# ANHANG I

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Opdualag 240 mg/80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 12 mg Nivolumab (nivolumab) und 4 mg Relatlimab (relatlimab).
Eine Durchstechflasche mit 20 ml enthält 240 mg Nivolumab und 80 mg Relatlimab.

Nivolumab und Relatlimab sind humane Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonale Antikörper, die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen werden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis opaleszierende, farblose bis leicht gelbe Flüssigkeit, die praktisch keine Schwebstoffe enthält.
Die Lösung hat einen pH-Wert von ca. 5,8 und eine Osmolalität von ca. 310 mOsm/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Opdualag ist für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Patienten, die mit Opdualag behandelt werden, ist die Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken von Opdualag informiert werden (siehe Packungsbeilage).

<u>PD-L1-Testung</u>
Patienten sollten basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten Tumor-PD-L1-Expression für die Behandlung mit Opdualag selektiert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

<u>Dosierung</u>
Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren beträgt 480 mg Nivolumab und 160 mg Relatlimab alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten

verabreicht. Diese Dosis ist für jugendliche Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg belegt (siehe Abschnitt 5.2)

Die Behandlung mit Opdualag sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 1 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

**Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Opdualag**

| **Immunvermittelte Nebenwirkung** | **Schweregrad** | **Behandlungsmodifikation** |
|---|---|---|
| Immunvermittelte Pneumonitis | Pneumonitis Grad 2 | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist |
| | Pneumonitis Grad 3 oder 4 | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Immunvermittelte Kolitis | Diarrhö oder Kolitis Grad 2 oder 3 | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist |
| | Diarrhö oder Kolitis Grad 4 | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Immunvermittelte Hepatitis | Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf das mehr als 3-Fache und bis zu 5-Fache des oberen Normalwertes (*Upper Limit of Normal*, ULN)<br>oder<br>Erhöhung des Gesamtbilirubins auf das mehr als 1,5-Fache und bis zu 3-Fache des ULN | Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist |
| | Erhöhung von AST oder ALT auf mehr als das 5-Fache des ULN, unabhängig vom Ausgangswert<br>oder<br>Erhöhung des Gesamtbilirubins auf mehr als das 3-Fache des ULN<br>oder<br>Gleichzeitige Erhöhung von AST oder ALT auf mehr als das 3-Fache des ULN und Erhöhung des Gesamtbilirubins auf mehr als das 2-Fache des ULN | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung | Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3 | Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist |
| | Kreatinin-Erhöhung Grad 4 | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |

| Immunvermittelte Nebenwirkung | Schweregrad | Behandlungsmodifikation |
|---|---|---|
| Immunvermittelte Endokrinopathien | Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis<br>Grad 2 Nebenniereninsuffizienz<br>Grad 3 Diabetes | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit Opdualag sollte begleitend zur Hormonsubstitutionstherapie[a] fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten |
| | Grad 4 Hypothyreose<br>Grad 4 Hyperthyreose<br>Grad 4 Hypophysitis<br>Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz<br>Grad 4 Diabetes | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut | Ausschlag Grad 3 | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist |
| | Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN) | Dosis(en) aufschieben |
| | Ausschlag Grad 4<br>Bestätigter Fall von SJS/TEN | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4) |
| Immunvermittelte Myokarditis | Grad 2 Myokarditis | Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist[b] |
| | Grad 3 oder 4 Myokarditis | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |
| Andere immunvermittelte Nebenwirkungen | Grad 3 (erstes Auftreten) | Dosis(en) aufschieben |
| | Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann | Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab |

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), Version 5.0 (NCI-CTCAE v5).

[a] Empfehlungen zur Anwendung von Hormonsubstitutionstherapie siehe Abschnitt 4.4.

[b] Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Opdualag nach dem Auftreten einer immunvermittelten Myokarditis ist unbekannt.

Spezielle Patientenpopulationen

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Opdualag bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

*Ältere Menschen*
Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

Art der Anwendung

Opdualag ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht.

Opdualag darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.
Opdualag kann ohne Verdünnung angewendet werden oder kann mit einer Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder einer Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Für Anweisungen zur Zubereitung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Beurteilung des PD-L1-Status
Es ist wichtig, für die Beurteilung des PD-L1-Tumorstatus eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen
Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab können immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, die ein geeignetes Management erfordern, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, können gleichzeitig auftreten.

Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Opdualag jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können.

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und den Patienten Corticosteroide gegeben werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, sollte die Corticosteroidtherapie nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung oder Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Corticosteroidanwendung zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Die Behandlung mit Opdualag sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch können Antibiotika

gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.

Opdualag muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

*Immunvermittelte Pneumonitis*
Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwere Pneumonitiden oder interstitielle Lungenerkrankungen, einschließlich eines tödlichen Falls, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis wie beispielsweise radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige Dichteanhebung, fleckige Infiltrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sollten ausgeschlossen werden.

Bei Pneumonitis Grad 3 oder 4 muss Opdualag dauerhaft abgesetzt und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei (symptomatischer) Pneumonitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Opdualag muss dauerhaft abgesetzt werden.

*Immunvermittelte Kolitis*
Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Abdominalschmerzen und Schleim und/oder Blut im Stuhl überwacht werden. Cytomegalievirus (CMV)-Infektion/-Reaktivierung wurde bei Patienten mit Corticosteroid-refraktärer immunvermittelter Kolitis berichtet. Infektiöse und andere Ursachen der Diarrhö sind deshalb durch geeignete Labortests und zusätzliche Untersuchungen auszuschließen. Falls sich die Diagnose der Corticosteroid-refraktären Kolitis bestätigt, sollte zusätzlich zu dem Corticosteroid ein anderes Immunsuppressivum oder ein Austausch der Corticosteroidtherapie in Betracht gezogen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 4 muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, muss die Behandlung mit Opdualag dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Beschwerden sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide bei Bedarf fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Opdualag muss dauerhaft abgesetzt werden.

*Immunvermittelte Hepatitis*
Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwere Hepatitiden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Erhöhung von AST oder ALT unabhängig vom Ausgangswert auf mehr als das 5-Fache des ULN, Erhöhung des Gesamtbilirubins auf mehr als das 3-Fache des ULN oder gleichzeitiger Erhöhung von AST oder ALT auf mehr als das 3-Fache des ULN und Erhöhung des Gesamtbilirubins auf mehr als das 2-Fache des ULN muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Erhöhung von AST/ALT auf das mehr als 3-Fache und das bis zu 5-Fache des ULN oder Erhöhung des Gesamtbilirubins auf das mehr als 1,5-Fache und das bis zu 3-Fache des ULN sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide bei Bedarf fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Opdualag muss dauerhaft abgesetzt werden.

*Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung*
Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwere Nephritiden und Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf. Krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 4 muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Opdualag muss dauerhaft abgesetzt werden.

*Immunvermittelte Endokrinopathien*
Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz), Hypophysitis (einschließlich Hypophyseninsuffizienz) und Diabetes mellitus beobachtet. Unter Nivolumab-Monotherapie wurden Fälle von diabetischer Ketoazidose beobachtet und könnten möglicherweise auch unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Ermüdung/Fatigue, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Abdominalschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnmetastasen oder der

zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollten Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

*Schilddrüsenfunktionsstörung*
Bei symptomatischer Hypothyreose sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und bei Bedarf eine Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide bei Bedarf fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden.

*Nebenniereninsuffizienz*
Bei schwerwiegender (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Nebenniereninsuffizienz muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

*Hypophysitis*
Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden Bei symptomatischer Hypophysitis Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide bei Bedarf fortgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird.

*Diabetes mellitus*
Bei symptomatischem Diabetes sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlichem Diabetes muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden.

*Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut*
Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwerer Ausschlag beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Opdualag sollte bei Ausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Ausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwerer Ausschlag sollte mit hochdosiertem Corticosteroid in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden.

Seltene Fälle von SJS und TEN, manche davon mit tödlichem Ausgang, wurden bei einer Nivolumab-Monotherapie beobachtet und könnten möglicherweise unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab auftreten. Wenn ein Verdacht auf Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN besteht, sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und der Patient an eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Opdualag SJS oder TEN bestätigt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn für einen Patienten, der zuvor bei Behandlung mit anderen immunstimulierenden Krebsmedikamenten eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion erlitten hat, die Anwendung von Opdualag erwogen wird.

*Immunvermittelte Myokarditis*
Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurde schwere immunvermittelte Myokarditis beobachtet. Die Diagnose einer Myokarditis erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit. Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sollten auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, sollte unverzüglich eine Hochdosistherapie mit Steroiden (Prednison 1 bis 2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1 bis 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden und unverzüglich eine kardiologische Untersuchung mit umfassender Diagnostik nach aktuellen klinischen Leitlinien veranlasst werden. Sobald die Diagnose einer Myokarditis gestellt wurde, sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden, wie unten beschrieben.

Bei Myokarditis Grad 3 oder 4 muss Opdualag dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Myokarditis Grad 2 sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann eine Fortsetzung der Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide erwogen werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Corticosteroid-Dosis auf 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Opdualag muss dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

*Andere immunvermittelte Nebenwirkungen*
Die folgenden klinisch signifikanten immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab behandelt wurden, selten berichtet: Uveitis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myositis/Rhabdomyolyse, Enzephalitis, hämolytische Anämie, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (VKH).

Die folgenden zusätzlichen klinisch signifikanten immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit anderen zugelassenen Wirkstoffen selten berichtet: Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Myasthenia gravis, myasthenes Syndrom, aseptische Meningitis, Gastritis, Sarkoidose, Duodenitis, Hypoparathyreoidismus und nicht-infektiöse Zystitis.

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Opdualag aufgeschoben und den Patienten Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Opdualag nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Opdualag muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

<u>Weitere wichtige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, einschließlich Klasseneffekten</u>
Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde nach Markteinführung eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten berichtet. Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde unter Nivolumab als Monotherapie, Nivolumab in Kombination mit Relatlimab und Nivolumab in Kombination mit anderen Wirkstoffen beobachtet. Unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurde ein Todesfall berichtet. Vorsicht ist geboten, wenn Nivolumab in Kombination mit Relatlimab gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab abgebrochen und die HLH-Behandlung begonnen werden.

Bei Patienten, die vor oder nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) mit Nivolumab behandelt wurden, wurde über rasch einsetzende und schwere Transplantat-Wirt-Reaktionen (Graft-versus-Host-Krankheit, *Graft-versus-Host disease* [GvHD]), einige davon mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab kann das Risiko schwerer GvHD und Todesfälle bei Patienten erhöhen, die zuvor eine allogene HSZT hatten, vor allem bei Patienten mit GvHD in der Vorgeschichte. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab gegen das mögliche Risiko abgewogen werden.

Infusionsreaktionen
In klinischen Studien mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurden schwere Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere oder lebensbedrohliche Infusionsreaktion auftritt, muss die Infusion von Opdualag abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Opdualag unter engmaschiger Überwachung und präventiver Behandlung gemäß lokaler Richtlinien zur Prophylaxe von Infusionsreaktionen erhalten.

Patienten, die aus der pivotalen klinischen Studie bei fortgeschrittenem Melanom ausgeschlossen waren
Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung, mit Erkrankungen, die eine systemische Behandlung mit mittel- oder hochdosierten Corticosteroiden oder immunsuppressiven Arzneimitteln erfordern, mit uvealem Melanom, aktiven oder unbehandelten Hirn- oder leptomeningealen Metastasen sowie Patienten mit Myokarditis in der Vorgeschichte, mit auf das > 2-Fache des ULN erhöhten Troponinwerten oder ECOG-Performance-Status ≥ 2 waren von der pivotalen klinischen Studie zu Nivolumab in Kombination mit Relatlimab ausgeschlossen. Ohne weitere Daten sollte Nivolumab in Kombination mit Relatlimab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Patientenkarte
Jeder Arzt, der Opdualag verschreibt, muss die Risiken der Behandlung mit Opdualag mit dem Patienten besprechen. Der Patient erhält die Patientenkarte und wird angewiesen, die Karte stets bei sich zu tragen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sowohl Nivolumab als auch Relatlimab sind humane monoklonale Antikörper und daher wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Wirkstoffmetabolismus abgebaut werden, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Relatlimab oder Nivolumab durch die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel beeinflusst wird.

Es ist nicht zu erwarten, dass Nivolumab und Relatlimab die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe beeinflussen, die von CYP-Enzymen metabolisiert werden, da Nivolumab und Relatlimab keine signifikante Modulation von Zytokinen bewirken und daher keine Auswirkungen auf die Expression von Cytochrom-P450-Enzymen haben.

Systemische Immunsuppression
Vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab sollte die Anwendung systemischer Corticosteroide und anderer Immunsuppressiva wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab können jedoch systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen angewendet werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung
Die Anwendung von Opdualag bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko. Zuverlässige Verhütungsmethoden sind für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Opdualag anzuwenden.

Schwangerschaft
Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab bei Schwangeren vor. Basierend auf dem Wirkmechanismus und den Daten aus tierexperimentellen Studien kann Nivolumab in Kombination mit Relatlimab bei einer schwangeren Frau den Fötus schädigen. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit Nivolumab wurde embryofetale Toxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG4 passiert die Plazentaschranke und Nivolumab und Relatlimab sind IgG4; daher können Nivolumab und Relatlimab potenziell von der Mutter auf den wachsenden Fetus übertragen werden. Die Anwendung von Opdualag während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab und/oder Relatlimab in die Muttermilch übergehen. Es ist bekannt, dass Human-IgGs in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen; bald darauf nehmen diese auf niedrige Konzentrationen ab. Daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling in diesem kurzen Zeitraum nicht ausgeschlossen werden. Anschließend kann Opdualag während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Fertilität
Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Nivolumab und/oder Relatlimab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Nivolumab und/oder Relatlimab auf die männliche oder weibliche Fertilität unbekannt.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Opdualag hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Ermüdung/Fatigue und Schwindelgefühl (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Opdualag beeinträchtigt zu werden.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Nivolumab in Kombination mit Relatlimab ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert (siehe unten „Beschreibung einzelner Nebenwirkungen“). Die Behandlungsrichtlinien für diese Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Ermüdung/Fatigue (41 %), Muskel- und Skelettschmerzen (32 %), Ausschlag (29 %), Arthralgie (26 %), Diarrhö (26 %), Pruritus (26 %), Kopfschmerzen (20 %), Übelkeit (19 %), Husten (16 %), verminderter Appetit (16 %), Hypothyreose (16 %), Abdominalschmerzen (14 %), Vitiligo (13 %), Fieber (12 %), Obstipation (11 %), Harnwegsinfektion (11 %), Dyspnoe (10 %) und Erbrechen (10 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Nebenniereninsuffizienz (1,4 %), Anämie (1,4 %), Rückenschmerzen (1,1 %), Kolitis (1,1 %), Diarrhö (1,1 %), Myokarditis (1,1 %), Pneumonie (1,1 %) und Harnwegsinfektion (1,1 %). Die Inzidenz von Grad-3-5-Nebenwirkungen bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom betrug 43 % für mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab und 35 % für mit Nivolumab behandelte Patienten.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurde bei 355 Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom untersucht (Studie CA224047). In Tabelle 2 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die im Datensatz für Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab behandelt wurden, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19,94 Monaten berichtet wurden. Die oben und in Tabelle 2 aufgeführten Häufigkeiten basieren auf der Häufigkeit von Nebenwirkungen jeglicher Ursache. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1 000, <1/100); selten (≥1/10 000, <1/1 000); sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen in klinischen Studien**

| | |
|---|---|
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
| Sehr häufig | Harnwegsinfektion |
| Häufig | Infektion der oberen Atemwege |
| Gelegentlich | Follikulitis |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | |
| Sehr häufig | Anämie[a], Lymphopenie[a], Neutropenie[a], Leukopenie[a] |
| Häufig | Thrombozytopenie[a], Eosinophilie |
| Gelegentlich | Hämolytische Anämie |
| **Endokrine Erkrankungen** | |
| Sehr häufig | Hypothyreose |
| Häufig | Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Hyperthyreose, Thyroiditis |
| Gelegentlich | Hypophyseninsuffizienz, Hypogonadismus |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | |
| Sehr häufig | Verminderter Appetit |
| Häufig | Diabetes mellitus, Hypoglykämie[a], Gewichtsverlust, Hyperurikämie, Hypoalbuminämie, Dehydrierung |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | |
| Häufig | Verwirrtheitszustand |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |
| Sehr häufig | Kopfschmerzen |
| Häufig | Periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Dysgeusie |
| Gelegentlich | Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Optikusneuritis |
| **Augenerkrankungen** | |
| Häufig | Uveitis, Sehverschlechterung, trockene Augen, vermehrte Tränensekretion |
| Gelegentlich | Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, okuläre Hyperämie |
| **Herzerkrankungen** | |
| Häufig | Myokarditis |
| Gelegentlich | Perikarderguss |
| **Gefäßerkrankungen** | |
| Häufig | Phlebitis |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | |
| Sehr häufig | Dyspnoe, Husten |
| Häufig | Pneumonitis[b], Nasenverstopfung |
| Gelegentlich | Asthma, Pleuraerguss |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
| Sehr häufig | Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Obstipation |
| Häufig | Kolitis, Pankreatitis, Gastritis, Dysphagie, Stomatitis, trockener Mund |
| Gelegentlich | Ösophagitis |
| Selten | Exokrine Pankreasinsuffizienz |

| | |
|---|---|
| Nicht bekannt | Zöliakie |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | |
| Häufig | Hepatitis |
| Gelegentlich | Cholangitis |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | |
| Sehr häufig | Ausschlag, Vitiligo, Pruritus |
| Häufig | Alopezie, lichenoide Keratose, Lichtempfindlichkeitsreaktion, trockene Haut |
| Gelegentlich | Pemphigoid, Psoriasis, Urtikaria |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | |
| Sehr häufig | Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie |
| Häufig | Arthritis, Muskelspasmen, muskuläre Schwäche |
| Gelegentlich | Myositis, Sjögren-Syndrom, Polymyalgia rheumatica, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | |
| Häufig | Nierenversagen, Proteinurie |
| Gelegentlich | Nephritis |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | |
| Gelegentlich | Azoospermie |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | |
| Sehr häufig | Ermüdung/Fatigue, Fieber |
| Häufig | Ödeme, grippeähnliche Erkrankungen, Schüttelfrost |
| Selten | Serositis |
| **Untersuchungen** | |
| Sehr häufig | AST-Anstieg[a], ALT-Anstieg[a], Hyponatriämie[a], Kreatinin-Anstieg[a], Anstieg der alkalischen Phosphatase[a], Hyperkaliämie[a], Hypokalziämie[a], Hypomagnesiämie[a], Hyperkalziämie[a], Hypokaliämie[a] |
| Häufig | Bilirubin-Anstieg[a], Hypernatriämie[a], Hypermagnesiämie[a], Troponin-Anstieg, Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase, Anstieg der Laktatdehydrogenase im Blut, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg |
| Gelegentlich | Anstieg des C-reaktiven Proteins, Anstieg der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | |
| Häufig | Infusionsbedingte Reaktion |

[a] Die Häufigkeitsangaben bei den Laborwerten entsprechen dem Anteil an Patienten, bei denen es zu einer Verschlechterung gegenüber den Ausgangslaborwerten gekommen ist.

[b] Ein Todesfall wurde in der klinischen Studie berichtet.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

*Immunvermittelte Pneumonitis*
Unter der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab trat bei 5,1 % der Patienten Pneumonitis, einschließlich einer interstitiellen Lungenerkrankung und Lungeninfiltration, auf. Die Inzidenz von Grad-3/4-Ereignissen betrug 0,8 %. Bei 0,28 % der Patienten traten Todesfälle auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 28 Wochen (Spanne: 3,6-94,4). Bei 83,3 % der Patienten kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 12,0 Wochen (Spanne: 2,1-29,7$^{+}$). Bei 1,7 % der Patienten führte eine immunvermittelte Pneumonitis zu einem dauerhaften Absetzen von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab und bei 55,6 % der Patienten mit einer immunvermittelten Pneumonitis waren hochdosierte Corticosteroide (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder Äquivalent) erforderlich.

*Immunvermittelte Kolitis*
Unter der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab traten bei 15,8 % der Patienten Diarrhö, Kolitis oder vermehrter Stuhlgang auf. Die Inzidenz von Grad-3/4-Ereignissen betrug 2,0 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 14 Wochen (Spanne: 0,1-95,6). Bei 92,7 % der Patienten kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 3,9 Wochen (Spanne: 0,1-136,9$^{+}$). Bei 2,0 % der Patienten führte eine immunvermittelte Kolitis zu einem dauerhaften Absetzen von

Nivolumab in Kombination mit Relatlimab und bei 33,9 % der Patienten mit einer immunvermittelten Kolitis waren hochdosierte Corticosteroide (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder Äquivalent) erforderlich.

*Immunvermittelte Hepatitis*
Unter der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab traten bei 13,2 % der Patienten Anomalien bei Leberfunktionstests auf. Die Inzidenz von Grad-3/4-Ereignissen betrug 3,9 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 11 Wochen (Spanne: 2,0-144,9). Bei 78,7 % der Patienten kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 6,1 Wochen (Spanne: 1,0-88,1$^{+}$). Bei 2,0 % der Patienten führte eine immunvermittelte Hepatitis zu einem dauerhaften Absetzen von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab und bei 38,3 % der Patienten mit einer immunvermittelten Hepatitis waren hochdosierte Corticosteroide erforderlich.

*Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung*
Unter der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab trat bei 4,5 % der Patienten eine Nephritis oder Nierenfunktionsstörung auf. Die Inzidenz von Grad-3/4-Ereignissen betrug 1,4 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 21 Wochen (Spanne: 1,9-127,9). Bei 81,3 % der Patienten kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 8,1 Wochen (Spanne: 0,9-91,6$^{+}$). Bei 1,1 % der Patienten führten eine immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung zum dauerhaften Absetzen von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab und bei 25,0 % der Patienten mit einer immunvermittelten Nephritis und Nierenfunktionsstörung waren hochdosierte Corticosteroide (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder Äquivalent) erforderlich.

*Immunvermittelte Endokrinopathien*
Unter der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab traten bei 26 % der Patienten Endokrinopathien auf.
Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Hypothyreose oder Hyperthyreose, traten bei 20,8 % der Patienten auf. Es traten keine Grad-3/4-Schilddrüsenerkrankungen auf. Nebenniereninsuffizienz (einschließlich akuter Nebennierenrindeninsuffizienz) wurde bei 4,8 % der Patienten berichtet. Die Inzidenz von Grad-3/4-Ereignissen einer Nebenniereninsuffizienz war 1,4 %. Es trat keine Grad-3/4-Hypophyseninsuffizienz auf. Hypophysitis trat bei 1,1 % der Patienten auf. Die Inzidenz von Grad-3/4-Hypophysitis betrug 0,3 %. Diabetes mellitus (einschließlich Diabetes mellitus Typ 1) trat bei 0,3 % der Patienten auf. Die Inzidenz von Grad-3/4-Diabetes mellitus betrug 0,3 %.
Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieser Endokrinopathien betrug 13 Wochen (Spanne: 1,0-73,0). Bei 27,7 % der Patienten kam es zu einer Rückbildung. Die Zeit bis zur Rückbildung betrug 0,4 bis 176,0$^{+}$ Wochen. Bei 1,1 % der Patienten führten immunvermittelte Endokrinopathien zum dauerhaften Absetzen von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab und bei 7,4 % der Patienten mit immunvermittelten Endokrinopathien waren hochdosierte Corticosteroide (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder Äquivalent) erforderlich.

*Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut*
Unter der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab trat bei 45,1 % der Patienten Ausschlag, einschließlich Pruritis und Vitiligo, auf. Die Inzidenz von Grad-3/4-Ereignissen betrug 1,4 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 8 Wochen (Spanne: 0,1-116,4). Bei 47,5 % der Patienten kam es zu einer Rückbildung. Die Zeit bis zum Auftreten der Rückbildung betrug 0,1-166,9$^{+}$ Wochen. Bei 0,3 % der Patienten führten immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut zu einem dauerhaften Absetzen von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab und bei 3,8 % der Patienten mit immunvermittelten Nebenwirkungen der Haut waren hochdosierte Corticosteroide (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder Äquivalent) erforderlich.

*Immunvermittelte Myokarditis*
Unter der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab trat bei 1,4 % der Patienten eine Myokarditis auf. Die Inzidenz von Grad-3/4-Ereignissen betrug 0,6 %. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,14 Wochen (Spanne: 2,1-6,3). Bei 100 % der Patienten kam es zu einer Rückbildung nach einer medianen Zeit von 3 Wochen (Spanne: 1,9-14,0). Bei 1,4 % der Patienten führte eine Myokarditis zum dauerhaften Absetzen von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab und bei 100 % der Patienten mit einer immunvermittelten Myokarditis waren hochdosierte Corticosteroide (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder Äquivalent) erforderlich.

*Infusionsbedingte Reaktionen*
Unter der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab traten bei 6,8 % der Patienten Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen auf. Alle Ereignisse waren vom Grad 1/2.

*Laborwertanomalien*
Der Anteil der Patienten, bei denen es unter Nivolumab in Kombination mit Relatlimab zu einer Veränderung der Laborwerte auf eine Grad-3- oder 4-Anomalie gegenüber dem Ausgangswert kam, war 3,6 % für Anämie 5,2 % für Lymphopenie, 0,3 % für Neutropenie, 0,6 % für Anstieg der alkalischen Phosphatase, 2,9 % für AST-Anstieg, 3,5 % für ALT-Anstieg, 0,3 % für Anstieg des Gesamtbilirubins, 0,9 % für Kreatinin-Anstieg, 1,5 % für Hyponatriämie, 1,8 % für Hyperkaliämie, 0,3 % für Hypokaliämie, 0,9 % für Hyperkalziämie, 0,6 % für Hypokalziämie, 0,9 % für Hypermagnesiämie und 0,6 % für Hypomagnesiämie.

*Immunogenität*
In der Studie CA224047 lag bei den Patienten, deren Daten hinsichtlich des Auftretens von Anti-Wirkstoff-Antikörpern auswertbar waren, die Inzidenz der während der Behandlung aufgetretenen Antikörper gegen Relatlimab bzw. der neutralisierenden Antikörper gegen Relatlimab in der Opdualag-Gruppe bei 5,6 % (17/301) bzw. 0,3 % (1/301). Die Inzidenz von während der Behandlung aufgetretenen Antikörpern gegen Nivolumab bzw. neutralisierenden Antikörpern gegen Nivolumab in der Opdualag-Gruppe betrug 4,0 % (12/299) bzw. 0,3 % (1/299), ähnlich den in der Nivolumab-Gruppe beobachteten Inzidenzen von 6,7 % (19/283) bzw. 0,4 % (1/283). Es gab keine Hinweise auf eine Veränderung von Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheitsprofil bei Entstehung von Antikörpern gegen Nivolumab oder Relatlimab.

Spezielle Patientenpopulationen

*Ältere Menschen*
Insgesamt wurden in Bezug auf die Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss unverzüglich eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper,
ATC-Code: L01FY02.

Wirkmechanismus
Opdualag ist eine Fix-Dosis-Kombination (*Fixed Dose Combination*, FDC) aus Nivolumab, einem Inhibitor des „Programmed Cell Death“-1-(PD-1)-Rezeptors (Anti-PD-1) und Relatlimab, einem Lymphozyten-Aktivierungsgen-3-Inhibitor (Anti-LAG-3).

Die Bindung der PD-1-Liganden, PD-L1 und PD-L2, an den PD-1-Rezeptor, der sich auf T-Zellen befindet, hemmt die T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Bei einigen Tumoren tritt eine Hochregulierung von PD-1-Liganden auf, und die Signalübertragung über diesen Signalweg kann zur Hemmung der aktiven T-Zell-Immunüberwachung von Tumoren beitragen. Nivolumab ist ein humaner monoklonaler IgG4-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet, die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert und die über den PD-1-Signalweg vermittelte Hemmung der Immunantwort, einschließlich der Anti-Tumor-Immunantwort, reduziert. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums.

Relatlimab ist ein humaner monoklonaler IgG4-Antikörper, der an den LAG-3-Rezeptor bindet, seine Interaktion mit Liganden, einschließlich MHC II, blockiert und die über den LAG-3-Signalweg vermittelte Hemmung der Immunantwort reduziert. Die Antagonisierung dieses Signalwegs fördert die T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung.

Die Kombination von Nivolumab (Anti-PD-1) und Relatlimab (Anti-LAG-3) führt zu einer erhöhten T-Zell-Aktivierung im Vergleich zur Aktivität eines der beiden Antikörper allein. In genidentischen Mausmodellen verstärkt die LAG-3-Blockade die Anti-Tumoraktivität einer PD-1-Blockade und hemmt damit das Tumorwachstum und fördert die Tumorregression.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Randomisierte Phase-II/III-Studie mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab vs. Nivolumab bei Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem oder nicht resezierbarem Melanom (CA224047)*
Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab zur Behandlung von Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem oder nicht resezierbarem Melanom wurden in einer randomisierten, doppelblinden Phase-II/III-Studie (CA224047) untersucht. In die Studie wurden Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 und histologisch bestätigtem Melanom im Stadium III (nicht resezierbar) oder Stadium IV gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC) Klassifikation, Version 8, eingeschlossen. Die Patienten durften zuvor eine adjuvante oder neoadjuvante Melanomtherapie erhalten haben (Anti-PD-1-, Anti-CTLA-4- oder BRAF-MEK-Therapie waren erlaubt, solange zwischen der letzten Dosis der Therapie und dem Datum des Rezidivs mindestens 6 Monate vergangen waren; eine Interferontherapie war erlaubt, solange die letzte Dosis mindestens 6 Wochen vor der Randomisierung verabreicht wurde). Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung, mit Myokarditis in der Vorgeschichte, mit einem auf das > 2-Fache des ULN erhöhten Troponinwertes oder einem ECOG-Performance-Status ≥ 2, Patienten mit Erkrankungen, die eine systemische Behandlung mit mittel- oder hochdosierten Corticosteroiden oder immunsuppressiven Arzneimitteln erfordern, Patienten mit uvealem Melanom und aktiven oder unbehandelten Hirn- oder leptomeningealen Metastasen wurden aus der Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.4).

Insgesamt wurden 714 Patienten randomisiert und erhielten entweder Nivolumab in Kombination mit Relatlimab (n = 355) oder Nivolumab (n = 359). Die Patienten im Kombinations-Arm erhielten 480 mg Nivolumab/160 mg Relatlimab über 60 Minuten alle 4 Wochen. Die Patienten im Nivolumab-Arm erhielten 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Tumor-PD-L1-Expression (≥ 1 % vs. < 1) unter Verwendung des PD-L1-IHC 28-8 pharmDx-Assays und der LAG-3-Expression (≥ 1 % vs. < 1), bestimmt mithilfe eines analytisch validierten LAG-3-IHC-Assays, dem BRAF-V600-Mutationsstatus sowie dem M-Stadium gemäß Version 8 der AJCC-Klassifikation (M0/M1any[0] vs. M1any[1]). Die Patienten wurden bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität behandelt. Tumorbeurteilungen wurden gemäß der „Response Evaluation Criteria in Solid Tumours“ (RECIST), Version 1.1, zum ersten Mal 12 Wochen nach Randomisierung und dann bis zu 52 Wochen alle 8 Wochen und anschließend alle 12 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder der Beendigung der Therapie, je nachdem, was später erfolgte, durchgeführt. Das primäre Wirksamkeitskriterium war das progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS), das von einem unabhängigen zentralen Komitee (*Blinded Independent Central Review*, BICR) bestimmt wurde. Die sekundären Wirksamkeitskriterien waren das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) und die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) gemäß BICR. Die hierarchische Reihenfolge der

statistischen Tests war PFS, gefolgt von OS und dann ORR. Die primären und sekundären Wirksamkeitskriterien wurden in der Gesamtpopulation (*Intention to treat*, ITT) beurteilt. Es wurde keine formale Prüfung der ORR durchgeführt, da der formale Vergleich des OS statistisch nicht signifikant war.

Die Ausgangsmerkmale der Gruppen waren in der ITT-Population etwa gleich. Das mediane Alter war 63 Jahre (Spanne: 20-94), darunter 47 % ≥ 65 Jahre und 19 % ≥ 75 Jahre. Die Mehrheit der Patienten war weiß (97 %) und männlich (58 %). Der ECOG-Performance-Status zu Beginn war 0 (67 %) oder 1 (33 %). Die Mehrheit der Patienten hatte eine Erkrankung im Stadium IV gemäß AJCC (92 %); 38,9 % hatten ein Stadium M1c, 2,4 % hatten eine Erkrankung im Stadium M1d, 8,7 % hatten vorherige systemische Therapien, 36 % der Patienten hatten zu Studienbeginn einen LDH-Ausgangswert über dem ULN. 39 % der Patienten hatten ein BRAF-Mutations-positives Melanom, 75 % hatten LAG-3 ≥ 1 % und 41 % der Patienten hatten eine PD-L1-Tumorzell-Expression von ≥ 1 %. Die Patienten mit quantifizierbarer Tumor-PD-L1-Expression waren gleichmäßig auf die zwei Behandlungsgruppen verteilt. Im Allgemeinen waren die demografischen Daten und die medizinischen Ausgangsmerkmale bei Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % in den Behandlungsarmen vergleichbar.

Bei der Primäranalyse in der ITT-Population mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,21 Monaten (Spanne: 0-33,1 Monate) wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS beobachtet, mit einem medianen PFS von 10,12 Monaten in der Gruppe von Patienten, die mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab behandelt wurden, im Vergleich zu 4,63 Monaten in der Nivolumab-Gruppe (HR = 0,75; 95 % CI: 0,62; 0,92; p = 0,0055). Zum Zeitpunkt der präspezifizierten finalen OS-Analyse in der ITT-Population mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19,3 Monaten war das OS nicht statistisch signifikant (HR = 0,80; 95 % CI: 0,64; 1,01).

*Präspezifizierte Subgruppenanalyse nach PD-L1-Expression < 1 %*
Die Hauptwirksamkeitsergebnisse für die Subgruppe von Patienten mit Tumor-PD-L1-Expression < 1 % aus einer explorativen Analyse mit medianer Nachbeobachtung von 17,78 Monaten (Spanne: 0,26-40,64 Monate) sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

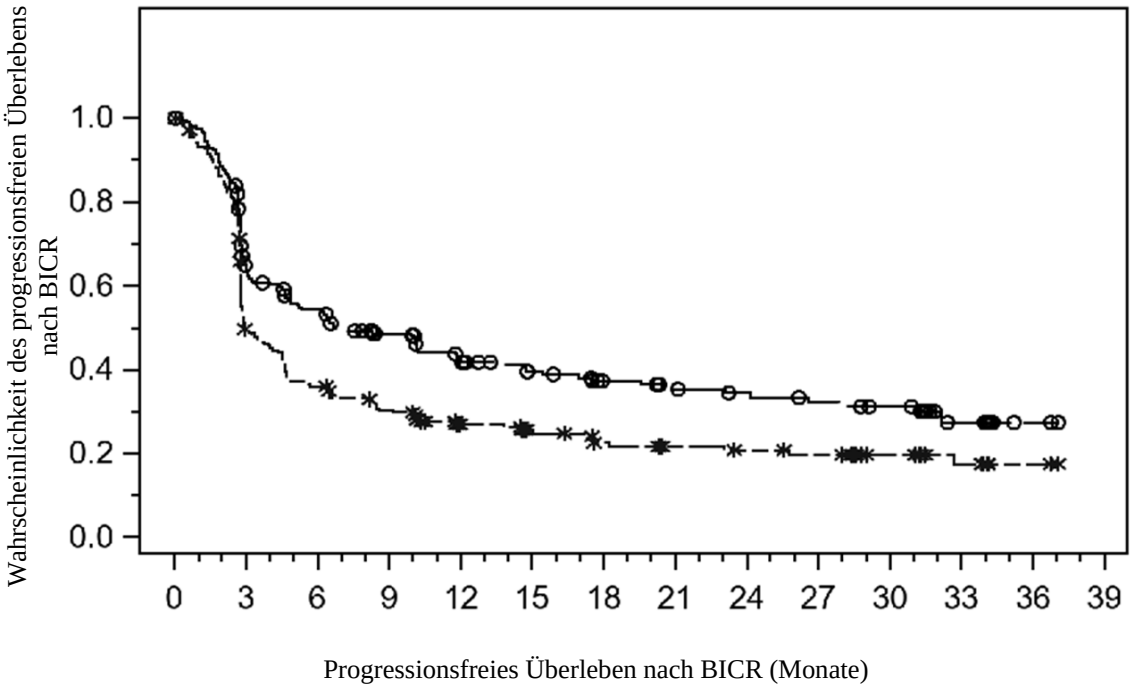
**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (CA224047)**

| | **Nivolumab + Relatlimab (n = 209)** | | **Nivolumab (n = 212)** |
|---|---|---|---|
| **Progressionsfreies Überleben** | | | |
| Hazard-Ratio (95 % CI)[a] | | 0,68 (0,53; 0,86) | |
| Median in Monaten | 6,7 | | 3,0 |
| (95 % CI) | (4,7; 12,0) | | (2,8; 4,5) |
| Rate (95 % CI) nach 12 Monaten | 42,3 (35,1; 49,4) | | 26,9 (20,9; 33,3) |
| **Gesamtüberleben[b]** | | | |
| Hazard-Ratio (95 % CI)[a] | | 0,78 (0,59; 1,04) | |
| Median in Monaten | NR | | 27,0 |
| (95 % CI) | (27,4; NR) | | (17,1; NR) |
| Rate (95 % CI) nach 12 Monaten | 73,9 (67,4; 79,4) | | 67,4 (60,6; 73,3) |
| Rate (95 % CI) nach 24 Monaten | 59,6 (52,2; 66,2) | | 53,1 (45,8; 59,9) |
| **Gesamtansprechen (%)** | 36,4 | | 24,1 |
| (95 % CI) | (29,8; 43,3) | | (18,5; 30,4) |
| Vollständiges Ansprechen (%) | 25 (12,0) | | 20 (9,4) |
| Teilweises Ansprechen (%) | 51 (24,4) | | 31 (14,6) |
| Stabile Krankheit (%) | 41 (19,6) | | 31 (14,6) |

[a] Hazard-Ratio mit einem unstratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards berechnet.
[b] Die OS-Ergebnisse sind noch nicht reif.
Mediane Nachbeobachtungszeit: 17,78 Monate.
NR = nicht erreicht (*not reached*).

Die Kaplan-Meier-Kurven des PFS und OS bei Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % sind in den Abbildungen 1 bzw. 2 dargestellt.

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven des PFS bei Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (CA224047)**

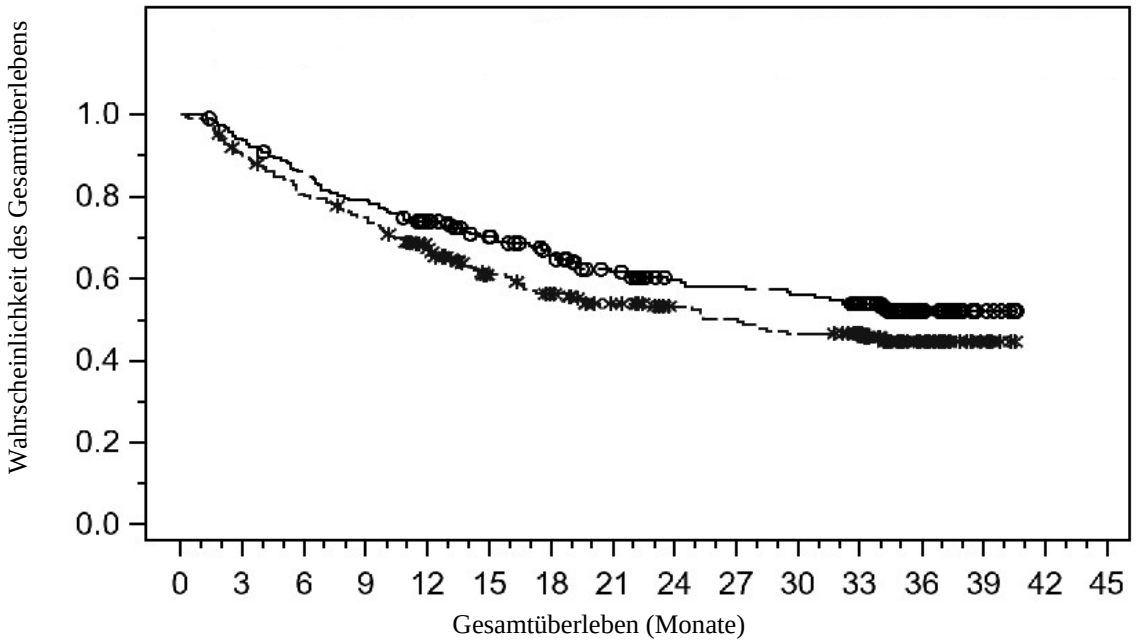



Anzahl Patienten unter Risiko

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

—O—— Nivolumab/Relatlimab (Ereignisse: 124/209), Median (95 % CI): 6,67 Monate (4,67; 11,99)
- - -∗- - - Nivolumab (Ereignisse: 155/212), Median (95 % CI): 2,96 Monate (2,79; 4,50)

**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven des OS bei Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % (CA224047)**




Anzahl Patienten unter Risiko

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

—O—— Nivolumab/Relatlimab (Ereignisse: 89/209), Median (95 % CI): NR (27,43; NR)
- - -✳- - - Nivolumab (Ereignisse: 104/212), Median (95 % CI): 27,04 Monate (17,12; NR)

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Relatlimab nach der Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit Relatlimab wurde bei Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen charakterisiert, die Relatlimab-Dosen von 20 bis 800 mg alle 2 Wochen und 160 bis 1440 mg alle 4 Wochen entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab-Dosen von 80 oder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen erhielten.

Steady-State Konzentrationen von Relatlimab wurden nach 16 Wochen mit 4-wöchentlichem Behandlungsregime erreicht, und die systemische Akkumulation betrug das 1,9-Fache. Die durchschnittliche Relatlimab-Konzentration ($C_{avg}$) nach der ersten Dosis stieg bei Dosen ≥ 160 mg alle 4 Wochen proportional zur Dosis an.

**Tabelle 4: Geometrischer Mittelwert (CV %) der Steady-State-Expositionen von Nivolumab und Relatlimab nach einer Fix-Dosiskombination von 480 mg Nivolumab und 160 mg Relatlimab alle 4 Wochen**

| | $C_{max}$ (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) |

Basierend auf Populations-PK-Analysen wurde prognostiziert, dass eine Infusionsdauer von 30 min und 60 min der Nivolumab- und Relatlimab-FDC zu ähnlichen (< 1 % abweichenden) Expositionen von Nivolumab und Relatlimab führt.

In der Studie CA224047 war der geometrische Mittelwert $C_{min}$ für Nivolumab im Steady-State im Behandlungsarm mit Nivolumab in Kombination mit Relatlimab mit einem geometrischen Mittelwert-Verhältnis von 0,931 (95 % CI: 0,855-1,013) ähnlich wie im Nivolumab-Arm.

Verteilung
Der geometrische Mittelwert (CV %) für das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt für Nivolumab 6,65 l (19,2 %) und für Relatlimab 6,65 l (19,8 %).

Biotransformation
Nivolumab und Relatlimab sind therapeutische monoklonale IgG4 Antikörper, die voraussichtlich durch Lysosomen oder Rezeptor-vermittelte Endozytose zu kleinen Peptiden, Aminosäuren und kleinen Kohlenhydraten katabolisiert werden.

Elimination
Die Nivolumab-Clearance ist im Steady-State um 21,1 % niedriger [geometrischer Mittelwert (CV %), 7,57 ml/h (40,1 %)] als nach der ersten Dosis [9,59 ml/h (40,3 %)] und die terminale Halbwertszeit (t1/2) beträgt 26,5 Tage (36,4 %).

Die Relatlimab-Clearance ist im Steady-State um 9,7 % niedriger [geometrischer Mittelwert (CV %), 5,48 ml/h (41,3 %)] als nach der ersten Dosis [6,06 ml/h (38,9 %)]. Nach Verabreichung von Relatlimab 160 mg und Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen beträgt der geometrische Mittelwert (CV %) der effektiven Halbwertszeit (t1/2) von Relatlimab 26,2 Tage (37 %).

Spezielle Patientenpopulationen
Eine Populations-PK-Analyse ergab, dass die folgenden Faktoren keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von Nivolumab und Relatlimab hatten: Alter (Spanne: 17 bis 92 Jahre), Geschlecht, [männlich (1056) und weiblich (657)] oder ethnische Herkunft [kaukasisch (1655), afroamerikanisch (167) und asiatisch (41)]. Das Körpergewicht (Spanne: 37 bis 170 kg) war eine signifikante Kovariate für die Nivolumab- und Relatlimab-PK. Es gibt jedoch keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Expositions-Wirkungs-Analyse.

*Kinder und Jugendliche*
Begrenzte Daten legen nahe, dass die Clearance und das Verteilungsvolumen von Nivolumab bei jugendlichen Patienten mit soliden Tumoren um 36 % bzw. 16 % geringer waren als bei erwachsenen Referenzpatienten. Es ist nicht bekannt, ob das Gleiche für Melanompatienten gilt und ob die Clearance und das Verteilungsvolumen von Relatlimab bei Jugendlichen hier ebenfalls geringer sind als bei Erwachsenen. Bei gleicher empfohlener Dosis wird jedoch basierend auf Populations-PK-Simulationen erwartet, dass die Nivolumab- und Relatlimab-Exposition bei Jugendlichen mit einem Gewicht von mindestens 30 kg zu einer ähnlichen Sicherheit und Wirksamkeit wie bei Erwachsenen führt.

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Clearance von Nivolumab und Relatlimab wurde in einer Populations-PK-Analyse bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Clearance von Nivolumab oder Relatlimab zwischen Patienten mit Niereninsuffizienz und Patienten mit normaler Nierenfunktion festgestellt.

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Clearance von Nivolumab und Relatlimab wurde in einer Populations-PK-Analyse bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin [total bilirubin, TB] kleiner oder gleich dem oberen Normalwert [upper limit of normal, ULN] und AST größer als ULN oder TB größer als das 1- bis 1,5-Fache des ULN und beliebige AST) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (TB größer als das 1,5- bis 3-Fache des ULN und beliebige AST) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Clearance von Nivolumab oder Relatlimab zwischen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Patienten mit normaler Leberfunktion festgestellt.

*Immunogenität*
Die beobachtete niedrige Inzidenzrate des Auftretens behandlungsbedingter Anti-Nivolumab-Antikörper und behandlungsbedingter Anti-Relatlimab-Antikörper hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Nivolumab und Relatlimab.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nivolumab in Kombination mit Relatlimab
Es wurden keine tierexperimentellen Studien zu Nivolumab in Kombination mit Relatlimab durchgeführt, um das kanzerogene Potential, die Genotoxizität oder Reproduktions- und Entwicklungstoxizität zu beurteilen.

In einer 1-monatigen Studie an Affen, die mit Nivolumab und Relatlimab behandelt wurden, wurden Entzündungen im zentralen Nervensystem (Plexus choroideus, Gefäßsystem, Hirnhäute, Rückenmark) und im Reproduktionstrakt (Nebenhoden, Samenblasen und Hoden) beobachtet. Obwohl für diese Auswirkungen mit der Kombination keine Sicherheitsgrenzen festgelegt wurden, traten sie bei Dosen auf, die signifikant höhere Expositionen (13-fach für Nivolumab und 97-fach für Relatlimab) als dasjenige annehmen, was bei Patienten erreicht wird.

Relatlimab
Es liegen keine Daten aus tierexperimentellen Studien zur Wirkung von Relatlimab auf die Schwangerschaft und Reproduktion vor. In einer Studie zur embryofötalen Toxizität bei Mäusen unter Verwendung von murinen Anti-LAG3-Antikörpern wurden keine Wirkungen auf die Mütter oder die Entwicklung beobachtet. Die Auswirkungen von Relatlimab auf die pränatale und postnatale Entwicklung wurden nicht untersucht; basierend auf dem Wirkmechanismus kann die Blockade von LAG-3 durch Relatlimab jedoch eine ähnlich negative Wirkung auf die Schwangerschaft haben wie Nivolumab. Fertilitätsstudien wurden mit Relatlimab nicht durchgeführt.

Nivolumab
In Mausmodellen zur Schwangerschaft wurde gezeigt, dass durch eine Blockade des PD-1/PD-L1-Signalwegs die Toleranz gegenüber dem Fötus gestört wird und die Abortrate steigt. Die Wirkungen von Nivolumab auf die prä- und postnatale Entwicklung wurden in einer Studie an Affen untersucht, die Nivolumab nach Einsetzen der Organogenese im ersten Trimester bis zur Geburt zweimal wöchentlich in 8- oder 35-facher Exposition desjenigen erhielten, was mit der klinischen Dosierung von 3 mg/kg Nivolumab beobachtet wird (AUC). Mit Beginn des dritten Trimesters trat eine dosisabhängige Steigerung der Abortrate und der neonatalen Sterblichkeit auf.

Die anderen Nachkommen der mit Nivolumab behandelten Weibchen überlebten bis zur geplanten Termination ohne mit der Behandlung in Zusammenhang stehende klinische Symptome, Abweichungen von der normalen Entwicklung, Auswirkung auf das Organgewicht oder makro- oder mikroskopische pathologische Veränderungen. Die Ergebnisse für Wachstumsindizes sowie teratogene, verhaltensneurologische, immunologische und klinisch-pathologische Parameter waren im gesamten postnatalen Zeitraum von 6 Monaten mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar. Basierend auf dem Wirkmechanismus könnte eine Exposition des Fötus mit Nivolumab und ähnlich mit Relatlimab jedoch das Risiko für die Entwicklung immunvermittelter Erkrankungen erhöhen oder die normale Immunantwort verändern. Bei PD-1- und PD-1/LAG-3-Knockout-Mäusen sind immunvermittelte Erkrankungen berichtet worden. Fertilitätsstudien wurden für Nivolumab nicht durchgeführt.

# 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat

Saccharose
Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

## 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Opdualag sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach der Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung ab dem Zeitpunkt der Zubereitung hat sich folgendermaßen dargestellt (die Zeiten verstehen sich inklusive der Anwendungsdauer):

| **Zubereitung der Infusion** | **Chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung** | |
|---|---|---|
| | **Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2 °C bis 8 °C** | **Aufbewahrung bei Raumtemperatur (≤25 °C) und Raumbeleuchtung** |
| Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) | 30 Tage | 24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung) |
| Verdünnt mit Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) | 7 Tage | 24 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung) |

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender und sollte 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt (siehe Abschnitt 6.6).

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die ungeöffneten Durchstechflaschen können bis zu 72 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.
Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit einer 25-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1), mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und gelbem Flip-Off-Verschluss aus Aluminium. Jedes Fläschchen ist mit 21,3 ml Lösung gefüllt, was eine Überfüllung von 1,3 ml umfasst.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Opdualag wird als Einzeldosis-Durchstechflasche geliefert und enthält keine Konservierungsmittel. Die Zubereitung muss von geschultem Personal nach den Regeln bewährter Verfahren, insbesondere hinsichtlich Asepsis, durchgeführt werden.

Opdualag kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:
- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung gemäß der nachfolgenden Anleitung:
  - Die Endkonzentration der Infusion sollte zwischen 3 mg/ml Nivolumab und 1 mg/ml Relatlimab und bis zu 12 mg/ml Nivolumab und 4 mg/ml Relatlimab liegen.
  - Das Gesamtvolumen der Infusion darf 160 ml nicht übersteigen. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, darf das Gesamtvolumen der Infusion 4 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten nicht übersteigen.

Um das Opdualag-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
- Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %); oder
- Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %).

*Zubereitung der Infusion:*
- Untersuchen Sie das Opdualag-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. Opdualag ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis leicht gelbe Lösung. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, Verfärbungen aufweist oder Fremdschwebstoffe enthält.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge Opdualag-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze und überführen Sie das Konzentrat in einen sterilen Behälter zur intravenösen Gabe (Ethylvinylacetat [EVA], Polyvinylchlorid [PVC] oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie die Opdualag-Lösung gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %). Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

*Anwendung*
Die Opdualag-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie die Opdualag-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten.
Die Verwendung eines Infusionssets und eines sterilen, pyrogenfreien In-Line- oder Zusatzfilters mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm) wird empfohlen.

Die Opdualag-Infusion ist kompatibel mit EVA-, PVC- und Polyolefin-Behältern, PVC-Infusionssets und In-Line-Filtern mit Polyethersulfon (PES)-, Nylon- und Polyvinylidenfluorid (PVDF)-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm.
Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden. Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Opdualag-Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %).

*Entsorgung*
Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1679/001

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. September 2022

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

# ANHANG II

**A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Opdualag vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie Opdualag verschreiben bzw. anwenden werden, mit der Patientenkarte versorgt werden oder Zugang dazu erhalten.

Die Patientenkarte soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Die Behandlung mit Opdualag kann das Risiko erhöhen für:
  - Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Kolitis
  - Immunvermittelte Hepatitis
  - Immunvermittelte Endokrinopathien
  - Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
  - Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
  - Immunvermittelte Myokarditis
  - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
- Anzeichen oder Symptome der Gesundheitsrisiken und wann ein Arzt aufzusuchen ist
- Kontaktinformationen des Opdualag-verschreibenden Arztes

Der MAH wird sich vor der Einführung von Opdualag in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde über das Format und den Inhalt des oben genannten Schulungsmaterials einigen.

# ANHANG III

# ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

# A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Opdualag 240 mg/80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Nivolumab/Relatlimab

## 2. WIRKSTOFFE

Jeder ml Konzentrat enthält 12 mg Nivolumab und 4 mg Relatlimab.
Eine Durchstechflasche mit 20 ml enthält 240 mg Nivolumab und 80 mg Relatlimab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Pentetsäure, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

## 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.
Nur zur Einmalanwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

## 12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1679/001

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG**

**ETIKETT AUF DER DURCHSTECHFLASCHE**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Opdualag 240 mg/80 mg steriles Konzentrat
nivolumab/relatlimab

## 2. WIRKSTOFFE

Jeder ml Konzentrat enthält 12 mg Nivolumab und 4 mg Relatlimab.
Eine Durchstechflasche mit 20 ml enthält 240 mg Nivolumab und 80 mg Relatlimab.

## 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Pentetsäure, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

## 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Steriles Konzentrat
20 ml

## 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
i.v. Anwendung.
Nur zur Einmalanwendung.

## 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

## 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

## 8. VERFALLDATUM

verw. bis

## 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

## 11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

## 12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1679/001

## 13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

## 14. VERKAUFSABGRENZUNG

## 15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

## 16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

## 17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

## 18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

# B. PACKUNGSBEILAGE

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Opdualag 240 mg/80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**
Nivolumab/Relatlimab (nivolumab/relatlimab)

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Es ist wichtig, dass Sie die Patientenkarte ständig bei sich tragen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**


1. Was ist Opdualag und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Opdualag beachten?
3. Wie ist Opdualag anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Opdualag aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen


## 1. Was ist Opdualag und wofür wird es angewendet?

Opdualag ist ein Krebsmedikament zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (eine Form von Hautkrebs, die sich an anderen Körperstellen ausbreiten kann). Es kann bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet werden.

Opdualag enthält zwei Wirkstoffe: Nivolumab und Relatlimab. Es handelt sich bei beiden Wirkstoffen um monoklonale Antikörper, Proteine, die darauf ausgelegt sind, eine spezielle Zielsubstanz im Körper zu erkennen und daran zu binden. Nivolumab bindet an ein Zielprotein namens PD-1. Relatlimab bindet an ein Zielprotein namens LAG-3.

PD-1 und LAG-3 können die Aktivität von T-Zellen (ein Typ weißer Blutzellen, die zum Immunsystem, der natürlichen körpereigenen Abwehr, gehören) abschalten. Durch die Bindung an die beiden Proteine blockieren Nivolumab und Relatlimab deren Wirkungen und verhindern damit das Abschalten Ihrer T-Zellen. Dadurch wird die Aktivität der T-Zellen gegen die Melanom-Krebszellen erhöht.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Opdualag beachten?

**Opdualag darf nicht angewendet werden,**
- wenn Sie allergisch gegen Nivolumab, Relatlimab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Opdualag anwenden. Opdualag kann Folgendes hervorrufen:

- Probleme mit der Lunge wie Atembeschwerden oder Husten. Dies können Anzeichen für eine Lungenentzündung (Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung) sein.
- Durchfall (wässrige, lockere oder weiche Stühle) oder eine Darmentzündung (Kolitis) mit Symptomen wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl.
- Leberentzündung (Hepatitis) Anzeichen und Symptome einer Hepatitis können unter anderem anomale Leberfunktionstests, Gelbfärbung der Augen oder der Haut (Gelbsucht), Schmerzen im rechten Bauchbereich oder Müdigkeit sein.
- Nierenentzündung oder Nierenprobleme. Anzeichen und Symptome können unter anderem anomale Nierenfunktionstests oder eine erniedrigte Urinmenge sein.
- Probleme der Hormon-produzierenden Drüsen (einschließlich der Hirnanhangdrüse, Schilddrüse und Nebennieren), wodurch die Drüsenfunktion beeinträchtigt werden kann. Anzeichen und Symptome dafür, dass die Drüsen nicht richtig arbeiten, können unter anderem Ermüdung (extreme Müdigkeit (Fatigue)), Gewichtsveränderungen oder Kopfschmerzen und Sehstörungen sein.
- Diabetes einschließlich eines schwerwiegenden, manchmal lebensbedrohlichen Zustands, der von durch Diabetes entstandener Säure im Blut verursacht wird (diabetische Ketoazidose). Symptome hiervon können unter anderem sein: Größeres Hunger- oder Durstgefühl als gewöhnlich, häufigeres Bedürfnis zum Wasserlassen, Gewichtsverlust, Müdigkeitsgefühl oder Schwierigkeiten, klar zu denken, süßlich oder fruchtig riechender Atem, ein süßlicher oder metallischer Geschmack in Ihrem Mund oder ein andersartiger Schweiß- oder Uringeruch, Krankheitsgefühl oder krank sein, Bauchschmerzen und tiefes oder schnelles Atmen.
- Hautentzündungen, die zu schweren Hautreaktionen (bekannt als toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom) führen können. Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen können Hautausschlag und Hautjucken sowie Abschälen der Haut (möglicherweise tödlich) sein.
- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis). Anzeichen und Symptome können Brustschmerzen, unregelmäßiger und/oder schneller Herzschlag, Ermüdung (Fatigue), Anschwellen der Knöchel oder Kurzatmigkeit sein.
- Hämophagozytische Lymphohistiozytose. Eine seltene Erkrankung, bei der Ihr Immunsystem zu viele ansonsten normale infektionsbekämpfende Zellen namens Histiozyten und Lymphozyten produziert. Zu den Symptomen können eine vergrößerte Leber und/oder Milz, Hautausschlag, geschwollene Lymphdrüsen, Atemprobleme, Neigung zu Blutergüssen, Abnormalitäten der Nieren und Herzprobleme zählen.
- Abstoßung eines soliden Organtransplantats.
- Transplantat-Wirt-Reaktionen nach Stammzelltransplantation (wobei transplantierte Zellen von einem Spender Ihre eigenen Zellen angreifen). Wenn Sie eine dieser Transplantationen erhalten haben, wird Ihr Arzt überlegen, ob Sie eine Behandlung mit Opdualag erhalten sollten. Transplantat-Wirt-Reaktionen können schwerwiegend sein und zum Tod führen.
- Infusionsreaktionen, die Kurzatmigkeit, Jucken oder Hautausschlag, Schwindelgefühl oder Fieber umfassen können.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Anzeichen oder Symptome haben oder diese sich verschlechtern. Versuchen Sie nicht selbst, Ihre Symptome mit anderen Arzneimitteln zu behandeln. Ihr Arzt kann

- Ihnen andere Arzneimittel geben, um Komplikationen zu verhindern und die Symptome zu verringern,
- Ihre nächste Dosis Opdualag auslassen
- oder die Behandlung mit Opdualag gänzlich abbrechen.

Bitte beachten Sie, dass diese Anzeichen und Symptome manchmal verzögert auftreten und sich Wochen oder Monate nach Ihrer letzten Infusion entwickeln können. Vor der Behandlung wird Ihr Arzt Ihren allgemeinen Gesundheitszustand untersuchen. Es werden auch während Ihrer Behandlung Blutuntersuchungen durchgeführt.

Besprechen Sie mit Ihrem Arzt oder der Pflegekraft, bevor Sie Opdualag erhalten, wenn
- Sie eine aktive Autoimmunkrankheit haben (ein Zustand, bei dem der Körper seine eigenen Zellen angreift);
- Sie ein Melanom des Auges haben;
- Ihnen mitgeteilt wurde, dass sich bei Ihnen Krebsmetastasen im Gehirn gebildet haben;
- Sie Arzneimittel genommen haben, die Ihr Immunsystem unterdrücken.

**Kinder und Jugendliche**
Opdualag sollte nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden.

**Anwendung von Opdualag zusammen mit anderen Arzneimitteln**
Bevor Sie Opdualag anwenden, informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel einnehmen/anwenden, die das Immunsystem unterdrücken, wie z. B. Corticosteroide, da diese Arzneimittel die Wirkung von Opdualag beeinflussen können. Wenn Sie einmal mit Opdualag behandelt werden, kann Ihnen Ihr Arzt jedoch Corticosteroide verschreiben, um etwaige Nebenwirkungen während der Behandlung zu verringern.
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Nehmen Sie während Ihrer Behandlung keine anderen Arzneimittel ein, ohne dies vorher mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

**Schwangerschaft und Stillzeit**
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

**Verwenden Sie Opdualag nicht, wenn Sie schwanger sind,** außer Ihr Arzt hat dies ausdrücklich angeordnet. Die Auswirkungen von Opdualag während der Schwangerschaft sind nicht bekannt, aber es ist möglich, dass die Wirkstoffe Nivolumab und Relatlimab dem ungeborenen Baby schaden können.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung mit Opdualag und bis einschließlich mindestens 5 Monate nach der letzten Dosis Opdualag eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.
- Sollten Sie während der Behandlung mit Opdualag schwanger werden, informieren Sie Ihren Arzt.

Es ist nicht bekannt, ob Opdualag in die Muttermilch übergehen und sich auf ein gestilltes Baby auswirken kann. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Nutzen und Risiken, bevor Sie während oder nach der Behandlung mit Opdualag stillen.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**
Opdualag hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen; dennoch sollten Sie bei diesen Tätigkeiten vorsichtig sein, bis Sie sicher sind, dass Opdualag Sie nicht beeinträchtigt.

**Patientenkarte**
Sie finden Kernaussagen aus dieser Gebrauchsinformation auch auf der Patientenkarte, die Ihnen von Ihrem Arzt ausgehändigt wurde. Es ist wichtig, dass sie diese Patientenkarte ständig bei sich aufbewahren und Ihrem Partner oder Pflegepersonal zeigen.

## 3. Wie ist Opdualag anzuwenden?

**Wie viel Opdualag wird verabreicht?**
Die empfohlene Dosis für die Infusion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren beträgt 480 mg Nivolumab und 160 mg Relatlimab alle 4 Wochen. Diese Dosis ist für jugendliche Patienten mit einem Gewicht von mindestens 30 kg belegt.

Abhängig von Ihrer Dosis wird vor der Anwendung die geeignete Menge Opdualag mit einer Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder einer Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) verdünnt. Opdualag kann auch unverdünnt angewendet werden.

**Wie wird Opdualag angewendet?**
Opdualag wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer Klinik unter der Aufsicht eines erfahrenen Arztes verabreicht.

Opdualag wird Ihnen alle 4 Wochen als Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht. Jede Infusion dauert etwa 30 Minuten.

Ihr Arzt wird Ihre Behandlung mit Opdualag so lange fortsetzen, wie Sie davon profitieren, oder bis die Nebenwirkungen zu schwerwiegend werden.

**Wenn Sie eine Dosis Opdualag vergessen haben**
Es ist sehr wichtig, dass Sie alle Termine einhalten, an denen Ihnen Opdualag verabreicht wird. Falls Sie einen Termin versäumen, fragen Sie Ihren Arzt nach einem Termin für die nächste Dosis.

**Wenn Sie die Anwendung von Opdualag abbrechen**
Bei einem Abbruch der Behandlung kann die Wirkung des Arzneimittels aufhören. Brechen Sie deshalb die Behandlung mit Opdualag nicht ab, außer wenn Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Ihr Arzt wird diese mit Ihnen besprechen und Ihnen die Risiken und den Nutzen Ihrer Behandlung erklären.

**Achten Sie auf maßgebliche Symptome einer Entzündung** (beschrieben in Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)**.** Opdualag wirkt auf Ihr Immunsystem und kann im Körper Entzündungen hervorrufen. Entzündungen können Ihren Körper ernsthaft schädigen. Einige Entzündungen können lebensbedrohlich sein und der Behandlung bedürfen oder das Absetzen von Opdualag erfordern.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet, wenn Opdualag angewendet wurde:

**Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**
- Harnwegsinfektion (Infektion der Teile im Körper, die der Harnsammlung und -ableitung dienen)
- Verminderte Anzahl von roten Blutzellen (die Sauerstoff transportieren) und weißen Blutzellen (Lymphozyten, Neutrophile, Leukozyten, die bei der Infektionsbekämpfung wichtig sind)
- Schilddrüsenunterfunktion (die Müdigkeit oder Gewichtszunahme verursachen kann)
- Verminderter Appetit
- Kopfschmerzen
- Atembeschwerden, Husten
- Durchfall (wässrige, lockere oder weiche Stühle), Erbrechen, Übelkeit, Magenschmerzen, Verstopfung
- Hautausschlag (manchmal mit Blasenbildung), fleckige Veränderung der Hautfarbe (Vitiligo), Jucken
- Schmerzen in den Muskeln, Knochen und Gelenken
- Müdigkeits- oder Schwächegefühl, Fieber.

Veränderungen der Ergebnisse von Untersuchungen, die von Ihrem Arzt durchgeführt werden, können Folgendes zeigen:

- Anomale Leberfunktion (Erhöhung der Leberenzyme alkalische Phosphatase, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase in Ihrem Blut)
- Anomale Nierenfunktion (erhöhter Kreatinin-Spiegel im Blut)
- Senkung von Natrium und Magnesium und Senkung oder Erhöhung von Kalzium und Kalium.

**Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Infektionen der oberen Atemwege (Nase und obere Luftwege)
- Verminderte Anzahl an Blutplättchen (Zellen, die die Blutgerinnung unterstützen), Zunahme einiger weißer Blutzellen
- Verringerte Ausschüttung von Hormonen, die in den Nebennieren (Drüsen, die oberhalb der Nieren liegen) produziert werden, Entzündung der Hypophyse, einer Drüse, die an der Hirnbasis liegt, Überfunktion der Schilddrüse, Entzündung der Schilddrüse
- Diabetes, niedriger Blutzuckerspiegel, Gewichtsverlust, hohe Blutspiegel des Abfallprodukts Harnsäure, Abnahme der Blutspiegel des Proteins Albumin, Dehydrierung
- Verwirrungszustand
- Nervenentzündungen (die Taubheit, Schwäche, Kribbeln oder brennende Schmerzen in Armen und Beinen hervorrufen), Schwindelgefühl, Veränderungen des Geschmackssinns
- Augenentzündung (die Schmerzen und Rötung, Sehstörungen oder verschwommenes Sehen verursacht), Sehstörungen, trockene Augen, verstärkte Tränenproduktion
- Entzündung des Herzmuskels
- Venenentzündung, die zu Rötung, Druckempfindlichkeit und Schwellung führen kann
- Lungenentzündung (Pneumonitis), die durch Husten und Atembeschwerden gekennzeichnet ist; verstopfte Nase
- Darmentzündung (Kolitis), Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Magenentzündung (Gastritis), Schluckbeschwerden, Mundgeschwüre und Fieberbläschen, trockener Mund
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung der Haare (Alopezie), isolierter Bereich des Hautwachstums, der rot wird und juckt (lichenoide Keratose), Empfindlichkeit gegenüber Licht, trockene Haut
- Schmerzende Gelenke (Arthritis), Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
- Nierenversagen (Veränderungen der Menge oder Farbe des Urins, Blut im Urin, Schwellungen an den Knöcheln, Appetitverlust), hohe Proteinspiegel im Urin
- Ödeme (Schwellung), grippeartige Symptome, Schüttelfrost
- Reaktionen im Zusammenhang mit der Verabreichung des Arzneimittels.

Veränderungen der Ergebnisse von Untersuchungen, die von Ihrem Arzt durchgeführt werden, können Folgendes zeigen:

- Anomale Leberfunktion (höhere Blutspiegel des Abbauprodukts Bilirubin; höhere Blutspiegel des Leberenzyms Gamma-Glutamyltransferase)
- Erhöhung von Natrium und Magnesium
- Erhöhter Troponinspiegel (ein Protein, das bei Herzschäden ins Blut abgegeben wird)
- Erhöhte Menge des Enzyms, das Glukose (Zucker) abbaut (Laktatdehydrogenase), des Enzyms, das Fette zerlegt (Lipase), und des Enzyms, das Stärke abbaut (Amylase)

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Entzündung und Infektion der Haarfollikel
- Erkrankung, bei der rote Blutkörperchen schneller zerstört werden als sie hergestellt werden können (hämolytische Anämie)
- Unterfunktion der Hypophyse an der Hirnbasis, Unterfunktion der Drüsen, die Geschlechtshormone produzieren
- Entzündung des Gehirns (Enzephalitis), die Verwirrung, Fieber, Gedächtnisprobleme oder Anfälle umfassen kann, eine vorübergehende Entzündung der Nerven, die Schmerzen, Schwäche und Lähmung in den Extremitäten verursacht (Guillain-Barré-Syndrom), Entzündung des Sehnervs, die zu einem vollständigen oder teilweisen Sehverlust führen kann
- Eine entzündliche Störung, die die Augen, die Haut und die Membranen der Ohren, des Gehirns und des Rückenmarks angreift (Vogt-Koyanagi-Harada-Krankheit), rotes Auge

- Flüssigkeit um das Herz herum
- Asthma
- Entzündung der Speiseröhre (Durchgang zwischen Rachen und Magen)
- Entzündung des Gallengangs
- Hautausschläge und Blasenbildung an den Beinen, Armen und am Bauch (Pemphigoid), Hautkrankheit mit verdickten Flecken roter Haut, häufig mit silbriger Abschuppung (Psoriasis), Nesselausschlag (juckender, knotiger Ausschlag)
- Entzündung der Muskeln, die Schwäche, Schwellung und Schmerzen verursacht, Erkrankung, bei der das Immunsystem die Drüsen angreift, die Feuchtigkeit für den Körper produzieren, wie z. B. Tränenflüssigkeit und Speichel (Sjögren-Syndrom), Entzündung der Muskeln, die Schmerzen oder Steifigkeit verursacht; Entzündung der Gelenke (schmerzhafte Gelenkerkrankung), Erkrankung, bei der das Immunsystem sein eigenes Gewebe angreift und eine großflächige Entzündung und Gewebeschädigung in den betroffenen Organen verursacht, wie z. B. Gelenken, Haut, Gehirn, Lunge, Nieren und Blutgefäße (systemischer Lupus erythematodes)
- Nierenentzündung
- Kein Sperma in der Samenflüssigkeit
- Flüssigkeit im Bereich der Lunge.

Veränderungen der Ergebnisse von Untersuchungen, die von Ihrem Arzt durchgeführt werden, können Folgendes zeigen:
- Anstieg des Spiegels von C-reaktivem Protein
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit erhöht

**Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)**
- Mangel an oder Verringerung von Verdauungsenzymen, die von der Bauchspeicheldrüse gebildet werden (exokrine Pankreasinsuffizienz)
- Entzündung von Gewebe, das die Lunge (Pleura), das Herz (Perikard) und das Abdomen (Peritoneum) auskleidet.

**Andere Nebenwirkungen, die mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ berichtet wurden (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
- Zöliakie (gekennzeichnet durch Symptome wie Magenschmerzen, Durchfall und Blähungen nach der Einnahme glutenhaltiger Nahrungsmittel).

**Meldung von Nebenwirkungen**
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Opdualag aufzubewahren?

Opdualag wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer Klinik verabreicht und das medizinische Fachpersonal ist für seine Aufbewahrung verantwortlich.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf dem Behältnis nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 72 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Bitte bewahren Sie unverbrauchte Infusionslösung nicht zur erneuten Benutzung auf. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**Was Opdualag enthält**

- Die Wirkstoffe sind Nivolumab und Relatlimab.
  Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 12 mg Nivolumab und 4 mg Relatlimab.
  Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 240 mg Nivolumab und 80 mg Relatlimab.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Pentetsäure, Polysorbat 80 (E 433) und Wasser für Injektionszwecke.

**Wie Opdualag aussieht und Inhalt der Packung**
Opdualag-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis leicht gelbe Flüssigkeit, die praktisch keine Schwebstoffe enthält.
Es ist in Kartons mit einer Glas-Durchstechflasche erhältlich.

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

---

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Opdualag wird als Einzeldosis-Durchstechflasche geliefert und enthält keine Konservierungsmittel. Die Zubereitung muss von geschultem Personal nach den Regeln bewährter Verfahren, insbesondere hinsichtlich Asepsis, durchgeführt werden.

Opdualag kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:
- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung gemäß der nachfolgenden Anleitung:
  - Die Endkonzentration der Infusion sollte zwischen 3 mg/ml Nivolumab und 1 mg/ml Relatlimab und bis zu 12 mg/ml Nivolumab und 4 mg/ml Relatlimab liegen.
  - Das Gesamtvolumen der Infusion darf 160 ml nicht übersteigen. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, darf das Gesamtvolumen der Infusion 4 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten nicht übersteigen.

Um das Opdualag-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
- Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %); oder
- Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %).

**Zubereitung der Infusion:**
- Untersuchen Sie das Opdualag-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. Opdualag ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis leicht gelbe Lösung. Entsorgen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, Verfärbungen aufweist oder Fremdschwebstoffe enthält.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge Opdualag-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze und überführen Sie das Konzentrat in einen sterilen Behälter zur intravenösen Gabe (Ethylvinylacetat [EVA], Polyvinylchlorid [PVC] oder Polyolefin). Jedes Fläschchen ist mit 21,3 ml Lösung gefüllt, was eine Überfüllung von 1,3 ml umfasst.
- Verdünnen Sie die Opdualag-Lösung gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %). Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

**Anwendung:**
Die Opdualag-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie die Opdualag-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten.
Die Verwendung eines Infusionssets und eines sterilen, pyrogenfreien In-Line- oder Zusatzfilters mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm) wird empfohlen.

Die Opdualag-Infusion ist kompatibel mit EVA-, PVC- und Polyolefin-Behältern, PVC-Infusionssets und In-Line-Filtern mit Polyethersulfon (PES)-, Nylon- und Polyvinylidenfluorid (PVDF)-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden. Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Opdualag-Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %).

**Aufbewahrung und Dauer der Haltbarkeit:**

Ungeöffnete Durchstechflasche
Opdualag muss **im Kühlschrank** (2 °C bis 8 °C) **gelagert** werden. Die Durchstechflaschen müssen in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Opdualag darf nicht eingefroren werden.
Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 72 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Sie dürfen Opdualag nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nach der Zubereitung der Infusion
Die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung ab dem Zeitpunkt der Zubereitung hat sich folgendermaßen dargestellt (die Zeiten verstehen sich inklusive der Anwendungsdauer):

| **Zubereitung der Infusion** | **Chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung** | |
|---|---|---|
| | **Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2 °C bis 8 °C** | **Aufbewahrung bei Raumtemperatur (≤25 °C) und Raumbeleuchtung** |
| Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) | 30 Tage | 24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung) |
| Verdünnt mit Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) | 7 Tage | 24 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung) |

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender und sollte 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt (siehe Abschnitt 6.6).

**Entsorgung:**
Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

# ANHANG IV

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Nivolumab / Relatlimab zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten über Serositis und Pleuraerguss aus klinischen Studien und Spontanberichten hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Nivolumab+Relatlimab und Serositis und/oder Pleuraerguss zumindest für eine plausible Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Nivolumab+Relatlimab enthalten, entsprechend geändert werden soll.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

**Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Nivolumab / Relatlimab der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Nivolumab / Relatlimab enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.