undersøge din almene helbredstilstand. Du vil også få taget blodprøver i løbet af behandlingen.

Tal med lægen eller sygeplejersken, inden du får Opdualag, hvis:

- du har en aktiv autoimmun sygdom (en tilstand, hvor kroppen angriber sine egne celler)
- du har melanom i øjet
- du har fået at vide, at kræften har spredt sig til hjernen
- du har taget medicin, som hæmmer dit immunforsvar.

Børn og unge

Opdualag må ikke anvendes til børn under 12 år.

Brug af anden medicin sammen med Opdualag

Fortæl det til lægen, inden du får Opdualag, hvis du tager medicin, der hæmmer immunsystemet, som f.eks. kortikosteroider, da denne type medicin kan påvirke Opdualags virkning. Når du først er i

behandling med Opdualag, kan lægen imidlertid godt give dig kortikosteroider for at dæmpe de bivirkninger, du kan få under behandlingen.

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Du må ikke tage anden medicin under behandlingen uden først at tale med lægen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har en formodning om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må ikke bruge Opdualag, hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt beder dig om det.

Opdualags virkning på gravide kvinder kendes ikke, men det er muligt, at de aktive stoffer, nivolumab og relatlimab, kan skade det ufødte barn.

- Du skal anvende sikker prævention, mens du er i behandling med Opdualag og i mindst 5 måneder efter, at du har fået den sidste dosis Opdualag, hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder.
- Fortæl det til lægen, hvis du bliver gravid, mens du bruger Opdualag.

Det er ukendt, om Opdualag udskilles i modermælk og påvirker det ammede barn. Tal med lægen om fordele og risici, inden du begynder at amme under eller efter behandling med Opdualag.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Opdualag kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du skal imidlertid være forsigtig, når du udfører disse aktiviteter, indtil du er sikker på, hvordan Opdualag påvirker dig.

Patientkort

Hovedbudskaberne fra denne indlægsseddel står også på det patientkort, som du har fået af din læge. Det er vigtigt, at du altid har patientkortet på dig og viser det til din partner eller omsorgspersoner.

3. Sådan skal du bruge Opdualag

Så meget Opdualag skal du have

Den anbefalede dosis ved infusion hos voksne og unge i alderen 12 år og derover er 480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uge. Denne dosis er fastsat for unge patienter, der vejer mindst 30 kg.

Afhængigt af din dosis kan den passende mængde Opdualag blive fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning før brug. Opdualag kan også anvendes ufortyndet.

Sådan får du Opdualag

Du vil få behandling med Opdualag på et hospital eller en klinik under opsyn af en erfaren læge.

Du vil få Opdualag som infusion (et drop) i en vene hver 4. uge. Hver infusion tager ca. 30 minutter.

Lægen vil fortsætte din behandling med Opdualag, så længe du har gavn af det, eller indtil bivirkningerne bliver for alvorlige.

Hvis du har glemt at få Opdualag

Det er meget vigtigt, at du overholder alle dine aftaler om behandling med Opdualag. Hvis du glemmer en aftale, skal du bede lægen om at få en ny aftale om behandling.

Hvis du holder op med at tage Opdualag

Hvis du stopper behandlingen, kan virkningen af medicinen ophøre. Du må ikke stoppe behandlingen med Opdualag, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Lægen vil tale med dig om disse bivirkninger og forklare dig om risici og fordele ved behandlingen.

Vær opmærksom på vigtige symptomer på inflammation (betændelseslignende reaktion)

(beskrevet i afsnit 2 under "Advarsler og forsigtighedsregler"). Opdualag virker på dit immunsystem og kan forårsage betændelse i dele af kroppen. Betændelse kan give alvorlige skader i din krop, og nogle betændelsestilstande kan være livstruende og kræve behandling heraf, eller ophør med Opdualag.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Opdualag:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- urinvejsinfektion (infektion i den del af kroppen, hvor urin opsamles og udskilles)
- nedsat antal røde blodlegemer (som transporterer ilt) og hvide blodlegemer (lymfocytter, neutrofiler, leukocytter, som er en vigtig del af bekæmpelsen af infektion)
- underaktiv skjoldbruskkirtel (som kan medføre træthed eller vægtstigning)
- nedsat appetit
- hovedpine
- vejrtrækningsbesvær, hoste
- diarré (vandig, løs eller blød afføring), opkastning, kvalme, mavesmerter, forstoppelse
- hududslæt (nogle gange med blærer), pletvis ændring af hudfarve (vitiligo), kløe
- smerter i muskler, knogler og led
- træthed eller svaghedsfølelse, feber.

Ændringer i resultaterne af prøver, som din læge foretager, kan vise:

- unormal leverfunktion (øget mængde leverenzymmer (alkalisk fosfatase, aspartataminotransferase, alaninaminotransferase) i blodet)
- unormal nyrefunktion (øget mængde kreatinin i blodet)
- nedsat mængde natrium og magnesium og nedsat eller øget mængde calcium og kalium.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- infektioner i de øvre luftveje (næsen og øverste del af luftvejene)
- nedsat antal blodplader (celler, som hjælper blodet med at størkne), øget mængde af bestemte typer hvide blodlegemer
- nedsat udskillelse af de hormoner, der dannes i binyrerne (kirtler placeret over nyrerne), betændelse i hypofysen, som sidder nederst i hjernen, overaktiv skjoldbruskkirtel, betændelse i skjoldbruskkirtlen
- diabetes, lavt indhold af sukker i blodet, vægttab, højt indhold af affaldsstoffet carbamid i blodet, nedsat indhold af proteinet albumin i blodet, dehydrering
- forvirring
- nervebetændelse (som medfører følelsesløshed, svaghed, snurrende fornemmelse eller brændende smerter i arme og ben), svimmelhed, ændret smagssans
- øjenbetændelse (som medfører smerter og rødme, synsproblemer eller sløret syn), synsproblemer, tørre øjne, overdreven tåreflåd
- betændelse i hjertemusklen
- betændelse i en blodåre (vene), som kan medføre rødme, ømhed og hævelse
- lungebetændelse (pneumonitis), kendetegnet ved hoste og vejrtrækningsbesvær, stoppet næse
- tarmbetændelse (colitis), betændelse i bugspytkirtlen, betændelse i mavesækken (gastritis), synkebesvær, mundsår og forkølelsessår, mundtørhed

- leverbetændelse (hepatitis)
- usædvanligt hårtab eller udtyndning af håret (alopeci), afgrænset område med hudvækst, der bliver rød og kløende (likenoid keratose), lysfølsomhed, tør hud
- smertefulde led (arthritis), muskelspasmer, muskelsvaghed
- nyresvigt (ændringer i urinmængde eller -farve, blod i urinen, hævede ankler, appetitløshed), høje niveauer af protein i urinen
- ødem (hævelse), influenzalignende symptomer, kulderystelser
- reaktioner i forbindelse med indgivelse af lægemidlet.

Ændringer i resultaterne af prøver, som din læge foretager, kan vise:

- unormal leverfunktion (højere indhold i blodet af affaldsproduktet bilirubin, højere indhold i blodet af leverenzymet gammaglutamyltransferase)
- øget indhold af natrium og magnesium
- øget indhold af troponin (et protein, der udskilles i blodet, når hjertet beskadiges)
- øget indhold af det enzym, der nedbryder glucose (sukker) (lactatdehydrogenase), det enzym, der nedbryder fedt (lipase) og det enzym, der nedbryder stivelse (amylase).

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- betændelse og infektion i hårsækkene
- lidelse, hvor de røde blodlegemer ødelægges hurtigere, end de kan laves (hæmolytisk anæmi)
- underaktiv hypofyse, som er en kirtel, der sidder nederst i hjernen, underaktive kirtler, der producerer kønshormoner
- hjernebetændelse, som kan medføre forvirring, feber, hukommelsesbesvær eller krampeanfald (encefalitis), midlertidig nervebetændelse, som medfører smerter, svækkelse og lammelse af arme og/eller ben (Guillain-Barrés syndrom), betændelse i synsnerven, som kan medføre komplet eller delvist synstab
- en betændelsessygdom, der påvirker øjnene, huden og hinderne i ørerne, hjernen og rygmarven (Vogt-Koyanagi-Haradas sygdom), rødt øje
- væske omkring hjertet
- astma
- betændelse i spiserøret (forbindelsen mellem svælget og mavesækken)
- betændelse i galdegangen
- hududslæt og blærer på ben, arme og mave (pemfigoid), hudsygdom med fortykkede områder med rød hud, ofte med sølvagtige skæl (psoriasis), nældefeber (kløende udslæt med knopper)
- betændelse i musklerne, som medfører svækkelse, hævelser og smerter, en sygdom, hvor immunforsvaret angriber de kirtler, der producerer kropsvæsker, såsom tårer og spyt (Sjögrens syndrom), betændelse i musklerne, som medfører smerter eller stivhed, betændelse i leddene (smertefuld ledsygdom), sygdom, hvor immunforsvaret angriber sine egne væv, hvilket medfører udbredt betændelse og vævsskade i de berørte organer, såsom led, hud, hjerne, lunger, nyrer og blodkar (systemisk lupus erythematosus)
- nyrebetændelse
- manglende sperm i sæden
- væske omkring lungerne

Ændringer i resultaterne af prøver, som din læge foretager, kan vise:

- forhøjede niveauer af C-reaktivt protein
- forhøjet sedimentationsreaktion (blodsænkning).

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- mangel på eller reduktion af fordøjelsesenzymer fremstillet af bugspytkirtlen (eksokrin pancreasinsufficiens)
- betændelselignende reaktion (inflammation) i hinderne, der dækker lungerne (pleura), hjertet (perikardium) og maven (peritoneum).

Andre indberettede bivirkninger med hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- cøliaki (karakteriseret ved symptomer som mavesmerter, diarré og oppustethed efter indtagelse af glutenholdige fødevarer).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Du vil få Opdualag på hospitalet eller klinikken, og sundhedspersoner vil være ansvarlige for opbevaringen.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Det uåbnede hætteglas kan opbevares ved stuetemperaturer (op til 25 °C) i op til 72 timer.

Eventuelle rester af infusionsvæsken må ikke gemmes til senere brug. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Opdualag indeholder:

- Aktive stoffer: nivolumab og relatlimab.
En ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 12 mg nivolumab og 4 mg relatlimab.
Et 20 ml hætteglas med koncentrat indeholder 240 mg nivolumab og 80 mg relatlimab.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, pentetinsyre, polysorbat 80 (E433) og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Opdualag koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en klar til opaliserende, farveløs til let gul væske, der i det væsentlige er fri for partikler.

Det fås i kartoner med ét hætteglas af glas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Opdualag leveres som et enkelt dosis-hætteglas og indeholder ikke konserveringsmidler. Klargøringen skal foretages af uddannet personale i overensstemmelse med regler for god praksis, især hvad angår aseptik.

Opdualag kan anvendes til intravenøs administration enten:

- ufortyndet efter overførsel til en infusionsbeholder ved brug af en passende steril sprøjte; eller
- efter fortynding ifølge disse instruktioner:
 - den endelige infusionskoncentration skal være i intervallet mellem 3 mg/ml nivolumab og 1 mg/ml relatlimab til 12 mg/ml nivolumab og 4 mg/ml relatlimab
 - det totale infusionsvolumen må ikke overstige 160 ml. For patienter der vejer mindre end 40 kg, bør det totale infusionsvolumen ikke overstige 4 ml pr. kilogram af patientens vægt.

Opdualag-koncentrat kan fortyndes med enten:

- natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning; eller
- glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.

Klargøring af infusion

- Kontroller Opdualag-koncentratet for partikler eller misfarvning. Hætteglasset må ikke rystes. Opdualag er en klar til opaliserende, farveløs til let gul væske. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder partikler.
- Træk det ønskede volumen af Opdualag-koncentrat op med en egnet steril sprøjte, og overfør koncentratet til en steril beholder til intravenøs væske (ethylvinylacetat (EVA), polyvinylchlorid (PVC) eller polyolefin). Hvert hætteglas er fyldt med 21,3 ml opløsning, som inkluderer en overfyldning på 1,3 ml.
- Hvis det er relevant, fortyndes Opdualag-opløsningen med det påkrævede volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning. For lettere klargøring kan koncentratet også overføres direkte til en brugsklar pose, der indeholder den ønskede mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.
- Blandes forsigtigt ved at bevæge beholderen manuelt. Må ikke rystes.

Administration

Opdualag infusionsvæske må ikke administreres som intravenøs push- eller bolusinjektion.

Opdualag infusionsvæske skal administreres intravenøst over en periode på 30 minutter.

Det anbefales at anvende et infusionssæt og et sterilt, pyrogenfrit, minimalt proteinbindende in-line eller add-on filter (porestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm).

Opdualag infusionsvæske er forligelig med EVA-, PVC- og polyolefinbeholdere, PVC-infusionssæt og in-line filtre med membran af polyethersulfon (PES), nylon og polyvinylidenfluorid med en porestørrelse på 0,2 µm til 1,2 µm.

Administrer ikke andre lægemidler gennem infusionsslangen samtidigt.

Efter administration af Opdualag-dosen gennemskylles slangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning.

Opbevaringsbetingelser og holdbarhed

Uåbnet hætteglas

Opdualag skal **opbevares i køleskab** (2 °C til 8 °C). Hætteglassene skal opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Opdualag må ikke nedfryses.

Det uåbnede hætteglas kan opbevares ved stuetemperaturer (op til 25 °C) i op til 72 timer.

Brug ikke Opdualag efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Efter klargøring af infusion

Kemisk og fysisk holdbarhed fra klargøringstidspunktet er blevet påvist som følgende (tiderne er inklusive administrationsperioden):

Klargøring af infusion	Kemisk og fysisk brugsstabilitet	
	Opbevaring ved 2 °C til 8 °C beskyttet mod lys	Opbevaring ved stuetemperatur (≤ 25 °C) og dagslys
Ufortyndet eller fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning	30 dage	24 timer (ud af sammenlagt 30 dages opbevaring)
Fortyndet med 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske, opløsning	7 dage	24 timer (ud af sammenlagt 7 dages opbevaring)

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør den klargjorte infusionsopløsning, uanset fortyndingsmiddel, anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, vil opbevaringstid og opbevaringsforhold inden brug

være brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre klargøringen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Bortskaffelse

Eventuelle rester af infusionsvæsken må ikke gemmes til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for nivolumab/relatlimab er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om serositis og pleuraeffusion fra kliniske studier og spontane rapporter, anser PRAC, at en årsagssammenhæng mellem nivolumab+relatlimab og serositis og/eller pleuraeffusion i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende nivolumab+relatlimab bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for nivolumab/relatlimab er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende nivolumab/relatlimab forbliver uændret under forudsætning af, at de forslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.