

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opdualag 240 mg/80 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 12 mg nivolumab en 4 mg relatlimab. Eén injectieflacon van 20 ml bevat 240 mg nivolumab en 80 mg relatlimab.

Nivolumab en relatlimab zijn humaan immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonale antilichamen geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant-DNA-techniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof die zo goed als vrij is van deeltjes. De oplossing heeft een pH-waarde van ongeveer 5,8 en een osmolaliteit van ongeveer 310 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Opdualag is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met tumor-PD-L1-expressie < 1%.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van artsen met ervaring in het behandelen van kanker.

Patiënten die behandeld worden met Opdualag, moeten de patiëntkaart krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van Opdualag (zie ook de bijsluiter).

PD-L1-test

Patiënten moeten worden geselecteerd voor behandeling met Opdualag op basis van de tumor-PD-L1-expressie, bevestigd aan de hand van een gevalideerde test (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Dosering

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder is 480 mg nivolumab en 160 mg relatlimab iedere 4 weken toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. Deze dosis is vastgesteld voor adolescente patiënten die ten minste 30 kg wegen (zie rubriek 5.2).

De behandeling met Opdualag moet worden voortgezet zolang er klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen. Dosisescalatie of verlaging wordt niet aanbevolen. Uitstel of staken van de toediening kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Richtlijnen voor het definitief of tijdelijk staken van de

behandeling worden beschreven in tabel 1. Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immuungerelateerde bijwerkingen staan beschreven in rubriek 4.4.

Tabel 1: Aanbevolen behandelingswijzigingen voor Opdualag

| Immuungerelateerde bijwerkingen | Ernst | Behandelingswijziging |
|---|--|---|
| Immuungerelateerde pneumonitis | Graad 2 pneumonitis | Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen, radiografische afwijkingen verbeteren en de behandeling met corticosteroïden voltooid is |
| | Graad 3 of 4 pneumonitis | Behandeling definitief staken |
| Immuungerelateerde colitis | Graad 2 of 3 diarree of colitis | Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroïden, indien nodig, voltooid is |
| | Graad 4 diarree of colitis | Behandeling definitief staken |
| Immuungerelateerde hepatitis | Verhogingen van aspartaataminotransferase (ASAT) of alanine-aminotransferase (ALAT) tot meer dan 3 keer en tot maximaal 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) of Verhogingen van totaal bilirubine tot meer dan 1,5 keer en maximaal 3 keer ULN | Onderbreek dosis/doses totdat de laboratoriumwaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroïden, indien nodig, voltooid is |
| | Verhogingen van ASAT of ALAT tot meer dan 5 keer ULN onafhankelijk van baseline. of Verhogingen van totaal bilirubine tot meer dan 3 keer ULN of Gelijktijdige verhoging van ASAT of ALAT tot meer dan 3 keer ULN en verhoging van totaal bilirubine tot meer dan 2 keer ULN | Behandeling definitief staken |
| Immuungerelateerde nefritis en verstoorde nierfunctie | Graad 2 of 3 creatinineverhoging | Onderbreek dosis/doses totdat de creatininewaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroïden voltooid is |
| | Graad 4 creatinineverhoging | Behandeling definitief staken |

| Immuungerelateerde bijwerkingen | Ernst | Behandelingswijziging |
|--|--|---|
| Immuungerelateerde endocrinopathieën | Symptomatische graad 2 of 3 hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, hypofysitis Graad 2 bijnierinsufficiëntie Graad 3 diabetes | Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden (indien nodig voor de behandeling van symptomen van acute ontsteking) is afgerond. De behandeling moet worden voortgezet in aanwezigheid van hormonale substitutietherapie ^a zolang er geen symptomen aanwezig zijn |
| | Graad 4 hypothyreoïdie Graad 4 hyperthyreoïdie Graad 4 hypofysitis Graad 3 of 4 bijnierinsufficiëntie Graad 4 diabetes | Behandeling definitief staken |
| Immuungerelateerde huidreacties | Graad 3 rash | Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is |
| | Verdenking op Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN) | Onderbreek dosis/doses |
| | Graad 4 rash Bevestigde SJS/TEN | Behandeling definitief staken (zie rubriek 4.4) |
| Immuungerelateerde myocarditis | Graad 2 myocarditis | Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is ^b |
| | Graad 3 of 4 myocarditis | Behandeling definitief staken |
| Andere immuungerelateerde bijwerkingen | Graad 3 (voor het eerst opgetreden) | Onderbreek dosis/doses |
| | Graad 4 of opnieuw optreden van graad 3; aanhoudende graad 2 of 3 ondanks aanpassing van de behandeling; niet mogelijk om de dosis corticosteroiden te verlagen naar 10 mg prednison of equivalent per dag | Behandeling definitief staken |

Let op: De gradering van de toxiciteit is in overeenstemming met de terminologiecriteria van het National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5).

^a Aanbevelingen voor het gebruik van hormonale substitutietherapie zijn beschreven in rubriek 4.4.

^b De veiligheid van het opnieuw starten van Opdualag bij patiënten die eerder immuungerelateerde myocarditis hadden, is niet bekend.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Opdualag bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis Opdualag nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Dosisaanpassing bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is niet nodig (zie rubriek 5.2). Gegevens afkomstig van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie.

Leverfunctiestoornis

Dosisaanpassing bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is niet nodig (zie rubriek 5.2). Gegevens afkomstig van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie.

Wijze van toediening

Opdualag is alleen voor intraveneus gebruik. Het moet als intraveneuze infusie worden toegediend gedurende 30 minuten.

Opdualag mag niet als intraveneuze push- of bolusinjectie worden toegediend. Opdualag kan onverdund worden gebruikt, of mag worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over de bereiding en hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Beoordeling van PD-L1-status

Bij het beoordelen van de tumor-PD-L1-status is het van belang een goed gevalideerde en solide methodologie te gebruiken.

Immuungerelateerde bijwerkingen

Immuungerelateerde bijwerkingen kunnen optreden met nivolumab in combinatie met relatimab waarvoor geschikte behandeling nodig is, waaronder het starten van corticosteroïden en behandelingswijzigingen (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde bijwerkingen die optreden in meer dan één lichaamsdeel kunnen gelijktijdig ontstaan.

Patiënten moeten voortdurend worden gemonitord (tot ten minste 5 maanden na de laatste dosis) omdat een bijwerking met Opdualag op ieder moment tijdens of na staken van de behandeling kan optreden.

Bij verdenking van immuungerelateerde bijwerkingen moet een passende evaluatie worden uitgevoerd om de etiologie te bevestigen of andere oorzaken uit te sluiten. Op geleide van de ernst van de bijwerking moet Opdualag worden onderbroken en moeten corticosteroïden worden toegediend. Als immunosuppressie met corticosteroïden wordt gebruikt voor de behandeling van een bijwerking, moet het langzaam afbouwen met een duur van ten minste 1 maand worden gestart na verbetering. Het snel afbouwen kan leiden tot verergering of opnieuw optreden van de bijwerking. Immunosuppressieve behandeling met inzet van andere geneesmiddelen dan corticosteroïden moet worden toegevoegd indien ondanks het gebruik van corticosteroïden verergering of geen verbetering optreedt.

Opdualag mag niet worden hervat zolang de patiënt immunosuppressieve doses corticosteroïden of een andere immunosuppressieve behandeling ontvangt. Om opportunistische infecties te voorkomen bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen, kunnen profylactische antibiotica worden gebruikt.

Opdualag moet permanent worden gestaakt in geval van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen die opnieuw optreden en bij iedere levensbedreigende immuungerelateerde bijwerking.

Immuungerelateerde pneumonitis

Ernstige pneumonitis of interstitiële longziekte, waaronder een fataal geval, is met nivolumab in combinatie met relatlimab waargenomen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van pneumonitis, zoals radiografische veranderingen (bijv. focale matglasopaciteit, vlekkerige infiltraten), dyspneu en hypoxie. Infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

In het geval van pneumonitis graad 3 of 4 moet Opdualag definitief worden gestaakt en moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 2 tot 4 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten.

In het geval van (symptomatische) pneumonitis graad 2 moet het gebruik van Opdualag worden onderbroken en moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 1 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. Na verbetering mag Opdualag worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroiden. Indien ondanks het starten met corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosis corticosteroiden worden verhoogd naar 2 tot 4 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten en moet Opdualag definitief worden gestaakt.

Immuungerelateerde colitis

Ernstige diarree of colitis is met nivolumab in combinatie met relatlimab waargenomen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op diarree en additionele symptomen van colitis, zoals buikpijn en slijm en/of bloed in de ontlasting. Infectie met/reactivatie van het cytomegalovirus (CMV) is gemeld bij patiënten met corticosteroid-refractaire immuungerelateerde colitis. Infectieuze en andere etiologieën voor diarree moeten worden uitgesloten, derhalve dienen geschikte laboratoriumonderzoeken en additionele onderzoeken te worden uitgevoerd. Indien de diagnose van corticosteroid-refractaire immuungerelateerde colitis wordt bevestigd, moet worden overwogen om een alternatief immunosuppressief middel toe te voegen aan de behandeling met corticosteroiden, of om de corticosteroiden te vervangen.

In het geval van diarree of colitis graad 4 moet Opdualag definitief worden gestaakt en moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten.

Opdualag moet worden onderbroken in het geval van diarree of colitis graad 3 en er moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. Na verbetering mag Opdualag worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroiden. Indien ondanks het starten met corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt, moet Opdualag definitief worden gestaakt.

In het geval van diarree of colitis graad 2 moet Opdualag worden onderbroken. Persisterende diarree of colitis dient behandeld te worden met corticosteroiden in een dosis van 0,5 tot 1 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. Na verbetering mag Opdualag worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroiden, indien nodig. Indien ondanks het starten met corticosteroiden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosis corticosteroiden worden verhoogd naar 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten en moet Opdualag definitief worden gestaakt.

Immuungerelateerde hepatitis

Ernstige hepatitis is waargenomen met nivolumab in combinatie met relatlimab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en symptomen van hepatitis, zoals verhoogde transaminasen en totaal bilirubine. Infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

In het geval van verhoging van ASAT of ALAT tot meer dan 5 keer ULN onafhankelijk van baseline, verhogingen van totaal bilirubine tot meer dan 3 keer ULN, of gelijktijdige verhoging van ASAT of ALAT tot meer dan 3 keer ULN en verhoging van totaal bilirubine tot meer dan 2 keer ULN, moet Opdualag definitief worden gestaakt en moet worden gestart met corticosteroiden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten.

In het geval van verhogingen van ASAT/ALAT tot meer dan 3 keer en maximaal 5 keer ULN, of verhogingen van totaal bilirubine tot meer dan 1,5 keer en maximaal 3 keer ULN, moet Opdualag worden onderbroken. Behandelen met corticosteroïden in een dosis van 0,5 tot 1 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten indien deze laboratoriumwaarden persisteren. Na verbetering mag Opdualag worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroïden, indien nodig. Indien ondanks het starten met corticosteroïden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosis corticosteroïden worden verhoogd naar 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten en moet Opdualag definitief worden gestaakt.

Immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornis

Ernstige nefritis en nierfunctiestoornis zijn waargenomen met nivolumab in combinatie met relatlimab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en symptomen van nefritis of nierfunctiestoornis. De meeste patiënten vertonen een asymptomatische stijging van serumcreatinine. Ziektegerelateerde etiologieën moeten worden uitgesloten.

In het geval van een serumcreatinine-verhoging graad 4 moet Opdualag definitief worden gestaakt en moet worden gestart met corticosteroïden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten.

In het geval van een serumcreatinine-verhoging graad 2 of 3 moet de behandeling met Opdualag worden onderbroken en moet worden gestart met corticosteroïden in een dosis van 0,5 tot 1 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. Na verbetering mag Opdualag worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroïden. Indien ondanks het starten met corticosteroïden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosis corticosteroïden worden verhoogd naar 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten, en moet Opdualag definitief worden gestaakt.

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Ernstige endocrinopathieën, waaronder hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie (waaronder secundaire bijnierinsufficiëntie), hypofysitis (waaronder hypopituitarisme) en diabetes mellitus zijn waargenomen met nivolumab in combinatie met relatlimab. Gevallen van diabetische ketoacidose zijn waargenomen met nivolumab als monotherapie en kunnen mogelijk plaatsvinden met nivolumab in combinatie met relatlimab (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op klinische klachten en symptomen van endocrinopathieën en op hyperglykemie en veranderingen in schildklierfunctie (bij aanvang van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische evaluatie). Patiënten kunnen last hebben van vermoeidheid, hoofdpijn, veranderingen in mentaal welbevinden, buikpijn, afwijkende stoelgang en hypotensie, of niet-specifieke symptomen die kunnen lijken op andere oorzaken zoals hersenmetastasen of onderliggende ziekte. Alleen indien er een andere etiologie is gevonden, moeten klachten of symptomen van endocrinopathieën beschouwd worden als zijnde immuungerelateerd.

Schildklierafwijking

Bij symptomatische hypothyreoïdie moet het gebruik van Opdualag worden onderbroken en moet zo nodig worden gestart met schildklierhormoonvervangings therapie. Bij symptomatische hyperthyreoïdie moet het gebruik van Opdualag worden onderbroken en moet zo nodig worden gestart met een antithyreoïde behandeling. Corticosteroïden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten dienen ook te worden overwogen als er een verdenking is van acute ontsteking van de schildklier. Na verbetering mag Opdualag worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroïden, indien nodig. De schildklierfunctie moet worden gemonitord om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie wordt gebruikt. Opdualag moet definitief worden gestaakt bij levensbedreigende (graad 4) hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie.

Bijnierinsufficiëntie

Opdualag moet definitief worden gestaakt in geval van ernstige (graad 3) of levensbedreigende (graad 4) bijnierinsufficiëntie. Bij symptomatische graad 2 bijnierinsufficiëntie moet Opdualag worden onderbroken en moet zo nodig worden gestart met hormonale substitutie voor fysiologische

corticosteroïden. De adrenale functie en hormoonspiegels moeten worden gecontroleerd om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie voor het corticosteroïd wordt gebruikt.

Hypofysitis

Opdualag moet definitief worden gestaakt bij levensbedreigende (graad 4) hypofysitis. Bij symptomatische graad 2 of 3 hypofysitis moet het gebruik van Opdualag worden onderbroken en moet zo nodig worden gestart met een geschikte hormonale substitutietherapie. Corticosteroïden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten moeten worden overwogen als er een verdenking is van een acute ontsteking van de hypofyse. Na verbetering mag Opdualag worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroïden, indien nodig. De hypofysefunctie en hormoonspiegels moeten worden gemonitord om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie wordt gebruikt.

Diabetes mellitus

Bij symptomatische diabetes moet het gebruik van Opdualag worden onderbroken en moet zo nodig worden gestart met hormonale substitutie voor insuline. Het controleren van de bloedsuikerspiegel moet worden voortgezet om zeker te zijn dat er geschikte hormonale substitutie voor insuline wordt gebruikt. Opdualag moet definitief worden gestaakt bij levensbedreigende diabetes.

Immuungerelateerde huidreacties

Ernstige rash is waargenomen met nivolumab in combinatie met relatlimab (zie rubriek 4.8). De behandeling met Opdualag moet worden onderbroken in geval van een graad 3 rash en worden gestaakt in geval van een graad 4 rash. Ernstige rash moet worden behandeld met hoge doses corticosteroïden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten.

Zeldzame gevallen van SJS en TEN, waarvan sommige met fatale afloop, zijn gemeld bij nivolumab als monotherapie en kunnen mogelijk optreden met nivolumab in combinatie met relatlimab. Als er verdenking bestaat van klachten of tekenen van SJS of TEN, moet de behandeling met Opdualag worden onderbroken en moet de patiënt worden verwezen naar een gespecialiseerde afdeling voor beoordeling en behandeling. Als de patiënt bevestigde SJS of TEN heeft bij gebruik van Opdualag, wordt aanbevolen om de behandeling permanent te staken (zie rubriek 4.2).

Voor het gebruik van Opdualag bij patiënten die eerder een ernstige of levensbedreigende bijwerking van de huid hadden bij eerdere behandeling met andere immuunstimulerende anti-kankermiddelen, moet een afweging worden gemaakt.

Immuungerelateerde myocarditis

Ernstige immuungerelateerde myocarditis is gemeld met nivolumab in combinatie met relatlimab. De diagnose van myocarditis vereist een hoge verdenkingsindex. Patiënten met cardiale of cardio-pulmonale symptomen moeten worden beoordeeld op potentiële myocarditis. Bij verdenking van myocarditis, dient direct te worden gestart met een hoge dosis steroïden (prednison 1 tot 2 mg/kg/dag of methylprednisolon 1 tot 2 mg/kg/dag) en dient er direct een cardiologische consultatie met diagnostische work-up te worden gestart volgens de huidige klinische richtlijnen. Wanneer de diagnose myocarditis eenmaal is gesteld, moet Opdualag worden onderbroken of definitief worden gestaakt, zoals hieronder beschreven.

In het geval van myocarditis graad 3 of 4 moet Opdualag definitief worden gestaakt en moet worden gestart met corticosteroïden in een dosis van 2 tot 4 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten.

In het geval van myocarditis graad 2 moet het gebruik van Opdualag worden onderbroken en moet worden gestart met corticosteroïden in een dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten. Na verbetering mag hervatting van Opdualag worden overwogen na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroïden. Indien ondanks het starten met corticosteroïden verergering of geen verbetering optreedt, moet de dosis worden verhoogd naar 2 tot 4 mg/kg/dag methylprednisolonequivalenten en moet Opdualag definitief worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Andere immuungerelateerde bijwerkingen

De volgende klinisch significante immuungerelateerde bijwerkingen zijn in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab: uveïtis, pancreatitis, Guillain-Barré-syndroom, myositis/rabdomyolyse, encefalitis, hemolitische anemie, Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom (VKH).

De volgende aanvullende klinisch significante immuungerelateerde bijwerkingen zijn zelden gemeld met nivolumab als monotherapie of nivolumab in combinatie met andere goedgekeurde middelen: demyelinisatie, auto-immuunneuropathie (waaronder parese van de nervus facialis en nervus abducens), myasthenia gravis, myasthenisch syndroom, aseptische meningitis, gastritis, sarcoïdose, duodenitis, hypoparathyreoïdie en niet-infectieuze cystitis.

Bij verdenking van immuungerelateerde bijwerkingen moet een passende evaluatie worden uitgevoerd om etiologie te bevestigen of andere oorzaken uit te sluiten. Op geleide van de ernst van de bijwerking moet Opdualag worden onderbroken en moeten corticosteroïden worden toegediend. Na verbetering mag Opdualag worden hervat na het langzaam afbouwen van de dosis corticosteroïden. Opdualag moet permanent worden gestaakt in geval van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen die opnieuw optreden en bij iedere levensbedreigende immuungerelateerde bijwerking.

Andere belangrijke waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen, waaronder klasse-effecten

Afstoting van een orgaantransplantaat is gerapporteerd in de post-marketing setting bij patiënten die behandeld werden met PD-1-remmers. Behandeling met nivolumab in combinatie met relatlimab kan het risico op afstoting vergroten bij ontvangers van een orgaantransplantaat. Het voordeel van de behandeling met nivolumab in combinatie met relatlimab moet bij deze patiënten worden afgewogen tegen het risico van eventuele orgaanafstoting.

Hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH) is gemeld met nivolumab als monotherapie, nivolumab in combinatie met relatlimab en nivolumab in combinatie met andere middelen, met een fataal voorval dat is gemeld met nivolumab in combinatie met relatlimab. Voorzichtigheid is geboden wanneer nivolumab wordt toegediend in combinatie met relatlimab. Als HLH wordt bevestigd, moet de toediening van nivolumab in combinatie met relatlimab worden gestaakt en moet een behandeling voor HLH worden ingesteld.

Bij patiënten die zijn behandeld met nivolumab voor of na allogene hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT), is zich snel ontwikkelende en ernstige graft-versus-host-ziekte (GVHD) gemeld, soms met fatale afloop. De behandeling met nivolumab in combinatie met relatlimab kan het risico op ernstige GVHD en overlijden verhogen bij patiënten die eerdere allogene HSCT hebben ondergaan, voornamelijk bij een medische voorgeschiedenis van GVHD. Het voordeel van de behandeling met nivolumab in combinatie met relatlimab moet bij deze patiënten worden afgewogen tegen het mogelijke risico.

Infuusreacties

Ernstige infuusreacties zijn gemeld in klinische onderzoeken met nivolumab in combinatie met relatlimab (zie rubriek 4.8). In geval van ernstige of levensbedreigende infuusreacties moet de infusie met Opdualag worden gestaakt en moet een geschikte medische behandeling worden gestart. Patiënten met lichte of matige infuusreacties kunnen Opdualag krijgen indien nauwlettend gemonitord en met preventieve behandeling volgens lokale behandelrichtlijnen voor profylaxe van infuusreacties.

Patiënten die zijn uitgesloten van klinisch registratieonderzoek naar gevorderd melanoom

Patiënten met actieve auto-immuunziekte, medische aandoeningen waarvoor systemische behandeling met een matig hoge of hoge dosis corticosteroïden of immunosuppressieve geneesmiddelen nodig is, uveaal melanoom, actieve of onbehandelde hersen- of leptomeningeale metastasen en patiënten met een voorgeschiedenis van myocarditis, verhoogd troponinegehalte > 2 keer ULN of ECOG-prestatiestatus ≥ 2 , werden uitgesloten van het klinische registratieonderzoek van nivolumab in combinatie met relatlimab. Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn, moet nivolumab in combinatie met relatlimab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties na een zorgvuldige afweging van het mogelijke risico tegen het mogelijke voordeel op een individuele basis.

Patiëntkaart

De voorschrijver moet de risico's van de behandeling met Opdualag met de patiënt bespreken. De patiënt ontvangt de patiëntkaart en wordt geïnstrueerd de kaart altijd bij zich te dragen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nivolumab en relatlimab zijn allebei humane monoklonale antilichamen en daarom zijn geen onderzoeken naar interacties uitgevoerd. Aangezien monoklonale antilichamen niet worden gemetaboliseerd door cytochroom-P450(CYP)-enzymen of andere enzymen die werkzame stoffen metaboliseren, is niet te verwachten dat remming of inductie van deze enzymen door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen effect heeft op de farmacokinetiek van relatlimab of nivolumab.

Het is niet te verwachten dat nivolumab en relatlimab effect hebben op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen, gezien het gebrek aan significante modulatie van cytokines door nivolumab en relatlimab en daardoor het uitblijven van een effect op de expressie van het cytochroom-P450-enzym.

Systemische immunosuppressie

Het gebruik van systemische corticosteroïden en andere immunosuppressiva bij aanvang, vóór het starten met nivolumab in combinatie met relatlimab, moet worden vermeden vanwege mogelijke beïnvloeding van de farmacodynamiek. Systemische corticosteroïden en andere immunosuppressiva kunnen echter wel gebruikt worden na het starten met nivolumab in combinatie met relatlimab om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Opdualag wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen, tenzij de klinische voordelen opwegen tegen het potentiële risico. Effectieve anticonceptie moet worden toegepast gedurende ten minste 5 maanden na de laatst toegediende dosis Opdualag.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nivolumab in combinatie met relatlimab bij zwangere vrouwen. Afgaande op het werkingsmechanisme en gegevens van dieronderzoek kan nivolumab in combinatie met relatlimab schadelijk zijn voor de foetus wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Uit onderzoek bij dieren die nivolumab kregen, is embryofoetale toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Van humaan IgG4 is bekend dat het de placentabarière passeert en nivolumab en relatlimab zijn een IgG4. Daardoor kunnen nivolumab en relatlimab van de moeder naar de zich ontwikkelende foetus worden overgebracht. Opdualag wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen, tenzij de klinische voordelen opwegen tegen het potentiële risico.

Borstvoeding

Het is niet bekend of nivolumab en/of relatlimab in de moedermelk worden uitgescheiden. Van humane IgG's is bekend dat ze in de eerste dagen na de geboorte worden uitgescheiden in de moedermelk, waarna de concentratie snel afneemt tot laag; een risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen kan daarom niet worden uitgesloten in deze korte periode. Daarna kan Opdualag worden gebruikt tijdens de borstvoeding als dit klinisch noodzakelijk is.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van nivolumab en/of relatlimab op de vruchtbaarheid. Het effect van nivolumab en/of relatlimab op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid is dan ook onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Opdualag heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vanwege de mogelijke bijwerkingen, zoals vermoeidheid en duizeligheid (zie rubriek 4.8), moet patiënten worden aangeraden voorzichtig te zijn bij het rijden en bij het bedienen van machines totdat zij er zeker van zijn dat Opdualag geen negatief effect heeft op dit vermogen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Nivolumab in combinatie met relatlimab gaat gepaard met immuungerelateerde bijwerkingen (zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder). De behandelrichtlijnen voor deze bijwerkingen zijn beschreven in rubriek 4.4.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid (41%), skeletspierstelselpijn (32%), rash (29%), artralgie (26%), diarree (26%), pruritus (26%), hoofdpijn (20%), nausea (19%), hoesten (16%), verminderde eetlust (16%), hypothyreoïdie (16%), buikpijn (14%), vitiligo (13%), pyrexie (12%), constipatie (11%), urineweginfectie (11%), dyspneu (10%) en braken (10%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn bijnierinsufficiëntie (1,4%), anemie (1,4%), rugpijn (1,1%), colitis (1,1%), diarree (1,1%), myocarditis (1,1%), pneumonie (1,1%) en urineweginfectie (1,1%). Percentages van bijwerkingen van graad 3-5 bij patiënten met gevorderd (niet-operabel of gemetastaseerd) melanoom waren 43% voor patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab en 35% voor patiënten die werden behandeld met nivolumab.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De veiligheid van nivolumab in combinatie met relatlimab is beoordeeld bij 355 patiënten met gevorderd (niet-operabel of gemetastaseerd) melanoom (onderzoek CA224047). Bijwerkingen die gemeld werden in de dataset van patiënten die zijn behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, met een mediane follow-up van 19,94 maanden, zijn weergegeven in tabel 2. De frequenties die hierboven en in tabel 2 worden genoemd, zijn gebaseerd op frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken. Deze bijwerkingen worden vermeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen in klinische onderzoeken

| Infecties en parasitaire aandoeningen | |
|---|--|
| Zeer vaak | urineweginfectie |
| Vaak | bovenste-luchtweginfectie |
| Soms | folliculitis |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | |
| Zeer vaak | anemie ^a , lymfopenie ^a , neutropenie ^a , leukopenie ^a |
| Vaak | trombocytopenie ^a , eosinofilie |
| Soms | hemolytische anemie |
| Endocriene aandoeningen | |
| Zeer vaak | hypothyreoïdie |
| Vaak | bijnierinsufficiëntie, hypofysitis, hyperthyreoïdie, thyreoïditis |
| Soms | hypopituïtarisme, hypogonadisme |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | |
| Zeer vaak | verminderde eetlust |
| Vaak | diabetes mellitus, hypoglykemie ^a , gewichtsverlies, hyperurikemie, hypoalbuminemie, dehydratie |
| Psychische stoornissen | |
| Vaak | verwarde toestand |

| | |
|--|--|
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Zeer vaak | hoofdpijn |
| Vaak | perifere neuropathie, duizeligheid, dysgeusie |
| Soms | encefalitis, Guillain-Barré-syndroom, optische neuritis |
| Oogaandoeningen | |
| Vaak | uveïtis, gezichtsvermogen afgenomen, droog oog, verhoogde lacrimatie |
| Soms | ziekte van Vogt-Koyanagi-Harada, oculaire hyperemie |
| Hartaandoeningen | |
| Vaak | myocarditis |
| Soms | pericardeffusie |
| Bloedvataandoeningen | |
| Vaak | flebitis |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | |
| Zeer vaak | dyspneu, hoesten |
| Vaak | pneumonitis ^b , neusverstopping |
| Soms | astma |
| Maagdarmstelselaandoeningen | |
| Zeer vaak | diarree, braken, nausea, buikpijn, constipatie |
| Vaak | colitis, pancreatitis, gastritis, dysfagie, stomatitis, droge mond |
| Soms | oesofagitis |
| Lever- en galaandoeningen | |
| Vaak | hepatitis |
| Soms | cholangitis |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | |
| Zeer vaak | rash, vitiligo, pruritus |
| Vaak | alopecia, lichenoïde keratose, fotosensitiviteitsreactie, droge huid |
| Soms | pemfigoïd, psoriasis, urticaria |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | |
| Zeer vaak | skeletspierstelselpijn, artralgie |
| Vaak | arthritis, spierspasmen, spierzwakte |
| Soms | myositis, syndroom van Sjögren, polymyalgia rheumatica, reumatoïde arthritis, systemische lupus erythematoses |
| Nier- en urinewegaandoeningen | |
| Vaak | nierfalen, proteïnurie |
| Soms | nefritis |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | |
| Soms | azoöspermie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | |
| Zeer vaak | vermoeidheid, pyrexie |
| Vaak | oedeem, griepachtige ziekte, rillingen |
| Onderzoeken | |
| Zeer vaak | verhoogd ASAT ^a , verhoogd ALAT ^a , hyponatriëmie ^a , verhoogd creatinine ^a , verhoogde alkalische fosfatase ^a , hyperkaliëmie ^a , hypocalciëmie ^a , hypomagnesiëmie ^a , hypercalciëmie ^a , hypokaliëmie ^a |
| Vaak | verhoogd bilirubine ^a , hypernatriëmie ^a , hypermagnesiëmie ^a , verhoogd troponine, verhoogd gammaglutamyltransferase, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed, verhoogd lipase, verhoogd amylase |
| Soms | verhoogde C-reactieve proteïne, verhoogde rodebloedcelsedimentatiesnelheid |
| Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | |
| Vaak | infusiegerelateerde reactie |

^a De frequenties van laboratoriumtermen geven het percentage patiënten weer dat een verslechtering liet zien ten opzichte van de baseline van de laboratoriummetingen.

^b Er zijn fatale gevallen gemeld in het klinische onderzoek.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immuungerelateerde pneumonitis

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, is pneumonitis, waaronder interstitiële longziekte en longinfiltratie opgetreden bij 5,1% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 0,8%. Fatale voorvallen traden op bij 0,28% van de patiënten. Mediane

tijd tot aanvang was 28 weken (spreiding: 3,6-94,4). Herstel trad op bij 83,3% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 12,0 weken (spreiding: 2,1-29,7⁺). Immuungerelateerde pneumonitis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 1,7% van de patiënten, en bij 55,6% van de patiënten met immuungerelateerde pneumonitis was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig.

Immuungerelateerde colitis

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, trad bij 15,8% van de patiënten diarree, colitis of frequente ontlasting op. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 2,0%. Mediane tijd tot aanvang was 14 weken (spreiding: 0,1-95,6). Herstel trad op bij 92,7% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 3,9 weken (spreiding: 0,1-136,9⁺). Immuungerelateerde colitis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 2,0% van de patiënten, en bij 33,9% van de patiënten met immuungerelateerde colitis was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig.

Immuungerelateerde hepatitis

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden afwijkingen in leverfunctietests op bij 13,2% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 3,9%. Mediane tijd tot aanvang was 11 weken (spreiding: 2,0-144,9). Herstel trad op bij 78,7% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 6,1 weken (spreiding: 1,0-88,1⁺). Immuungerelateerde hepatitis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 2,0% van de patiënten, en bij 38,3% van de patiënten met immuungerelateerde hepatitis was een hoge dosis corticosteroiden nodig.

Immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornis

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden nefritis of nierfunctiestoornis op bij 4,5% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 1,4%. Mediane tijd tot aanvang was 21 weken (spreiding: 1,9-127,9). Herstel trad op bij 81,3% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 8,1 weken (spreiding: 0,9-91,6⁺). Immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 1,1% van de patiënten, en bij 25,0% van de patiënten met immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornis was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig.

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden endocrinopathieën op bij 26% van de patiënten. Schildklieraandoeningen, waaronder hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie, traden op bij 20,8% van de patiënten. Er waren geen voorvallen van schildklieraandoeningen graad 3/4. Bijnierinsufficiëntie (waaronder bijnierschorsinsufficiëntie) trad op bij 4,8% van de patiënten. Voorvallen van bijnierinsufficiëntie graad 3/4 traden op bij 1,4%. Er waren geen voorvallen van hypopituïtarisme graad 3/4. Hypofysitis trad op bij 1,1% van de patiënten. Percentage voorvallen van hypofysitis graad 3/4 was 0,3%. Diabetes mellitus (waaronder diabetes mellitus type 1) trad op bij 0,3% van de patiënten. Percentage voorvallen van diabetes mellitus graad 3/4 was 0,3%. Mediane tijd tot aanvang van deze endocrinopathieën was 13 weken (spreiding: 1,0-73,0). Herstel trad op bij 27,7% van de patiënten. Tijd tot herstel varieerde van 0,4 tot 176,0⁺ weken. Immuungerelateerde endocrinopathieën hebben geleid tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 1,1% van de patiënten, en bij 7,4% van de patiënten met immuungerelateerde endocrinopathieën was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig.

Immuungerelateerde huidreacties

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden rash, waaronder pruritus en vitiligo op bij 45,1% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 1,4%. Mediane tijd tot aanvang was 8 weken (spreiding: 0,1-116,4). Herstel trad op bij 47,5% van de patiënten. Tijd tot herstel varieerde van 0,1-166,9⁺ weken. Immuungerelateerde huidreacties hebben geleid tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 0,3% van de patiënten, en

bij 3,8% van de patiënten met immuungerelateerde huidreacties was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig.

Immuungerelateerde myocarditis

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, trad myocarditis op bij 1,4% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 0,6%. Mediane tijd tot aanvang was 4,14 weken (spreiding: 2,1-6,3). Herstel trad op bij 100% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 3 weken (1,9-14,0). Myocarditis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 1,4% van de patiënten, en bij 100% van de patiënten met immuungerelateerde myocarditis was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig.

Infuusgerelateerde reacties

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden overgevoeligheids-/infuusreacties op bij 6,8% van de patiënten. Alle voorvallen waren graad 1/2.

Afwijkende laboratoriumwaarden

Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, was het deel van de patiënten dat een verschuiving ten opzichte van baseline naar een graad 3 of 4 laboratoriumafwijking had, als volgt: 3,6% voor anemie, 5,2% voor lymfopenie, 0,3% voor neutropenie, 0,6% voor verhoogde alkalische fosfatase, 2,9% voor verhoogde ASAT, 3,5% voor verhoogde ALAT, 0,3% voor verhoogd totaal bilirubine, 0,9% voor verhoogde creatinine, 1,5% voor hyponatriëmie, 1,8% voor hyperkaliëmie, 0,3% voor hypokaliëmie, 0,9% voor hypercalciëmie, 0,6% voor hypocalciëmie, 0,9% voor hypermagnesiëmie en 0,6% voor hypomagnesiëmie.

Immunogeniciteit

Voor de patiënten die in onderzoek CA224047 beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van antilichamen tegen relatlimab, was de incidentie van tijdens de behandeling optredende antilichamen tegen relatlimab en neutraliserende antilichamen tegen relatlimab in de groep met Opdualag respectievelijk 5,6% (17/301) en 0,3% (1/301). De incidentie van tijdens de behandeling optredende antilichamen tegen nivolumab en neutraliserende antilichamen tegen nivolumab in de groep met Opdualag was respectievelijk 4,0% (12/299) en 0,3% (1/299), vergelijkbaar met wat werd gezien in de groep met nivolumab, respectievelijk 6,7% (19/283) en 0,4% (1/283). Er was geen bewijs voor een veranderde PK of werkzaamheid of een veranderd veiligheidsprofiel bij de ontwikkeling van antilichamen tegen nivolumab of relatlimab.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er werd in het algemeen geen verschil in de veiligheid gemeld tussen oudere (≥ 65 jaar) en jongere patiënten (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het geval van een overdosering moet de patiënt zorgvuldig worden gemonitord op klachten of symptomen van bijwerkingen en moet onmiddellijk een geschikte symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XY03.

Werkingsmechanisme

Opdualag is een vastedosiscombinatie (FDC) van nivolumab, een geprogrammeerde celdood-eiwit-1-remmer (anti-PD-1) en relatlimab, een lymfocyt-activatorgen-3-remmer (anti-LAG-3).

Binding van de PD-1-liganden, PD-L1 en PD-L2 aan de PD-1-receptor op T-cellen, remt de T-celproliferatie en cytokineproductie. Bij sommige tumoren vindt upregulatie van PD-1-liganden plaats. Signalering via deze route kan bijdragen aan remming van actieve T-cel immuunsurveillance van tumoren. Nivolumab is een humaan IgG4 monoklonaal antilichaam dat bindt aan de PD-1-receptor, de interactie blokkeert met zijn liganden, PD-L1 en PD-L2, en de door de PD-1 route gemedieerde remming van de immuunrespons, inclusief de antitumorimmuunrespons, vermindert. In syngene muistumormodellen leidde het blokkeren van PD-1-activiteit tot verminderde tumorgroei.

Relatlimab is een humaan IgG4 monoklonaal antilichaam dat zich bindt aan de LAG-3-receptor, de interactie met de liganden ervan, waaronder MHC II, blokkeert en de remming van de immuunrespons via de LAG-3-route vermindert. Antagonisme van deze route bevordert T-celproliferatie en cytokinesecretie.

De combinatie van nivolumab (anti-PD-1) en relatlimab (anti-LAG-3) leidt tot verhoogde T-celactivatie vergeleken met de activiteit van elk antilichaam afzonderlijk. In syngene muistumormodellen versterkt de LAG-3-blokkade de anti-tumoractiviteit van PD-1-blokkering, waardoor tumorgroei wordt geremd en tumorregressie wordt bevorderd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gerandomiseerd fase 2/3-onderzoek van nivolumab in combinatie met relatlimab vergeleken met nivolumab bij patiënten met eerder onbehandeld gemetastaseerd of niet-operabel melanoom (CA224047)

De veiligheid en effectiviteit van nivolumab in combinatie met relatlimab voor de behandeling van patiënten met eerder onbehandeld gemetastaseerd of niet-operabel melanoom werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind fase 2/3-onderzoek (CA224047). Het onderzoek omvatte patiënten met een ECOG performance status score 0 of 1 en histologisch bevestigd melanoom stadium III (niet-operabel) of stadium IV volgens de American Joint Committee on Cancer (AJCC) versie 8. Patiënten mochten eerdere adjuvante of neoadjuvante behandeling voor melanoom hebben gekregen (anti-PD-1-, anti-CTLA-4- of BRAF-MEK-behandeling was toegestaan mits de laatste behandeldosis ten minste 6 maanden voorafgaand aan de datum van recidief was gegeven; interferonbehandeling was toegestaan mits de laatste dosis ten minste 6 weken voorafgaand aan randomisatie was gegeven). Patiënten met een actieve auto-immuunziekte, een voorgeschiedenis van myocarditis, verhoogd troponinegehalte > 2 maal ULN of ECOG performance status ≥ 2 , medische aandoeningen waarvoor systemische behandeling met een matig hoge of hoge dosis corticosteroïden of immunosuppressieve geneesmiddelen nodig is, uveaal melanoom en actieve of onbehandelde hersen- of leptomeningeale metastasen werden uitgesloten van het onderzoek (zie rubriek 4.4).

In totaal werden 714 patiënten gerandomiseerd naar nivolumab in combinatie met relatlimab (n = 355) of nivolumab (n = 359). Patiënten in de combinatiegroep kregen iedere 4 weken 480 mg nivolumab/160 mg relatlimab toegediend gedurende 60 minuten. Patiënten in de groep met nivolumab kregen iedere 4 weken 480 mg nivolumab. Randomisatie werd gestratificeerd op PD-L1 van de tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) met behulp van de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-assay, en LAG-3-expressie ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) zoals bepaald met een analytisch gevalideerd LAG-3 IHC-assay, BRAF V600-mutatiestatus en M-stadium volgens het AJCC-systeem voor stadiëring versie 8 (M0/alle M1[0] vs. alle M1[1]). Patiënten werden behandeld tot progressie van de ziekte of onacceptabele toxiciteit. De beoordelingen

van de tumoren, volgens RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), versie 1.1, vond 12 weken na randomisatie plaats en vervolgens om de 8 weken tot maximaal 52 weken daarna om de 12 weken. tot progressie van ziekte of staken van de behandeling (datgene wat als laatste optrad). De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was progressievrije overleving zoals beoordeeld door de Blinded Independent Central Review (BICR). De secundaire uitkomstmetingen voor de werkzaamheid waren totale overleving (OS), en totaal responspercentage (ORR) beoordeeld volgens BICR. De hiërarchische statistische toetsingsvolgorde was PFS, gevolgd door OS en vervolgens ORR. De primaire en secundaire uitkomstmaten zijn geëvalueerd in de intention to treat (ITT)-populatie. Er is geen formele toetsing van ORR uitgevoerd, omdat de formele vergelijking van OS niet statistisch significant was.

Kenmerken bij baseline in de ITT-populatie waren gelijk verdeeld tussen de twee groepen. De mediane leeftijd was 63 jaar (spreiding: 20-94), met 47% \geq 65 jaar en 19% \geq 75 jaar. De meerderheid van de patiënten was wit (97%) en man (58%). ECOG performance status bij baseline was 0 (67%) of 1 (33%). De meerderheid van de patiënten had ziekte AJCC-stadium IV (92%); 38,9% had ziekte M1c, 2,4% had ziekte M1d, 8,7% had eerdere systemische behandelingen, 36% had een LDH-spiegel bij baseline hoger dan de ULN bij start van deelname aan het onderzoek. Negenendertig procent van de patiënten had BRAF-gemuteerd melanoom, 75% had LAG-3 \geq 1% en 41% van de patiënten had PD-L1 \geq 1% tumorcel membraanexpressie. Onder de patiënten met meetbare tumor-PD-L1-expressie was de verdeling van de patiënten evenwichtig verdeeld over de twee behandelgroepen. De demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline bij patiënten met PD-L1-expressie $<$ 1% waren over het algemeen gelijk verdeeld tussen de behandelgroepen.

Bij de primaire analyse in de ITT-populatie met mediane follow-up van 13,21 maanden (spreiding: 0-33,1 maanden), werd een statistisch significante verbetering in PFS waargenomen met een mediane PFS van 10,12 maanden in de groep met nivolumab in combinatie met relatlimab vergeleken met 4,63 maanden in de groep met nivolumab (HR = 0,75, 95%-BI: 0,62; 0,92; p = 0,0055). Ten tijde van de vooraf gespecificeerde OS-eindanalyse in de ITT-populatie, met een mediane follow-up van 19,3 maanden, was de OS niet statistisch significant (HR = 0,80, 95%-BI: 0,64, 1,01).

Vooraf gespecificeerde subgroepanalyse bij PD L1 expressie < 1%

De belangrijkste werkzaamheidsresultaten van de subgroep patiënten met PD-L1-expressie $<$ 1% in de tumor uit een verkennende analyse met een mediane follow-up van 17,78 maanden (spreiding: 0,26-40,64 maanden) zijn samengevat in tabel 3.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie $<$ 1% (CA224047)

| | Nivolumab + relatlimab (n = 209) | nivolumab (n = 212) |
|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Progressievrije overleving | | |
| Hazardratio (95%-BI) ^a | | 0,68 (0,53; 0,86) |
| Mediaan in maanden (95%-BI) | 6,7 (4,7; 12,0) | 3,0 (2,8; 4,5) |
| Percentage (95%-BI) na 12 maanden | 42,3 (35,1; 49,4) | 26,9 (20,9; 33,3) |
| Totale overleving^b | | |
| Hazardratio (95%-BI) ^a | | 0,78 (0,59; 1,04) |
| Mediaan in maanden (95%-BI) | NR (27,4; NR) | 27,0 (17,1; NR) |
| Percentage (95%-BI) na 12 maanden | 73,9 (67,4; 79,4) | 67,4 (60,6; 73,3) |
| Percentage (95%-BI) na 24 maanden | 59,6 (52,2; 66,2) | 53,1 (45,8; 59,9) |

| | Nivolumab + relatlimab (n = 209) | nivolumab (n = 212) |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Totaal responspercentage (%) | 36,4 | 24,1 |
| (95%-BI) | (29,8; 43,3) | (18,5; 30,4) |
| Volledig responspercentage (%) | 25 (12,0) | 20 (9,4) |
| Gedeeltelijk responspercentage (%) | 51 (24,4) | 31 (14,6) |
| Stabiele-ziektepercentage (%) | 41 (19,6) | 31 (14,6) |

^a Hazardratio gebaseerd op niet-gestratificeerd Cox proportioneel risicomodel.

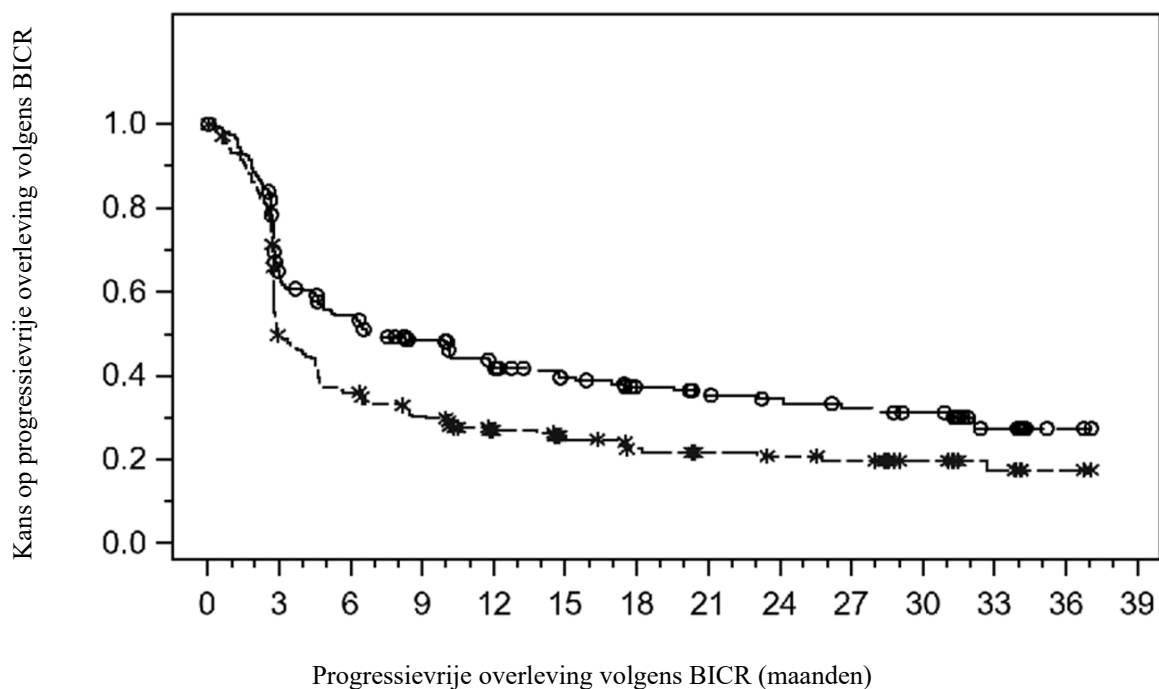
^b OS-resultaten zijn nog niet volledig uitgewerkt.

Mediane follow-up: 17,78 maanden.

NR = niet bereikt

De Kaplan-Meier-curven voor PFS en OS bij patiënten met tumor-PD-L1-expressie < 1% zijn weergegeven in figuur 1 en 2.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curves van progressievrije overleving bij patiënten met tumor PD-L1-expressie < 1% (CA224047)



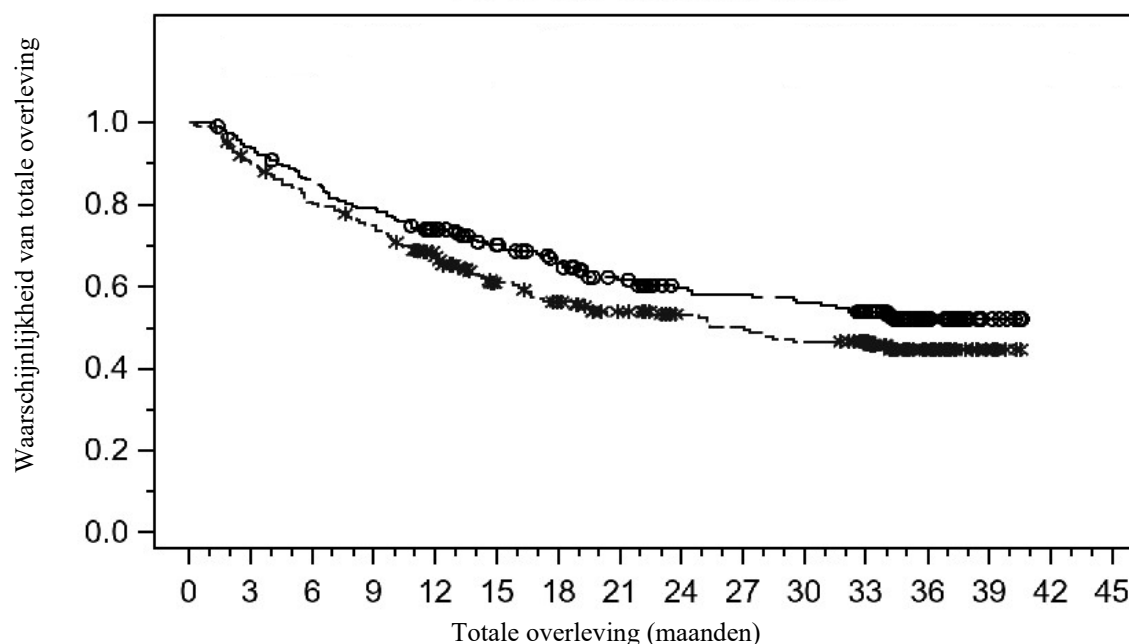
Aantal risicopatiënten

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

—○— Nivolumab/relatlimab (voorvallen: 124/209), mediaan (95%-BI): 6,67 maanden (4,67; 11,99)

---*--- Nivolumab (voorvallen: 155/212), mediaan (95%-BI): 2,96 maanden (2,79; 4,50)

Figuur 2: Kaplan-Meier-curven van patiënten met totale overleving met tumor-PD-L1-expressie < 1% (CA224047)



Aantal risicopatiënten

Nivolumab/relatlimab

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

Nivolumab

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

—○— Nivolumab/relatlimab (voorvallen: 89/209), mediaan (95%-BI): NR (27,43; NR)

---*--- Nivolumab (voorvallen: 104/212), mediaan (95%-BI): 27,04 maanden (17,12; NR)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (PK) van relatlimab na toediening van nivolumab in combinatie met relatlimab werd gekarakteriseerd bij patiënten met verschillende vormen van kanker die relatlimab kregen in doses van 20 tot 800 mg iedere 2 weken en 160 tot 1140 mg iedere 4 weken als monotherapie of in combinatie met nivolumab in doses van 80 of 240 mg iedere 2 weken of 480 mg iedere 4 weken.

Steady-stateconcentraties van relatlimab werden bij een 4-wekelijks behandelingschema bereikt na 16 weken en de systemische accumulatie was 1,9 maal. De gemiddelde concentratie (C_{gem}) relatlimab na de eerste dosis nam dosisproportioneel toe bij doses van ≥ 160 mg iedere 4 weken.

Tabel 4: Geometrisch gemiddelde (CV%) van nivolumab en relatlimab steady-state blootstellingen na de vaste dosiscombinatie 480 mg nivolumab en 160 mg relatlimab iedere 4 weken

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

Op basis van PK-populatieanalyses werd voorspeld dat de infusieduur van de vastedosiscombinatie nivolumab en relatlimab van 30 minuten en 60 minuten een vergelijkbare (< 1% verschil) blootstelling gaf aan nivolumab en relatlimab.

In CA224047 was de geometrisch gemiddelde C_{min} bij steady-state in de groep met nivolumab in combinatie met relatlimab vergelijkbaar met de groep met nivolumab met een geometrisch gemiddelde-ratio van 0,931 (95%-BI: 0,855-1,013).

Distributie

De geometrisch gemiddelde waarde (CV%) voor het distributievolume bij steady-state is 6,65 l (19,2%) voor nivolumab en 6,65 l (19,8%) voor relatlimab.

Biotransformatie

Nivolumab en relatlimab zijn therapeutische mAb IgG4 die naar verwachting worden gekataboliseerd tot kleine peptiden, aminozuren en kleine koolhydraten door lysosomale of receptorgemedieerde endocytose.

Eliminatie

De klaring van nivolumab is 21,1% lager [geometrisch gemiddelde (CV%), 7,75 ml/u (40,1%)] bij steady-state dan na de eerste dosis [9,59 ml/u (40,3%)] en de terminale halfwaardetijd (t_{1/2}) is 26,5 dagen (36,4%).

De klaring van relatlimab is 9,7% lager [geometrisch gemiddelde (CV%), 5,48 ml/u (41,3%)] bij steady-state dan na de eerste dosis [6,06 ml/u (38,9%)]. Na toediening van 160 mg relatlimab en 480 mg nivolumab iedere 4 weken, is de geometrisch gemiddelde (CV%) effectieve halfwaardetijd (t_{1/2}) van relatlimab 26,2 dagen (37%).

Speciale patiëntengroepen

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat de volgende factoren geen klinisch belangrijk effect hadden op de klaring van nivolumab en relatlimab: leeftijd (spreiding: 17 tot 92 jaar), geslacht [man (1056) en vrouw (657)] of ras [wit (1655), Afro-Amerikaans (167) en Aziatisch (41)]. Het lichaamsgewicht (spreiding: 37 tot 170 kg) was een significante covariant voor de PK van nivolumab en relatlimab, maar op basis van de blootstellings-respons-analyse is er geen klinisch relevante invloed.

Pediatrie patiënten

Beperkte gegevens duiden erop dat de klaring en het distributievolume van nivolumab bij jongeren tot 18 jaar met solide tumoren respectievelijk 36% en 16% lager waren dan die van volwassen referentiepatiënten. Het is niet bekend of dit ook geldt voor patiënten met melanoom en of de klaring en het distributievolume van relatlimab ook lager zijn bij jongeren tot 18 jaar dan bij volwassenen. Op basis van farmacokinetische populatiesimulaties wordt bij dezelfde aanbevolen dosis echter verwacht dat de blootstelling aan nivolumab en relatlimab bij adolescenten die ten minste 30 kg wegen resulteert in een vergelijkbare veiligheid en werkzaamheid als blootstelling bij volwassenen.

Nierfunctiestoornis

Het effect van nierfunctiestoornis op de klaring van nivolumab en relatlimab werd beoordeeld door een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornis vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden tussen patiënten met een nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie voor wat betreft de klaring van nivolumab of relatlimab.

Leverfunctiestoornis

Het effect van leverfunctiestoornis op de klaring van nivolumab en relatlimab werd beoordeeld door een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine [TB] lager dan of gelijk aan de bovengrens van normaal [ULN] en ASAT hoger dan ULN of TB hoger dan 1 tot 1,5 keer ULN en elke ASAT-waarde) of matige leverfunctiestoornis (TB hoger dan 1,5 tot 3 keer ULN en elke ASAT-waarde) in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden tussen patiënten met een leverfunctiestoornis en patiënten met een normale leverfunctie voor wat betreft de klaring van nivolumab of relatlimab.

Immunogeniciteit

Het waargenomen lage voorvalpercentage van tijdens de behandeling optredende antilichamen tegen nivolumab en tijdens de behandeling optredende antilichamen tegen relatlimab had geen invloed op de PK van nivolumab en relatlimab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nivolumab in combinatie met relatlimab

Er zijn geen dieronderzoeken uitgevoerd met nivolumab in combinatie met relatlimab voor het beoordelen van carcinogeen potentieel, genotoxiciteit of reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij een 1 maand durend onderzoek bij apen die nivolumab en relatlimab kregen, werd ontsteking binnen het centrale zenuwstelsel (plexus choroideus, vasculatuur, meningen en ruggenmerg) en het voortplantingssysteem (epididymis, vesiculae seminales en testes) waargenomen. Hoewel er geen veiligheidsmarges zijn vastgesteld voor deze effecten van de combinatie, traden ze op bij doses met significant hogere blootstellingsniveaus (13 maal zo hoog voor nivolumab en 97 maal zo hoog voor relatlimab) dan de blootstellingsniveaus bij patiënten.

Relatlimab

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit dieronderzoek over het effect van relatlimab op zwangerschap en reproductie. In een onderzoek naar embryofetale toxiciteit bij muizen die muriene anti-LAG-3-antistoffen kregen, werden geen maternale of ontwikkelingseffecten waargenomen. De effecten van relatlimab op prenatale en postnatale ontwikkeling zijn niet beoordeeld; op basis van het werkingsmechanisme, blokkade van LAG-3, zou relatlimab echter vergelijkbare negatieve effecten op de zwangerschap kunnen hebben als nivolumab. Er zijn met relatlimab geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd.

Nivolumab

Van blokkade van de PD-1/PD-L1-route is bij zwangerschap in muismodellen aangetoond dat het de tolerantie voor de foetus verstoort en verlies van de foetus doet toenemen. De effecten van nivolumab op de prenatale en postnatale ontwikkeling werden geëvalueerd bij apen die tweemaal per week nivolumab kregen vanaf het begin van de organogenese in het eerste trimester tot en met de geboorte, bij blootstellingsniveaus die 8 of 35 maal zo hoog zijn dan die waargenomen met de klinische dosis van 3 mg/kg nivolumab (gebaseerd op de AUC). Er was een dosisafhankelijke stijging in het foetusverlies en een verhoogde neonatale mortaliteit, die begon in het derde trimester.

De overige nakomelingen van met nivolumab behandelde vrouwtjesapen overleefden tot de geplande terminatie, zonder behandelinggerelateerde verschijnselen, veranderingen in de normale ontwikkeling, effecten op orgaangewicht of aanzienlijke en microscopische pathologieveranderingen. De resultaten voor groei-indices, alsmede teratogene, neurogedrags-, immunologische en klinisch pathologische parameters gedurende de gehele postnatale periode van 6 maanden waren vergelijkbaar met de controlegroep. Op basis van het werkingsmechanisme kan echter de foetale blootstelling aan nivolumab, en ook blootstelling aan relatlimab, het risico verhogen op de ontwikkeling van immuungerelateerde stoornissen of wijzigingen in de normale immuunrespons. Immuungerelateerde stoornissen zijn gemeld bij PD-1- en PD-1/LAG-3-knockout-muizen. Er zijn met nivolumab geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine

Histidinehydrochloridemonohydraat

Sucrose

Pentetinezuur (diethyleentriaminepenta-azijnzuur)

Polysorbaat 80 (E433)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Opdualag mag niet gelijktijdig via dezelfde intraveneuze lijn met andere geneesmiddelen worden geïnfundeerd.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

3 jaar

Na bereiding van de infusie

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik vanaf het moment van bereiding zijn als volgt aangetoond (tijden zijn inclusief de periode van toediening):

| Bereiding van de infusie | Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik | |
|---|---|---|
| | Bewaren bij 2°C tot 8°C beschermd tegen licht | Bewaren bij kamertemperatuur (≤ 25°C) en omgevingslicht |
| Onverdund of verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie | 30 dagen | 24 uur (van in totaal 30 dagen bewaren) |
| Verdund met 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor injectie | 7 dagen | 24 uur (van in totaal 7 dagen bewaren) |

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet de bereide infusieoplossing, ongeacht het verdunningsmiddel, onmiddellijk worden gebruikt. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaliter niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden (zie rubriek 6.6).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De ongeopende flacons kunnen worden bewaard bij een gecontroleerde kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode tot 72 uur.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na bereiding van de infusie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met een injectieflacon van 25 ml (glastype I) met stopper (omhuld butylrubber) en een gele flip-off aluminium verzegeling. Elke flacon is gevuld met 21,3 ml oplossing, waarin een overvulling van 1,3 ml is inbegrepen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Opdualag wordt geleverd als flacon voor een enkele dosis en bevat geen conserveermiddelen.

Bereiding moet worden uitgevoerd door hiervoor opgeleid personeel conform goede praktijken, met name met betrekking tot aseptisch werken.

Opdualag kan op de volgende manieren worden gebruikt voor intraveneuze toediening:

- zonder verdunning na overbrenging met gebruikmaking van een daarvoor geschikte steriele spuit in een infuuszak of
- na verdunning volgens deze instructies:
 - de uiteindelijk infuusconcentratie moet liggen tussen 3 mg/ml nivolumab plus 1 mg/ml relatlimab en 12 mg/ml nivolumab plus 4 mg/ml relatlimab;
 - het totale volume van de infusie mag niet meer zijn dan 160 ml. Voor patiënten die minder dan 40 kg wegen, mag het totale volume van de infusie niet meer zijn dan 4 ml per kilogram lichaamsgewicht.

Opdualag-concentraat kan worden verdund met:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of
- 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

Bereiding van de infusie

- Controleer het Opdualagconcentraat op deeltjes of verkleuring. De flacon niet schudden. Opdualag is een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof. Gooi de flacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of als deze vreemde deeltjes bevat.
- Trek de vereiste hoeveelheid Opdualagconcentraat op met gebruikmaking van een daarvoor geschikte steriele spuit en breng het concentraat over in een steriele infuuszak (ethylvinylacetaat [EVA], polyvinylchloride [PVC] of polyolefine).
- Indien van toepassing de Opdualagoplossing verdunnen met het vereiste volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie. Om de bereiding te vergemakkelijken kan het concentraat ook direct worden overgebracht in een voorgevulde zak die het vereiste volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie bevat.
- De infusie voorzichtig mengen door deze handmatig rond te draaien. Niet schudden.

Toediening:

Opdualag-infusie mag niet als intraveneuze push- of bolusinjectie worden toegediend.

Opdualag-infusie intraveneus toedienen gedurende een periode van 30 minuten.

Gebruik van een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen inline- of add-onfilter met lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 µm tot 1,2 µm) wordt aanbevolen.

Opdualag-infusie is verenigbaar met EVA, PVC en polyolefine infuuszakken, PVC-infusiesets en inlinefilters met membranen van polyethersulfon (PES), nylon en polyvinylideenfluoride (PVDF) met poriegrootten van 0,2 µm tot 1,2 µm.

Niet tegelijkertijd met andere middelen via dezelfde intraveneuze lijn toedienen.

Na toediening van de dosis Opdualag de lijn spoelen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

Verwijderen

Ongebruikt materiaal van de infusieoplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1679/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stoffen

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in iedere lidstaat waar Opdualag op de markt is, alle medisch beroepsbeoefenaren en patiënten/zorgverleners van wie verwacht wordt dat zij Opdualag voorschrijven en/of gebruiken, toegang hebben tot de patiëntkaart/de patiëntkaart ontvangen.

De patiëntkaart moet de volgende hoofdpunten bevatten:

- Dat behandeling met Opdualag het risico kan vergroten op:
 - Immuungerelateerde pneumonitis
 - Immuungerelateerde colitis
 - Immuungerelateerde hepatitis
 - Immuungerelateerde endocrinopathieën
 - Immuungerelateerde nefritis en nierfunctiestoornis
 - Immuungerelateerde bijwerkingen van de huid
 - Immuungerelateerde myocarditis
 - Andere immuungerelateerde bijwerkingen
- Klachten of symptomen van het veiligheidsrisico en wanneer er contact met een arts moet worden opgenomen
- Contactgegevens van de voorschrijver van Opdualag

De vergunninghouder zal de vorm en de inhoud van bovenstaand voorlichtingsmateriaal overeenkomen met de bevoegde nationale autoriteit voorafgaand aan de marktintroductie van Opdualag in elke lidstaat.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opdualag 240 mg/80 mg concentraat voor oplossing voor infusie
nivolumab/relatlimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat bevat 12 mg nivolumab en 4 mg relatlimab.
Eén injectieflacon van 20 ml bevat 240 mg nivolumab en 80 mg relatlimab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, histidine-hydrochloridemonohydraat, sucrose, pentetinezuur, polysorbaat 80,
water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie.
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1679/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET OP DE INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Opdualag 240 mg/80 mg steriel concentraat
nivolumab/relatlimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat bevat 12 mg nivolumab en 4 mg relatlimab.
Eén injectieflacon van 20 ml bevat 240 mg nivolumab en 80 mg relatlimab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, sucrose, pentetinezuur, polysorbaat 80, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Steriel concentraat
20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
i.v. gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1679/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Opdualag 240 mg/80 mg concentraat voor oplossing voor infusie nivolumab/relatlimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Het is belangrijk dat u de patiëntkaart altijd bij u draagt.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Opdualag en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Opdualag en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Opdualag is een geneesmiddel tegen kanker dat wordt gebruikt voor het behandelen van gevorderd melanoom (een vorm van huidkanker die zich in het lichaam kan uitzaaien). Het kan worden gebruikt bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder.

Opdualag bevat twee werkzame bestanddelen: nivolumab en relatlimab. Beide werkzame bestanddelen zijn monoklonale antilichamen, eiwitten die zijn gemaakt om een bepaalde doeleiwit in het lichaam te herkennen en zich eraan te binden. Nivolumab bindt aan een doeleiwit dat PD-1 genoemd wordt. Relatlimab bindt aan een doeleiwit dat LAG-3 genoemd wordt.

PD-1 en LAG-3 kunnen de activiteit uitschakelen van T-cellen (een type witte bloedcel die deel uitmaakt van het afweersysteem, de natuurlijke afweer van het lichaam). Door te binden aan de twee eiwitten blokkeren nivolumab en relatlimab hun werking en voorkomen ze dat uw T-cellen worden uitgeschakeld. Dit helpt om de T-celactiviteit tegen de melanoomkankercellen te verhogen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Opdualag kan namelijk het volgende veroorzaken:

- Problemen met uw longen, zoals ademhalingsproblemen of hoesten. Dit kunnen verschijnselen zijn van ontsteking van de longen (pneumonitis of interstitiële longziekte).

- Diarree (waterige, dunne of zachte ontlasting) of ontsteking van de darmen (colitis), met klachten zoals buikpijn en slijm of bloed in de ontlasting.
- Ontstekingen van de lever (hepatitis). Tekenen en klachten van hepatitis zijn bijvoorbeeld afwijkingen in leverfunctietests, geel worden van ogen of huid (geelzucht), pijn in de rechterkant van uw maagstreek of vermoeidheid.
- Ontsteking van of problemen met uw nieren. Tekenen en klachten zijn bijvoorbeeld afwijkingen in nierfunctietesten of minder urine.
- Problemen met uw hormoonproducerende klieren (waaronder de hypofyse, schildklier en bijniere(n)), die invloed kunnen hebben op de werking van deze klieren. Tekenen en klachten dat deze klieren niet goed werken zijn onder meer vermoeidheid (extreme moeheid), gewichtsverandering of hoofdpijn en problemen met het gezichtsvermogen.
- Diabetes, waaronder een ernstig, soms levensbedreigend probleem doordat de diabetes uw bloed zuur maakt (diabetische ketoacidose). Klachten zijn onder andere: meer honger of dorst hebben dan normaal, vaker moeten plassen dan normaal, gewichtsverlies, een vermoeid gevoel of moeite hebben om helder na te denken, uw adem ruikt zoet of fruitig, u heeft een zoete of metaalachtige smaak in uw mond, uw urine of zweet ruikt anders dan normaal, u bent misselijk of moet braken, buikpijn en een diepe of snelle ademhaling.
- Ontsteking van de huid die een ernstige huidreactie kan veroorzaken (toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom). Tekenen en klachten van ernstige huidreactie zijn bijvoorbeeld uitslag, jeuk en loslaten van de huid (met mogelijk dodelijke afloop).
- Ontsteking van de hartspier (myocarditis). Tekenen en klachten zijn bijvoorbeeld pijn op de borst, onregelmatige en/of snelle hartslag, zwelling van de enkels of kortademigheid.
- Hemofagocytair lymfocytose. Een zeldzame ziekte waarbij uw afweersysteem te veel cellen maakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten. Klachten zijn onder andere een vergrote lever en/of milt, huiduitslag, gezwollen lymfeklieren, ademhalingsproblemen, snel bloeduitstortingen krijgen, nierafwijkingen en hartproblemen. Afstoting van een orgaantransplantaat.
- Graft-versus-host-ziekte na een stamceltransplantatie (waarbij de getransplanteerde cellen van een donor uw eigen cellen aanvallen). Als u een van deze transplantaten heeft gekregen, zal uw arts afwegen of u met Opdualag moet worden behandeld. Graft-versus-host-ziekte kan ernstig zijn met mogelijk overlijden tot gevolg.
- Infuusreacties, die mogelijk kortademigheid, jeuk of uitslag, duizeligheid of koorts kunnen omvatten.

Als u een of meer van deze tekenen of klachten ervaart of als deze erger worden, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Probeer uw klachten niet zelf te behandelen met andere geneesmiddelen. Uw arts kan:

- u andere geneesmiddelen geven om complicaties te voorkomen en uw klachten te verminderen;
- de volgende dosis Opdualag overslaan;
- of uw behandeling met Opdualag helemaal stoppen.

U moet weten dat deze klachten en tekenen soms vertraagd optreden en zich weken of maanden na uw laatste dosis kunnen ontwikkelen. Voorafgaand aan de behandeling controleert uw arts uw algemene gezondheid. Er worden tijdens uw behandeling ook bloedonderzoeken uitgevoerd.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Opdualag krijgt, als:

- u een actieve auto-immuunziekte heeft (een aandoening waarbij het lichaam zijn eigen cellen aanvalt);
- u een oogmelanoom heeft;
- u is verteld dat de kanker is uitgezaaid naar uw hersenen;
- u geneesmiddelen heeft gebruikt om uw afweersysteem te onderdrukken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Opdualag mag niet worden gebruikt bij kinderen onder de 12 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel, voordat u Opdualag krijgt, het aan uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die uw afweersysteem kunnen onderdrukken, zoals corticosteroiden, omdat deze geneesmiddelen het effect

van Opdualag kunnen beïnvloeden. Maar als u al behandeld wordt met Opdualag, kan uw arts u corticosteroiden geven om mogelijke bijwerkingen te behandelen.

Gebruikt u naast Opdualag nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Gebruik tijdens uw behandeling geen andere geneesmiddelen zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Opdualag niet als u zwanger bent, tenzij uw arts het specifiek aanbeveelt. De effecten van Opdualag bij zwangere vrouwen zijn niet bekend, maar het is mogelijk dat de werkzame stoffen, nivolumab en relatlimab, schadelijk zijn voor een ongeboren kind.

- U moet effectieve anticonceptie gebruiken tijdens uw behandeling met Opdualag en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis van Opdualag als u een vrouw bent die zwanger kan worden.
- Vertel het uw arts als u zwanger wordt terwijl u Opdualag gebruikt.

Het is niet bekend of Opdualag in de moedermelk terechtkomt en invloed heeft op een baby die borstvoeding krijgt. Praat met uw arts over de voordelen en risico's voordat u borstvoeding geeft tijdens of na behandeling met Opdualag.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Opdualag heeft een geringe invloed op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen; wees dus voorzichtig bij het verrichten van deze activiteiten tot u er zeker van bent dat Opdualag geen negatief effect op u heeft.

Patiëntkaart

U vindt de belangrijkste informatie uit deze bijsluiter ook in de patiëntkaart die u van uw arts heeft gekregen. Het is belangrijk dat u deze patiëntkaart altijd bij u draagt en laat zien aan uw partner of zorgverleners.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Hoeveel Opdualag wordt toegediend?

De aanbevolen dosis voor infusie voor volwassenen en jongere van 12 jaar of ouder is 480 mg nivolumab en 160 mg relatlimab iedere 4 weken. Deze dosis is vastgesteld voor patiënten tot 18 jaar die ten minste 30 kg wegen.

Afhankelijk van uw dosis kan de juiste hoeveelheid Opdualag voorafgaand aan gebruik worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie. Opdualag mag ook onverdund worden gebruikt.

Hoe wordt Opdualag toegediend?

U wordt met Opdualag behandeld in een ziekenhuis of kliniek, onder toezicht van een ervaren arts.

Opdualag wordt u toegediend als infusie (een druppelinfuus) in een ader, elke 4 weken. Elke infusie duurt ongeveer 30 minuten. Uw arts blijft u behandelen met Opdualag zo lang u er baat bij heeft of tot de bijwerkingen te ernstig worden.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Het is zeer belangrijk voor u om u te houden aan alle afspraken voor het toegediend krijgen van Opdualag. Vraag uw arts wanneer u uw volgende dosis moet plannen als u een afspraak mist.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stoppen met uw behandeling stopt mogelijk het effect van het geneesmiddel. Stop niet met de behandeling met Opdualag tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Uw arts bespreekt deze met u en legt uit wat de risico's en voordelen van uw behandeling zijn.

Wees alert op belangrijke symptomen van ontstekingen (beschreven in paragraaf 2 onder 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?') Opdualag werkt in op uw afweersysteem en kan in delen van uw lichaam ontstekingen veroorzaken. Ontstekingen kunnen leiden tot ernstige schade aan uw lichaam en sommige ontstekingen kunnen levensbedreigend zijn en moeten worden behandeld of de behandeling met Opdualag moet worden gestopt.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met Opdualag:

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- urineweginfectie (infectie van de lichaamsdelen die urine verzamelen en uitscheiden)
- verminderd aantal rode bloedcellen (die zuurstof vervoeren) en witte bloedcellen (lymfocyten, neutrofielen, leukocyten, die belangrijk zijn voor het bestrijden van infecties)
- te traag werkende schildklier (wat vermoeidheid of gewichtstoename kan veroorzaken)
- verminderde eetlust
- hoofdpijn
- moeite met ademhaling, hoesten
- diarree (waterige, dunne of zachte ontlasting), braken, misselijkheid, buikpijn, constipatie (verstopping)
- huiduitslag (soms met blaren), huidkleurveranderingen in plekken (vitiligo), jeuk
- pijn in de spieren, botten en gewrichten
- zich moe of zwak voelen, koorts.

Veranderingen in de resultaten van tests die uw arts uitvoert, kunnen wijzen op het volgende:

- abnormale leverfunctie (toegenomen hoeveelheid van de leverenzymen alkalische fosfatase, aspartaataminotransferase, alanine-aminotransferase in uw bloed)
- abnormale nierfunctie (toename in de hoeveelheid creatinine in uw bloed)
- afname van natrium en magnesium, en afname of toename van calcium en kalium.

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- infecties van de bovenste luchtwegen (neus en bovenste luchtwegen)
- verminderd aantal bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen), toename van sommige witte bloedcellen
- afname in de afscheiding van hormonen die geproduceerd worden door de bijniere (klieren die zich boven de nieren bevinden), ontsteking van de hypofyse die zich onderaan de hersenen bevindt, overactieve schildklier, ontsteking van de schildklier
- diabetes, laag suikergehalte in het bloed; gewichtsverlies, hoog gehalte van het afvalproduct urinezuur in het bloed, lager gehalte van het eiwit albumine in het bloed, uitdroging
- toestand van verwardheid
- ontsteking van de zenuwen (wat een doof gevoel, zwakte, tinteling of een brandende pijn van de armen en benen veroorzaakt), duizeligheid, veranderde smaak
- ontsteking van het oog (wat kan leiden tot pijn en roodheid, problemen met het gezichtsvermogen of wazig zien), problemen met het gezichtsvermogen, droge ogen, overmatige traanproductie
- ontsteking van de hartspier
- ontsteking van een ader, die roodheid, gevoeligheid en zwelling kan veroorzaken

- ontsteking van de longen (pneumonitis), gekenmerkt door hoesten en ademhalingsproblemen; verstopte neus
- ontsteking van de darmen (colitis), ontsteking van de alvleesklier, ontsteking van de maag (gastritis), moeite met slikken, zweren en koortsblaasjes in de mond; droge mond
- ontsteking van de lever (hepatitis)
- ongebruikelijke haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia), geïsoleerd gebied met huidgroei die rood wordt en jeukt (lichenoïde keratose), gevoeligheid voor licht, droge huid
- pijnlijke gewrichten (arthritis), spierspasmen, spierzwakte
- nierfalen (veranderingen in de hoeveelheid of kleur van de urine, bloed in de urine, gezwollen enkels, verlies van eetlust), hoog gehalte aan eiwitten in de urine
- oedeem (zwellen), griepachtige symptomen, rillingen
- reacties gerelateerd aan de toediening van het geneesmiddel.

Veranderingen in de resultaten van tests die uw arts uitvoert, kunnen wijzen op het volgende:

- abnormale leverfunctie (hoger gehalte van het afvalproduct bilirubine in het bloed, hoger gehalte van het leverenzym gammaglutamyltransferase in het bloed)
- toename van natrium en magnesium
- verhoogd gehalte van troponine (een eiwit dat in het bloed vrijkomt wanneer het hart is beschadigd)
- verhoogd gehalte van het enzym dat glucose (suiker) afbreekt (lactaatdehydrogenase), het enzym dat vet afbreekt (lipase), het enzym dat zetmeel afbreekt (amylase)

Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- ontsteking en infectie in de haarzakjes
- aandoening waarbij rode bloedcellen sneller worden vernietigd dan ze kunnen worden gemaakt (hemolytische anemie)
- te weinig actieve hypofyse, die zich onderaan de hersenen bevindt; te weinig actieve functie van de klieren die geslachtshormonen produceren
- ontsteking van de hersenen, wat verwardheid, koorts, geheugenproblemen of toevallen kan veroorzaken (encefalitis), een tijdelijke ontsteking van de zenuwen die pijn, zwakte en verlamming in de armen en benen kan veroorzaken (Guillain-Barré-syndroom), ontsteking van de oogzenuw die een volledig of gedeelte verlies van het gezichtsvermogen kan veroorzaken
- een ontstekingsziekte die de ogen, huid en de membranen in de oren, hersenen en het ruggenmerg aantast (Vogt-Koyanagi-Harada-syndroom), rode ogen
- vocht rond het hart
- astma
- ontsteking van de slokdarm
- ontsteking van de galwegen
- huiduitslag en blaarvorming op de benen, armen en buik (pemfigoïd), huidziekte met verdikte plekken rode huid, vaak met zilverwitte schilfers (psoriasis), netelroos (jeukende huiduitslag met bulten)
- ontsteking van de spieren die zwakte, zwellen en pijn veroorzaakt, ziekte waarbij het afweersysteem de klieren aanvalt die vocht voor het lichaam produceren, zoals tranen en speeksel (syndroom van Sjögren), ontsteking van de spieren die pijn of stijfheid veroorzaakt, ontsteking van de gewrichten (pijnlijke gewrichtsziekte), ziekte waarbij het afweersysteem de lichaamseigen weefsels aanvalt, wat wijdverspreide ontsteking en weefselschade veroorzaakt in de aangedane organen, zoals gewrichten, huid, hersenen, longen, nieren en bloedvaten (systemische lupus erythematoses)
- ontsteking van de nieren
- afwezigheid van zaad in het zaadvocht

Veranderingen in de resultaten van tests die uw arts uitvoert, kunnen wijzen op het volgende:

- verhoging van het gehalte C-reactief proteïne
- verhoogde bezinkingssnelheid van rode bloedcellen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het

ationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

U krijgt Opdualag in een ziekenhuis of kliniek en de zorgprofessionals zijn verantwoordelijk voor het bewaren ervan.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket op de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De ongeopende flacon kan worden bewaard bij een gecontroleerde kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode tot 72 uur.

Ongebruikt materiaal van de infusieoplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn nivolumab en relatlimab.
Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 12 mg nivolumab en 4 mg relatlimab.
Eén injectieflacon van 20 ml concentraat bevat 240 mg nivolumab en 80 mg relatlimab.
- De andere stoffen in dit middel zijn histidine, histidine-hydrochloridemonohydraat, sucrose, pentetinezuur, polysorbaat 80 (E433) en water voor injecties.

Hoe ziet Opdualag eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Opdualag concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof die zo goed als vrij is van deeltjes.

Het is beschikbaar in verpakkingen die één glazen flacon bevatten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Opdualag wordt geleverd als flacon voor een enkele dosis en bevat geen conserveermiddelen. Bereiding moet worden uitgevoerd door hiervoor opgeleid personeel conform goede praktijken, met name met betrekking tot aseptisch werken.

Opdualag kan op de volgende manieren worden gebruikt voor intraveneuze toediening:

- zonder verdunning na overbrenging met gebruikmaking van een daarvoor geschikte steriele spuit in een infuuszak; of
- na verdunning volgens deze instructies:
 - de uiteindelijke infuusconcentratie moet liggen tussen 3 mg/ml nivolumab en 1 mg/ml relatlimab en 12 mg/ml nivolumab en 4 mg/ml relatlimab.
 - het totale volume van de infusie mag niet meer zijn dan 160 ml. Voor patiënten die minder dan 40 kg wegen, mag het totale volume van de infusie niet meer zijn dan 4 ml per kilogram lichaamsgewicht.

Opdualag-concentraat kan worden verdund met:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie; of
- 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

Bereiding van de infusie

- Controleer het Opdualagconcentraat op deeltjes of verkleuring. De flacon niet schudden. Opdualag is een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele oplossing. Gooi de flacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of als deze vreemde deeltjes bevat.
- Trek de vereiste hoeveelheid Opdualagconcentraat op met gebruikmaking van een daarvoor geschikte steriele spuit en breng het concentraat over in een steriele infuuszak (ethylvinylacetaat (EVA), polyvinylchloride (PVC) of polyolefine). Elke flacon is gevuld met 21,3 ml oplossing, waarin een overvulling van 1,3 ml is inbegrepen.
- Indien van toepassing de Opdualagoplossing verdunnen met het vereiste volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie. Om de bereiding te vergemakkelijken kan het concentraat ook direct worden overgebracht in een voorgevulde zak die het vereiste volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie bevat.
- De infusie voorzichtig mengen door deze handmatig rond te draaien. Niet schudden.

Toediening

Opdualag-infusie mag niet als intraveneuze push- of bolusinjectie worden toegediend.

Opdualag-infusie intraveneus toedienen gedurende een periode van 30 minuten.

Gebruik van een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen inline- of add-onfilter met lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 µm tot 1,2 µm) wordt aanbevolen.

Opdualag-infusie is compatibel met EVA, PVC en polyolefine infuuszakken, PVC-infusiesets en inlinefilters met membranen van polyethersulfon (PES), nylon en polyvinylideenfluoride (PVDF) met poriegrootten van 0,2 µm tot 1,2 µm.

Niet tegelijkertijd met andere middelen via dezelfde intraveneuze lijn toedienen.

Na toediening van de dosis Opdualag de lijn spoelen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

Bewaarcondities en houdbaarheid

Ongeopende flacon

Opdualag moet worden **bewaard in de koelkast** (2°C tot 8°C). De flacons moeten worden bewaard in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Opdualag mag niet in de vriezer worden bewaard.

De ongeopende flacon kan worden bewaard bij een gecontroleerde kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode tot 72 uur.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket op de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Na bereiden van de infusie

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik vanaf het moment van bereiding zijn als volgt aangetoond (tijden zijn inclusief de periode van toediening):

| Bereiding van de infusie | Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik | |
|---|---|---|
| | Bewaren bij 2°C tot 8°C beschermd tegen licht | Bewaren bij kamertemperatuur (≤ 25°C) en omgevingslicht |
| Onverdund of verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie | 30 dagen | 24 uur (van in totaal 30 dagen bewaren) |
| Verdund met 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor injectie | 7 dagen | 24 uur (van in totaal 7 dagen bewaren) |

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet de bereide infusieoplossing, ongeacht het verdunningsmiddel, onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normaliter niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Verwijderen

Ongebruikt materiaal van de infusieoplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.