

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Opdualag 240 mg/80 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 12 mg nivolumab og 4 mg relatlimab. Ett 20 ml hetteglass inneholder 240 mg nivolumab og 80 mg relatlimab.

Nivolumab og relatlimab er humane immunglobulin G4 (IgG4) monoklonale antistoffer produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske som er så godt som fri for partikler. Oppløsningen har en pH på ca. 5,8 og en osmolalitet på ca. 310 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Opdualag er indisert til førstelinjebehandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må startes opp og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling.

Pasienter som behandles med Opdualag må få utlevert pasientkortet og informeres om risikoene som følger ved bruk av Opdualag (se også pakningsvedlegget).

PD-L1-testing

Beslutningen om en pasient skal behandles med Opdualag skal være basert på PD-L1-ekspresjon i tumorcelle bekreftet med en validert test (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosering

Anbefalt dose for voksne og ungdom fra 12 års alder er:

480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uke administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Denne dosen er fastsatt for unge pasienter som veier minst 30 kg (se pkt. 5.2).

Behandling med Opdualag bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. Doseeskalering eller -reduksjon anbefales ikke. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan utsettelse av dosering eller seponering være nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller tilbakeholdelse av doser er beskrevet i tabell 1. Detaljerte retningslinjer for behandling av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

Tabell 1: Anbefalte behandlingsmodifikasjoner for Opdualag

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjoner
Immunrelatert pneumonitt	Grad 2 pneumonitt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake, radiografiske unormaliteter bedres og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 3 eller 4 pneumonitt	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert kolitt	Grad 2 eller 3 diaré eller kolitt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider, hvis nødvendig, er fullført
	Grad 4 diaré eller kolitt	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert hepatitt	Aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) øker til mer enn 3 og opptil 5 ganger øvre normalgrense (ULN) eller Totalbilirubin øker til mer enn 1,5 og opptil 3 ganger ULN	Hold tilbake dosen(e) inntil laboratorieverdiene går tilbake til baseline og behandling med kortikosteroider, hvis nødvendig, er fullført
	ASAT eller ALAT øker til mer enn 5 ganger ULN uavhengig av baseline. eller Totalbilirubin øker til mer enn 3 ganger ULN eller Samtidig ASAT eller ALAT øker til mer enn 3 ganger ULN, og totalbilirubin øker til mer enn 2 ganger ULN	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon	Grad 2 eller 3 økt kreatinin	Hold tilbake dosen(e) inntil kreatinin går tilbake til baseline og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 4 økt kreatinin	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert endokrinopati	Symptomatisk grad 2 eller 3 hypotyreoidisme, hypertyreoidisme, hypofysitt Grad 2 binyreinsuffisiens Grad 3 diabetes	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider (hvis nødvendig ved symptomer på akutt inflammasjon) er fullført. Ved hormonsubstitusjonsbehandling ^a bør behandlingen opprettholdes så lenge ingen symptomer er til stede.
	Grad 4 hypotyreoidisme Grad 4 hypertyreoidisme Grad 4 hypofysitt Grad 3 eller 4 binyreinsuffisiens Grad 4 diabetes	Seponer behandlingen permanent
Immunrelaterte hudbivirkninger	Grad 3 utslett	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført
	Mistenkt Stevens-Johnson syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Hold tilbake dosen(e)
	Grad 4 utslett Bekreftet SJS/TEN	Seponer behandlingen permanent (se pkt. 4.4)
Immunrelatert myokarditt	Grad 2 myokarditt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført ^b
	Grad 3 eller 4 myokarditt	Seponer behandlingen permanent

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjoner
Andre immunrelaterte bivirkninger	Grad 3 (første hendelse)	Hold tilbake dosen(e)
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3, vedvarende grad 2 eller 3 til tross for behandlingsmodifikasjon, eller når kortikosteroiddosen ikke kan reduseres til 10 mg prednison eller tilsvarende per dag	Seponer behandlingen permanent

Merk: Toksisitetsgraderingene er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versjon 5.0 (NCI-CTCAE v5).

^a Anbefaling for bruk av hormonsubstitusjonsbehandling er beskrevet under pkt. 4.4.

^b Sikkerheten ved å gjenoppta Opdualag hos pasienter som tidligere har hatt immunrelatert myokarditt er ikke kjent.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Opdualag hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Administrasjonsmåte

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

Opdualag skal ikke administreres som en rask intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon. Opdualag kan brukes ufortynnet eller fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6).

For instruksjoner om tilberedelse og håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Vurdering av PD-L1-status

Ved vurdering av PD-L1-statusen til tumoren er det viktig at det brukes en grundig validert og robust metodologi.

Immunrelaterte bivirkninger

Immunrelaterte bivirkninger kan forekomme med nivolumab i kombinasjon med relatlimab, noe som krever hensiktsmessig behandling, inkludert oppstart med kortikosteroider og behandlingsmodifikasjoner (se pkt. 4.2).

Immunrelaterte bivirkninger som påvirker mer enn ett system i kroppen, kan oppstå samtidig.

Pasienter bør overvåkes kontinuerlig (minimum opptil 5 måneder etter siste dose) ettersom en bivirkning med Opdualag kan forekomme når som helst i løpet av eller etter seponering av behandlingen.

Ved mistenkte immunrelaterte bivirkninger skal tilstrekkelig evaluering gjøres for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen bør Opdualag holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Hvis det brukes immunsuppresjon med kortikosteroider til behandling av en bivirkning og denne er bedret, bør en nedtrapping på minst 1 måneds varighet igangsettes. En rask nedtrapping kan føre til forverring eller tilbakefall av bivirkningen. Ikke-kortikosteroid immunsuppressiv behandling bør legges til hvis det er en forverring eller ingen forbedring til tross for bruk av kortikosteroider.

Hos pasienter med allerede eksisterende autoimmun sykdom tyder data fra observasjonsstudier på at risikoen for immunmedierte bivirkninger etter behandling kan være høyere med immunsjekkpunkthemmere, sammenlignet med risikoen hos pasienter uten allerede eksisterende autoimmun sykdom. I tillegg var oppblussinger av den underliggende autoimmune sykdommen vanlige, men de fleste var milde og håndterbare. Det finnes imidlertid lite data som er spesifikke for kombinasjonen av nivolumab og relatlimab.

Opdualag bør ikke gjenopptas mens pasienten får immunsuppressive doser med kortikosteroider eller annen immunsuppressiv behandling. Profylaktiske antibiotika kan benyttes for å forebygge opportunistiske infeksjoner hos pasienter som får immunsuppressiv behandling.

Opdualag skal seponeres permanent ved enhver alvorlig immunrelatert bivirkning som gjenoppstår og ved enhver livstruende immunrelatert bivirkning.

Immunrelatert pneumonitt

Alvorlig pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, inkludert en fatal hendelse, er observert med nivolumab i kombinasjon med relatlimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt slik som radiografiske endringer (f.eks. fokale mattglassfortetninger, flekkvise infiltrater), dyspné og hypoksi. Infeksjons- og sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Ved grad 3 eller 4 pneumonitt må Opdualag seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 2 til 4 mg/kg/dag.

Ved grad 2 (symptomatisk) pneumonitt skal Opdualag holdes tilbake og kortikosteroider innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan Opdualag gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 2 til 4 mg/kg/dag og Opdualag må seponeres permanent.

Immunrelatert kolitt

Alvorlig diaré eller kolitt er observert med nivolumab i kombinasjon med relatlimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for diaré og tilleggssymptomer fra kolitt, slik som abdominalsmerter og slim og/eller blod i avføring. Cytomegalovirus (CMV)-infeksjon/-reakivering er rapportert hos pasienter med kortikosteroid-refraktær immunrelatert kolitt. Infeksiøs diaré og diaré av annet opphav skal

utelukkes, og hensiktsmessige laboratorieprøver og undersøkelser må utføres. Om diagnosen kortikosteroid-refraktær immunrelatert kolitt bekreftes, skal det vurderes om det skal legges til et immunsuppressivt legemiddel til kortikosteriodbehandlingen eller om kortikosteroidbehandlingen skal erstattes med annen behandling.

Ved grad 4 diaré eller kolitt må Opdualag seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Opdualag bør holdes tilbake ved grad 3 diaré eller kolitt, og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag. Ved bedring kan Opdualag gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, må Opdualag seponeres permanent.

Ved grad 2 diaré eller kolitt skal Opdualag holdes tilbake. Vedvarende diaré eller kolitt bør behandles med kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan Opdualag gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og Opdualag må seponeres permanent.

Immunrelatert hepatitt

Alvorlig hepatitt er observert med nivolumab i kombinasjon med relatlimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på hepatitt slik som økninger i transaminase og totalbilirubin. Infeksjons- og sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Dersom ASAT eller ALAT øker til mer enn 5 ganger ULN uavhengig av baseline, totalbilirubin øker til mer enn 3 ganger ULN eller ASAT eller ALAT øker til mer 3 ganger ULN og totalbilirubin øker til mer enn 2 ganger ULN samtidig, må Opdualag seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Dersom ASAT/ALAT øker til mer enn 3 og opptil 5 ganger ULN eller totalbilirubin øker til mer enn 1,5 og opptil 3 ganger ULN, bør Opdualag holdes tilbake. Vedvarende økning av disse laboratorieverdiene bør behandles med kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan Opdualag gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og Opdualag må seponeres permanent.

Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon

Alvorlig nefritt og nyredysfunksjon er observert ved nivolumab i kombinasjon med relatlimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på nefritt eller nyredysfunksjon. De fleste pasientene har asymptomatiske økninger i serumkreatinin. Sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Ved grad 4 økt serumkreatinin må Opdualag seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved grad 2 eller 3 økt serumkreatinin skal Opdualag holdes tilbake og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan Opdualag gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, skal kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag, og Opdualag må seponeres permanent.

Immunrelaterte endokrinopater

Alvorlige endokrinopater, inkludert hypothyreoidisme, hyperthyreoidisme, binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt), hypofysitt (inkludert hypopituitarisme) og diabetes mellitus er observert med nivolumab i kombinasjon med relatlimab. Tilfeller av diabetisk ketoacidose er observert med nivolumab som monoterapi, og kan potensielt forekomme med nivolumab i kombinasjon med relatlimab (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for kliniske tegn og symptomer på endokrinopatii og for hyperglykemi og endringer i tyreoidfunksjon (ved oppstart av behandling, periodisk under behandling, og som indikert basert på klinisk evaluering). Pasienter kan oppleve fatigue, hodepine, endringer i mental status, abdominalsmerter, uvanlig avføringsmønster og hypotensjon, eller uspesifikke symptomer som kan ligne andre årsaker, som for eksempel hjernemetastaser eller underliggende sykdom. Med mindre en alternativ etiologi har blitt identifisert, bør tegn eller symptomer på endokrinopatii anses som immunrelaterte.

Tyreoidadysfunksjon

Ved symptomatisk hypotyreoidisme skal Opdualag holdes tilbake og hormonsubstitusjon for tyreoida innledes, hvis nødvendig. Ved symptomatisk hypertyreoidisme skal Opdualag holdes tilbake og behandling med antityreoider midler innledes, hvis nødvendig. Kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag bør også vurderes ved mistanke om akutt inflammasjon i tyreoida. Ved bedring kan Opdualag gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Overvåkning av tyreoidfunksjon bør fortsette for å sikre at riktig hormonsubstitusjon benyttes. Opdualag må seponeres permanent ved livstruende (grad 4) hypertyreoidisme eller hypotyreoidisme.

Binyreinsuffisiens

Opdualag må seponeres permanent ved alvorlig (grad 3) eller livstruende (grad 4) binyreinsuffisiens. Ved symptomatisk grad 2 binyreinsuffisiens skal Opdualag holdes tilbake og fysiologisk kortikosteroids substitusjon innledes, hvis nødvendig. Overvåkning av binyrefunksjon og hormonnivåer bør fortsette for å sikre at riktig kortikosteroids substitusjon benyttes.

Hypofysitt

Opdualag skal seponeres permanent ved livstruende (grad 4) hypofysitt. Ved symptomatisk grad 2 eller 3 hypofysitt skal Opdualag holdes tilbake og hormonsubstitusjon innledes, hvis nødvendig. Kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag bør vurderes ved mistanke om akutt inflammasjon i hypofysen. Ved bedring kan Opdualag gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Overvåkning av hypofysefunksjonen og hormonnivåer bør fortsette for å sikre at riktig hormonsubstitusjon benyttes.

Diabetes mellitus

Ved symptomatisk diabetes skal Opdualag holdes tilbake og insulinbehandling innledes, hvis nødvendig. Overvåkning av blodsukker bør fortsette for å sikre at riktig insulinbehandling blir gitt. Opdualag skal seponeres permanent ved livstruende diabetes.

Immunrelaterte hudbivirkninger

Alvorlig utslett er observert med nivolumab i kombinasjon med relatlimab (se pkt. 4.8). Opdualag skal holdes tilbake ved grad 3 utslett og seponeres ved grad 4 utslett. Alvorlig utslett bør behandles med kortikosteroider i høye doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Sjeldne tilfeller av SJS og TEN, noen med fatalt utfall, er observert med nivolumab som monoterapi, og kan potensielt forekomme med nivolumab i kombinasjon med relatlimab. Dersom det er mistanke om symptomer eller tegn på SJS eller TEN, skal Opdualag holdes tilbake og pasienten henvises til et spesialisert senter for utredning og behandling. Dersom pasienten har bekreftet SJS eller TEN ved bruk av Opdualag, anbefales permanent seponering av behandlingen (se pkt. 4.2).

Forsiktighet bør utvises når det vurderes bruk av Opdualag hos en pasient som tidligere har hatt en alvorlig eller livstruende hudbivirkning ved tidligere behandling med andre immunstimulerende kreftlegemidler.

Immunrelatert myokarditt

Alvorlig immunrelatert myokarditt er observert med nivolumab i kombinasjon med relatlimab. En grundig vurdering må gjøres dersom diagnosen myokarditt mistenkes. Pasienter med hjerte- eller hjerte-lungesyntomer bør utredes for potensiell myokarditt. Ved mistanke om myokarditt, bør

behandling med en høy dose steroider (prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag) raskt igangsettes og en kardiologisk konsultasjon med diagnostisk undersøkelse i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer skal raskt utføres. Så snart en myokardittdiagnose er fastslått, skal Opdualag holdes tilbake eller seponeres permanent som beskrevet nedenfor.

Ved grad 3 eller 4 myokarditt må Opdualag seponeres permanent og kortikosteroider innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 2 til 4 mg/kg/dag (se pkt. 4.2).

Ved grad 2 myokarditt skal Opdualag holdes tilbake og kortikosteroider innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag. Ved bedring kan gjenopptakelse av Opdualag vurderes etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, skal kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 2 til 4 mg/kg/dag, og Opdualag må seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Andre immunrelaterte bivirkninger

Følgende klinisk signifikante immunrelaterte bivirkninger er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med relatlimab: uveitt, pankreatitt, Guillain-Barrés syndrom, myositt/rabdomyolyse, myasthenia gravis, encefalitt, hemolytisk anemi, Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (VKH).

Følgende ytterligere klinisk signifikante immunrelaterte bivirkninger er rapportert i sjeldne tilfeller med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med andre godkjente legemidler: demyelinisering, autoimmun nevropati (inkludert parese i ansiktsnerven og abducensnerven), myastenisk syndrom, aseptisk meningitt, gastritt, sarkoidose, duodenitt, hypoparatyreodisme og ikke-infeksiøs cystitt.

Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger skal det utføres tilstrekkelig evaluering for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Basert på bivirkningens alvorlighetsgrad skal Opdualag holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Ved bedring kan Opdualag gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Opdualag skal seponeres permanent ved enhver alvorlig immunrelatert bivirkning som gjenoppstår og ved enhver livstruende immunrelatert bivirkning.

Andre viktige advarsler og forsiktighetsregler, inkludert klasseeffekter

Transplantatavstøtning av solide organer har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Behandling med nivolumab i kombinasjon med relatlimab kan øke risikoen for transplantatavstøtning hos mottakere av solide organer. Fordelen av behandling med nivolumab i kombinasjon med relatlimab versus risiko for mulig transplantatavstøtning skal vurderes hos disse pasientene.

Hemofagocytisk lymfocytose (HLH) har blitt observert med nivolumab som monoterapi, nivolumab i kombinasjon med relatlimab og nivolumab i kombinasjon med andre legemidler, med en fatal hendelse rapportert med nivolumab i kombinasjon med relatlimab. Forsiktighet skal utvises når nivolumab administreres i kombinasjon med relatlimab. Hvis HLH blir bekreftet, skal administrering av nivolumab i kombinasjon med relatlimab seponeres og behandling for HLH innledes.

Hos pasienter behandlet med nivolumab før eller etter allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), har det blitt rapportert om alvorlig transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) som inntreffer raskt, noen med fatalt utfall. Behandling med nivolumab i kombinasjon med relatlimab kan øke risikoen for alvorlig GVHD og død hos pasienter som har gjennomgått allogen HSCT, hovedsakelig hos dem som har hatt GVHD tidligere. Fordelen av behandling med nivolumab i kombinasjon med relatlimab versus mulig risiko skal vurderes hos disse pasientene.

Infusjonsreaksjoner

Alvorlige infusjonsreaksjoner er rapportert i kliniske studier av nivolumab i kombinasjon med relatlimab (se pkt. 4.8). Ved tilfelle av alvorlig eller livstruende infusjonsreaksjon må infusjonen av Opdualag seponeres og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes. Pasienter med lette eller

moderate infusjonsreaksjoner kan få Opdualag med nøye overvåking og forebyggende behandling i henhold til lokale retningslinjer for profylakse av infusjonsreaksjoner.

Pasienter ekskludert fra pivotal klinisk studie av avansert melanom

Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krever systemisk behandling med moderat til høy dose kortikosteroider eller immunsuppressive legemidler, uvealt melanom, aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser og pasienter med tidligere myokarditt, økt troponinnivå > 2 ganger ULN eller ECOG-funksjonsstatus ≥ 2 ble ekskludert fra den pivotale kliniske studien av nivolumab i kombinasjon med relatlimab. På grunn av manglende data bør nivolumab i kombinasjon med relatlimab brukes med forsiktighet hos disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko hos den enkelte.

Pasientkort

Forskriveren må diskutere risikoene av behandling med Opdualag med pasienten. Pasienten vil få utdelt pasientkortet og beskjed om å ha med seg kortet til enhver tid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Både nivolumab og relatlimab er humane monoklonale antistoffer, og interaksjonsstudier har derfor ikke blitt utført. Monoklonale antistoffer metaboliseres ikke av cytokrom P450 (CYP)-enzymer eller andre virkestoffmetaboliserende enzymer. Det antas derfor ikke at farmakokinetikken til relatlimab eller nivolumab påvirkes når samtidig administrerte legemidler hemmer eller induserer disse enzymene.

Det forventes ikke at nivolumab og relatlimab påvirker farmakokinetikken til andre virkestoffer som metaboliseres av CYP-enzymer på grunn av manglende signifikant modulering av cytokiner av nivolumab og relatlimab og derfor manglende effekt på uttrykk av cytokrom P450-enzym.

Systemisk immunsuppresjon

Bruk av systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva ved baseline, før behandling med nivolumab i kombinasjon med relatlimab igangsettes, skal unngås på grunn av den potensielle innvirkningen på den farmakodynamiske aktiviteten. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes etter oppstart av nivolumab i kombinasjon med relatlimab for å behandle immunrelaterte bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Opdualag er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre klinisk nytte oppveier potensiell risiko. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon i minst 5 måneder etter siste dose med Opdualag.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av nivolumab i kombinasjon med relatlimab hos gravide kvinner. Basert på virkningsmekanismen og data fra dyrestudier kan nivolumab i kombinasjon med relatlimab forårsake fosterskader når det gis til en gravid kvinne. Studier på dyr som får nivolumab, har vist embryoføtal toksisitet (se pkt. 5.3). Det er kjent at humant IgG4 krysser placenta. Nivolumab og relatlimab er et IgG4 og har derfor potensiale til å overføres fra mor til fosteret under utvikling. Opdualag er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre klinisk nytte oppveier potensiell risiko.

Amming

Det er ukjent om nivolumab og/eller relatlimab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at humane IgG-er utskilles i morsmelk i løpet av de første dagene etter fødsel, noe som reduseres til lave konsentrasjoner kort tid etter. En risiko for det diende barnet kan derfor ikke utelukkes i denne korte perioden. Etterpå kan Opdualag brukes under amming dersom det er klinisk nødvendig.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å undersøke effekten av nivolumab og/eller relatlimab på fertilitet. Effekten av nivolumab og/eller relatlimab på mannlig og kvinnelig fertilitet er derfor ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Opdualag har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til å utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner på grunn av potensielle bivirkninger, slik som fatigue og svimmelhet (se pkt. 4.8), inntil de er sikre på at Opdualag ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Nivolumab i kombinasjon med relatlimab er forbundet med immunrelaterte bivirkninger (se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor). Retningslinjer for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

De vanligste bivirkningene er fatigue (41 %), muskel-skjelettsmerter (32 %), utslett (29 %), artralgi (26 %), diaré (26 %), kløe (26 %), hodepine (20 %), kvalme (19 %), hoste (16 %), redusert appetitt (16 %), hypotyreoidisme (16 %), abdominalsmerter (14 %), vitiligo (13 %), feber (12 %), forstoppelse (11 %), urinveisinfeksjon (11 %), dyspné (10 %) og oppkast (10 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene er binyreinsuffisiens (1,4 %), anemi (1,4 %), ryggsmertor (1,1 %), kolitt (1,1 %), diaré (1,1 %), myokarditt (1,1 %), pneumoni (1,1 %) og urinveisinfeksjon (1,1 %). Forekomsten av grad 3-5 bivirkninger hos pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom var 43 % for pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med relatlimab og 35 % for pasienter behandlet med nivolumab.

Bivirkningstabell

Sikkerheten til nivolumab i kombinasjon med relatlimab er evaluert hos 355 pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom (studie CA224047). Bivirkninger rapportert i datasettet for pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med relatlimab med en median oppfølging på 19,94 måneder er presentert i tabell 2. Frekvensene ovenfor og i tabell 2 er basert på frekvenser av bivirkninger av alle årsaker. Bivirkningene er presentert i henhold til organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger i kliniske studier

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	urinveisinfeksjon
Vanlige	øvre luftveisinfeksjon
Mindre vanlige	follikulitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	anemi ^a , lymfopeni ^a , nøytropeni ^a , leukopeni ^a
Vanlige	trombocytopeni ^a , eosinofili
Mindre vanlige	hemolytisk anemi
Endokrine sykdommer	
Svært vanlige	hypotyreoidisme
Vanlige	binyreinsuffisiens, hypofysitt, hypertyreoidisme, tyreoiditt
Mindre vanlige	hypopituitarisme, hypogonadisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	redusert appetitt
Vanlige	diabetes mellitus, hypoglykemi ^a , redusert vekt, hyperurikemi, hypoalbuminemi, dehydrering

Psykiatriske lidelser	
Vanlige	forvirringstilstand
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	hodepine
Vanlige	perifer nevropati, svimmelhet, dysgeusi
Mindre vanlige	encefalitt, Guillain-Barrés syndrom, optikusnevritt, myasthenia gravis
Øyesykdommer	
Vanlige	uveitt, synsforstyrrelser, tørre øyne, økt lakrimasjon
Mindre vanlige	Vogt-Koyanagi-Harada sykdom, okulær hyperemi
Hjertesykdommer	
Vanlige	myokarditt
Mindre vanlige	perikardeffusjon
Karsykdommer	
Vanlige	flebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	dyspné, hoste
Vanlige	pneumonitt ^b , nesetetthet
Mindre vanlige	astma, pleuraeffusjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse
Vanlige	kolitt, pankreatitt, gastritt, dysfagi, stomatitt, tørr munn
Mindre vanlige	øsofagitt
Sjeldne	eksokrin pankreasinsuffisiens
Ikke kjent	cøliaki
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	hepatitt
Mindre vanlige	kolangitt
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	utslett, vitiligo, pruritus
Vanlige	alopesi, lichenoid keratose, fotosensitivitetsreaksjon, tørr hud
Mindre vanlige	pemfigoid, psoriasis, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	muskel-skjelettsmerter, artralgi
Vanlige	artritt, muskeltkramp, muskelsvakhet
Mindre vanlige	myositt, Sjøgrens syndrom, revmatisk polymyalgi, revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	nyresvikt, proteinuri
Mindre vanlige	nefritt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	azoospermi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	fatigue, feber
Vanlige	ødem, influensalignende sykdom, frysninger
Sjeldne	serositt
Undersøkelser	
Svært vanlige	økt ASAT ^a , økt ALAT ^a , hyponatremi ^a , økt kreatinin ^a , økt alkalisk fosfatase ^a , hyperkalemi ^a , hypokalsemi ^a , hypomagnesemi ^a , hyperkalsemi ^a , hypokalemi ^a
Vanlige	økt bilirubin ^a , hypernatremi ^a , hypermagnesemi ^a , økt troponin, økt gammaglutamyltransferase, økt laktatdehydrogenase i blodet, økt lipase, økt amylase
Mindre vanlige	økt C-reaktivt protein, økt senkningshastighet for røde blodceller

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon

^a Frekvensene for laboratorietermene reflekterer andelen pasienter som opplevde en forverring av laboratoriemålinger fra baseline.

^b Dødsfall er rapportert i den kliniske studien.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunrelatert pneumonitt

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med relatlimab, forekom pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom og lungeinfiltrasjon, hos 5,1 % av pasientene. Forekomsten av grad 3/4 hendelser var 0,8 %. Fatale hendelser forekom hos 0,28 % av pasientene. Median tid til første hendelse var 28 uker (variasjon: 3,6-94,4). Bivirkningene opphørte hos 83,3 % av pasientene med en median tid til bedring på 12,0 uker (variasjon: 2,1-29,7⁺). Immunrelatert pneumonitt førte til permanent seponering av nivolumab i kombinasjon med relatlimab hos 1,7 % av pasientene og krevde høy dose kortikosteroider (prednison $\geq$ 40 mg per dag eller tilsvarende) hos 55,6 % av pasientene med immunrelatert pneumonitt.

Immunrelatert kolitt

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med relatlimab, forekom diaré, kolitt eller hyppig avføring hos 15,8 % av pasientene. Forekomsten av grad 3/4 hendelser var 2,0 %. Median tid til første hendelse var 14 uker (variasjon: 0,1-95,6). Bivirkningene opphørte hos 92,7 % av pasientene med en median tid til bedring på 3,9 uker (variasjon: 0,1-136,9⁺). Immunrelatert kolitt førte til permanent seponering av nivolumab i kombinasjon med relatlimab hos 2,0 % av pasientene og krevde høy dose kortikosteroider (prednison $\geq$ 40 mg per dag eller tilsvarende) hos 33,9 % av pasientene med immunrelatert kolitt.

Immunrelatert hepatitt

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med relatlimab, forekom unormale leverfunksjonstester hos 13,2 % av pasientene. Forekomsten av grad 3/4 hendelser var 3,9 %. Median tid til første hendelse var 11 uker (variasjon: 2,0-144,9). Bivirkningene opphørte hos 78,7 % av pasientene med en median tid til bedring på 6,1 uker (variasjon: 1,0-88,1⁺). Immunrelatert hepatitt førte til permanent seponering av nivolumab i kombinasjon med relatlimab hos 2,0 % av pasientene og krevde høy dose kortikosteroider hos 38,3 % av pasientene med immunrelatert hepatitt.

Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med relatlimab, forekom nefritt eller nyredysfunksjon hos 4,5 % av pasientene. Forekomsten av grad 3/4 hendelser var 1,4 %. Median tid til første hendelse var 21 uker (variasjon: 1,9-127,9). Bivirkningene opphørte hos 81,3 % av pasientene med en median tid til bedring på 8,1 uker (variasjon: 0,9-91,6⁺). Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon førte til permanent seponering av nivolumab i kombinasjon med relatlimab hos 1,1 % av pasientene og krevde høy dose kortikosteroider (prednison $\geq$ 40 mg per dag eller tilsvarende) hos 25,0 % av pasientene med immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon.

Immunrelaterte endokrinopatii

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med relatlimab, forekom endokrinopatii hos 26 % av pasientene.

Tyreoideasykdommer, inkludert hypotyreoidisme eller hypertyreoidisme, forekom hos 20,8 % av pasientene. Det var ingen forekomster av grad 3/4 tyreoideasykdommer. Binyreinsuffisiens (inkludert akutt binyrebarksvikt) forekom hos 4,8 % av pasientene. Forekomsten av grad 3/4 binyreinsuffisiens forekom hos 1,4 %. Det var ingen forekomster av grad 3/4 hypopituitarisme. Hypofysitt forekom hos 1,1 % av pasientene. Forekomsten av grad 3/4 hypofysitt var 0,3 %. Diabetes mellitus (inkludert diabetes mellitus type 1) forekom hos 0,3 % av pasientene. Forekomsten av grad 3/4 diabetes mellitus var 0,3 %. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 13 uker (variasjon: 1,0-73,0). Bivirkningene opphørte hos 27,7 % av pasientene. Tid til bedring varierte fra 0,4 til 176,0⁺ uker. Immunrelaterte endokrinopatii førte til permanent seponering av nivolumab i kombinasjon med

relatlimab hos 1,1 % av pasientene og krevde høy dose kortikosteroider (prednison $\geq$ 40 mg per dag eller tilsvarende) hos 7,4 % av pasientene med immunrelaterte endokrinopatii.

Immunrelaterte hudbivirkninger

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med relatlimab, forekom utslett, inkludert kløe og vitiligo, hos 45,1 % av pasientene. Forekomsten av grad 3/4 hendelser var 1,4 %. Median tid til første hendelse var 8 uker (variasjon: 0,1–116,4). Bivirkningene opphørte hos 47,5 % av pasientene. Tid til bedring varierte fra 0,1–166,9⁺ uker. Immunrelaterte bivirkninger i huden førte til permanent seponering av nivolumab i kombinasjon med relatlimab hos 0,3 % av pasientene og krevde høy dose kortikosteroider (prednison $\geq$ 40 mg per dag eller tilsvarende) hos 3,8 % av pasientene med immunrelaterte hudbivirkninger.

Immunrelatert myokarditt

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med relatlimab, forekom myokarditt hos 1,4 % av pasientene. Forekomsten av grad 3/4 hendelser var 0,6 %. Median tid til første hendelse var 4,14 uker (variasjon: 2,1–6,3). Bivirkningene opphørte hos 100 % av pasientene med en median tid til bedring på 3 uker (1,9–14,0). Myokarditt førte til permanent seponering av nivolumab i kombinasjon med relatlimab hos 1,4 % av pasientene og krevde høy dose kortikosteroider (prednison $\geq$ 40 mg per dag eller tilsvarende) hos 100 % av pasientene med immunrelatert myokarditt.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med relatlimab, forekom overfølsomhet/infusjonsreaksjoner hos 6,8 % av pasientene. Alle tilfellene var grad 1/2.

Unormale laboratoriefunn

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med relatlimab, var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller 4 som følger: 3,6 % for anemi, 5,2 % for lymfopeni, 0,3 % for nøytropeni, 0,6 % for økt alkalisk fosfatase, 2,9 % for økt ASAT, 3,5 % for økt ALAT, 0,3 % for økt totalbilirubin, 0,9 % for økt kreatinin, 1,5 % for hyponatremi, 1,8 % for hyperkalemi, 0,3 % for hypokalemi, 0,9 % for hyperkalsemi, 0,6 % for hypokalsemi, 0,9 % for hypermagnesemi og 0,6 % for hypomagnesemi.

Immunogenitet

I studie CA224047, av de evaluerbare pasientene for antistoffer mot legemiddel, var forekomsten av behandlingsutløste antistoffer mot relatlimab og nøytraliserende antistoffer mot relatlimab i Opdualag-gruppen henholdsvis 5,6 % (17/301) og 0,3 % (1/301). Forekomsten av behandlingsutløste antistoffer mot nivolumab og nøytraliserende antistoffer mot nivolumab i Opdualag-gruppen var henholdsvis 4,0 % (12/299) og 0,3 % (1/299), noe som var tilsvarende det som ble observert i nivolumab-gruppen på henholdsvis 6,7 % (19/283) og 0,4 % (1/283). Det var ingen dokumentasjon på endret farmakokinetikk, effekt eller sikkerhetsprofil med utvikling av antistoffer mot nivolumab eller relatlimab.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet ble rapportert mellom eldre ($\geq$ 65 år) og yngre pasienter (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på bivirkninger og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes øyeblikkelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01FY02.

Virkningsmekanisme

Opdualag er en fast dosekombinasjon (FDC) av nivolumab, en programmert celledød 1-hemmer (anti-PD-1) og relatlimab, en lymfocytaktivisering gen-3-hemmer (anti-LAG-3).

Binding av PD-1-ligandene, PD-L1 og PD-L2, til PD-1-reseptoren som finnes på T-celler, hemmer proliferasjon av T-celler og produksjon av cytokiner. Oppregulering av PD-1-ligander forekommer i enkelte tumorer, og signaler gjennom denne signalveien kan bidra til hemming av aktiv T-celleimmunovervåking av tumorer. Nivolumab er et humant IgG4 monoklonalt antistoff som binder seg til PD-1-reseptoren, blokkerer interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2 og reduserer PD-1-signalveimediert hemming av immunresponsen, inkludert anti-tumorimmunresponsen. I syngene tumormodeller hos mus medførte blokkering av PD-1-aktivitet redusert tumorvekst.

Relatlimab er et humant IgG4 monoklonalt antistoff som bindes til LAG-3-reseptoren, blokkerer interaksjon med ligander, inkludert MHC II, og reduserer LAG-3-signalveimediert hemming av immunresponsen. Antagonisme av denne signalveien fremmer proliferasjon av T-celler og sekresjon av cytokiner.

Kombinasjonen av nivolumab (anti-PD-1) og relatlimab (anti-LAG-3) resulterer i økt T-celleaktivitet sammenlignet med aktiviteten til hvilket som helst antistoff alene. I syngene tumormodeller hos mus potenserer LAG-3-blokkeringen anti-tumoraktiviteten til PD-1-blokkeringen, noe som hemmer tumorvekst og fremmer tumorregresjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

Randomisert fase 2/3-studie med nivolumab i kombinasjon med relatlimab versus nivolumab hos pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk eller inoperabelt melanom (CA224047)

Sikkerhet og effekt av nivolumab i kombinasjon med relatlimab ved behandling av pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk eller inoperabel melanom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet fase 2/3-studie (CA224047). Studien omfattet pasienter med ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1 og histologisk bekreftet melanom i stadium III (inoperabel) eller stadium IV i henhold til American Joint Committee on Cancer (AJCC) versjon 8. Det var tillatt at pasienter hadde fått tidligere adjuvant eller neoadjuvant behandling av melanom (anti-PD-1-, anti-CTLA-4- eller BRAF-MEK-behandling var tillatt så lenge det var minst 6 måneder mellom siste behandlingsdose og datoen for tilbakefall, og interferonbehandling var tillatt så lenge siste dose var minst 6 uker før randomisering). Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, tidligere myokarditt, økt troponinnivå > 2 ganger ULN eller ECOG-funksjonsstatus ≥ 2 , medisinske tilstander som krever systemisk behandling med moderat eller høy dose kortikosteroider eller immunsuppressive legemidler, uvealt melanom og aktive eller ubehandlede metastaser i hjernen eller leptomeningeale metastaser, ble ekskludert fra studien (se pkt 4.4).

Totalt 714 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med relatlimab (n = 355) eller nivolumab (n = 359). Pasienter i kombinasjonsarmen fikk 480 mg nivolumab / 160 mg relatlimab over 60 minutter hver 4. uke. Pasienter i nivolumabarmen fikk 480 mg nivolumab hver 4. uke. Randomisering ble stratifisert etter tumor PD-L1 (≥ 1 % versus < 1 %) ved bruk av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-testen og LAG-3-ekspresjon (≥ 1 % versus < 1 %) som fastslått av et

analytisk validert LAG-3 IHC-analyse, BRAF V600 mutasjonsstatus og M-stadium i henhold til AJCC-stadiuminndeling versjon 8 (M0/M1any[0] versus M1any[1]). Pasienter ble behandlet frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Tumorevalueringer i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), versjon 1.1, ble utført 12 uker etter randomisering og fortsatte hver 8. uke opp til 52. uke og deretter hver 12. uke frem til sykdomsprogresjon eller seponering av behandling, avhengig av hva som inntraff først. Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR). De sekundære effektendepunktene var total overlevelse (OS) og samlet responsrate (ORR) ved BICR. Den hierarkiske statistiske testrekkefølgen var PFS etterfulgt av OS og deretter ORR. De primære og sekundære endepunktene ble evaluert i populasjonen som var planlagt behandlet (ITT). Ingen formell testing av ORR ble utført fordi den formelle sammenligningen av OS ikke var statistisk signifikant.

Karakteristikker ved baseline i ITT-populasjonen var jevnt fordelt mellom de to gruppene. Median alder var 63 år (variasjon: 20-94), med 47 % $\geq$ 65 år og 19 % $\geq$ 75 år. De fleste pasientene var hvite (97 %) og menn (58 %). ECOG-funksjonsstatus var 0 (67 %) eller 1 (33 %) ved baseline. Flertallet av pasientene hadde sykdom i AJCC-stadium IV (92 %). 38,9 % hadde M1c, 2,4 % hadde M1d-sykdom, 8,7 % hadde tidligere systemiske behandlinger, 36 % hadde LDH-nivå ved baseline som var høyere enn ULN ved studieinkludasjon. Trettini prosent av pasientene hadde BRAF-mutasjonspositiv melanom, 75 % hadde LAG-3 $\geq$ 1 % og 41 % av pasientene hadde PD-L1 $\geq$ 1 % membranekspresjon i tumorceller. Blant pasienter med kvantifiserbar PD-L1-ekspresjon i tumor var fordelingen av pasientene balansert mellom de to behandlingsgruppene. De demografiske karakteristikkene og sykdomskarakteristikkene ved baseline hos pasienter med PD-L1-ekspresjon $<$ 1 % var generelt balansert mellom behandlingsarmene.

Ved primæranalyse i ITT-populasjonen med median oppfølging på 13,21 måneder (variasjon: 0-33,1 måneder) ble det observert en statistisk signifikant forbedring i PFS med en median PFS på 10,12 måneder i gruppen med nivolumab i kombinasjon med relatlimab sammenlignet med 4,63 måneder i nivolumabgruppen (HR = 0,75, 95 % KI: 0,62, 0,92, $p = 0,0055$). Ved tidspunktet for den forhåndsspesifiserte endelige OS-analysen i ITT-populasjonen, med median oppfølging på 19,3 måneder, var OS ikke statistisk signifikant (HR = 0,80, 95 % KI: 0,64, 1,01).

Forhåndsdefinert undergruppeanalyse etter PD-L1-ekspresjon $<$ 1 %

De viktigste effektresultatene for undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor $<$ 1 % fra en eksplorativ analyse med median oppfølging på 17,78 måneder (variasjon: 0,26–40,64 måneder) er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3: Effekresultater hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle $<$ 1 % (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Progresjonsfri overlevelse		
Hasardratio (95 % KI) ^a	0,68 (0,53, 0,86)	
Median i måneder (95 % KI)	6,7 (4,7, 12,0)	3,0 (2,8, 4,5)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	42,3 (35,1, 49,4)	26,9 (20,9, 33,3)
Hasardratio (95 % KI) ^a	0,78 (0,59, 1,04)	
Median i måneder (95 % KI)	NR (27,4, NR)	27,0 (17,1, NR)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	73,9 (67,4, 79,4)	67,4 (60,6, 73,3)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	59,6 (52,2, 66,2)	53,1 (45,8, 59,9)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Samlet responsrate (%)	36,4	24,1
(95 % KI)	(29,8, 43,3)	(18,5, 30,4)
Fullstendig responsrate (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Delvis responsrate (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Stabil sykdomsrate (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Hasardratio basert på ustratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

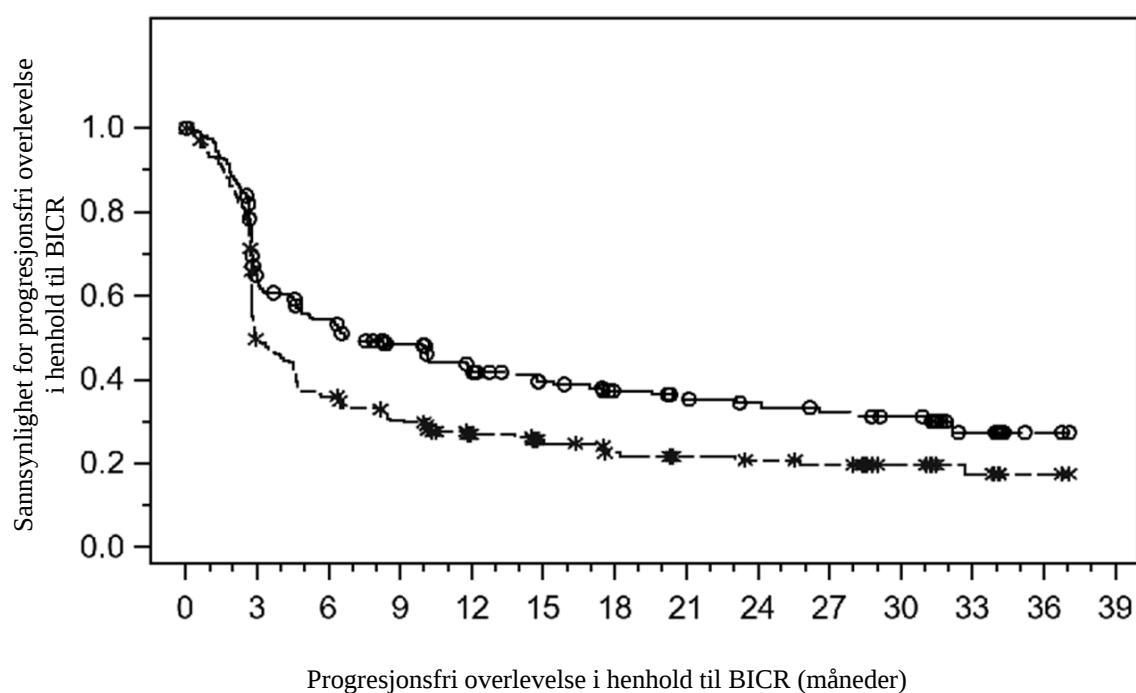
^b OS-resultater er ikke klare ennå.

Median oppfølgingsvarighet: 17,78 måneder.

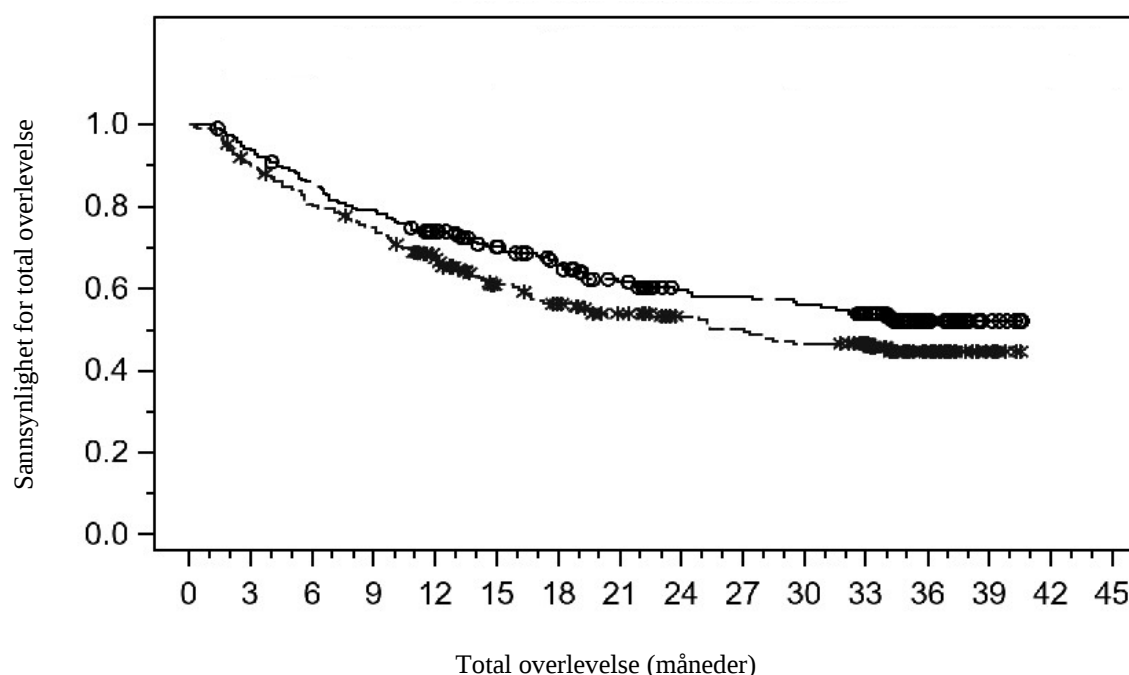
NR = ikke nådd.

Kaplan-Meier-kurvene for PFS og OS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 % er presentert i henholdsvis figur 1 og 2.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 % (CA224047)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse hos pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorcelle < 1 % (CA224047)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab/relatlimab

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

Nivolumab

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

—○— Nivolumab/relatlimab (hendelser: 89/209), median (95 % KI): N.A. (27,43, N.A.)

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til relatlimab etter administrering av nivolumab i kombinasjon med relatlimab ble karakterisert hos pasienter med ulike kreftformer som fikk 20 til 800 mg doser relatlimab hver 2. uke og 160 til 1 440 mg hver 4. uke enten som monoterapi eller i kombinasjon med 80 eller 240 mg doser nivolumab hver 2. uke eller 480 mg hver 4. uke.

Steady-state-konsentrasjoner av relatlimab ble nådd etter 16 uker med et regime hver 4. uke, og den systemiske akkumuleringen var 1,9-ganger. Gjennomsnittlig konsentrasjon ($C_{gj.snitt}$) av relatlimab etter første dose økte proporsjonalt med doser ≥ 160 mg hver 4. uke.

Tabell 4: Geometrisk gjennomsnitt (CV%) av nivolumab og relatlimab steady-state-eksponering etter fast dosekombinasjon på 480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uke

	C_{max} (mikrog/ml)	C_{min} (mikrog/ml)	$C_{gj.snitt}$ (mikrog/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)

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser ble infusjonsvarighet på 30 min og 60 min for fast dosekombinasjon av nivolumab og relatlimab anslått å produsere tilsvarende (forskjell < 1 %) eksponeringer av nivolumab og relatlimab.

I CA224047 var geometrisk gjennomsnitt for nivolumab C_{min} ved steady-state i armen med nivolumab i kombinasjon med relatlimab tilsvarende nivolumabarmen med en geometrisk gjennomsnittlig ratio på 0,931 (95 % KI: 0,855-1,013).

Distribusjon

Den geometriske gjennomsnittsverdien (CV%) for nivolumab distribusjonsvolum ved steady-state er 6,65 l (19,2 %) og relatlimab er 6,65 l (19,8 %).

Biotransformasjon

Nivolumab og relatlimab er terapeutiske IgG4 monoklonale antistoffer som forventes å bli katabolisert til små peptider, aminosyrer og små karbohydrater av lysosom- eller reseptormediert endocytose.

Eliminasjon

Clearance av nivolumab er 21,1 % lavere [geometrisk gjennomsnitt (CV%), 7,57 ml/t (40,1 %)] ved steady-state enn etter første dose [9,59 ml/t (40,3 %)] og terminal halveringstid ($t_{1/2}$) er 26,5 dager (36,4 %).

Clearance av relatlimab er 9,7 % lavere [geometrisk gjennomsnitt (CV%), 5,48 ml/t (41,3 %)] ved steady-state enn etter første dose [6,06 ml/t (38,9 %)]. Etter administrering av 160 mg relatlimab og 480 mg nivolumab hver 4. uke, er den geometriske gjennomsnittlige (CV%) effektive halveringstiden ($t_{1/2}$) av relatlimab 26,2 dager (37 %).

Spesielle populasjoner

En farmakokinetisk populasjonsanalyse antydte at følgende faktorer ikke hadde noen klinisk viktig effekt på clearance av nivolumab og relatlimab: alder (variasjon: 17 til 92 år), kjønn (menn (1 056) og kvinner (657)) eller etnisitet (kaukasiske (1 655), afroamerikanske (167) og asiatiske (41)). Kroppsvekten (variasjon: 37 til 170 kg) var et signifikant kovariat på farmakokinetikken til nivolumab og relatlimab, men det er ingen klinisk relevant påvirkning basert på eksponerings-/responsanalyse.

Pediatrisk populasjon

Begrensede data indikerer at clearance og distribusjonsvolum for nivolumab hos ungdom med solide tumorer var henholdsvis 36 % og 16 % lavere enn hos voksne referansepasienter. Det er ikke kjent om det samme gjelder for melanompasienter og om clearance og distribusjonsvolum for relatlimab er også lavere hos ungdom enn hos voksne. Basert på farmakokinetiske populasjonssimuleringer forventes det imidlertid at eksponeringen for nivolumab og relatlimab hos ungdom som veier minst 30 kg, vil føre til lignende sikkerhet og effekt som hos voksne med samme vekt ved samme anbefalte dose.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på clearance av nivolumab og relatlimab ble evaluert i en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Ingen klinisk betydelige forskjeller i clearance av nivolumab eller relatlimab ble funnet mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på clearance av nivolumab og relatlimab ble evaluert i en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin (TB) mindre enn eller lik øvre normalgrense (ULN) og ASAT større enn ULN eller TB større enn 1 til 1,5 ganger ULN og enhver ASAT) eller moderat nedsatt leverfunksjon (TB større enn 1,5 til 3 ganger ULN og enhver ASAT) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Ingen klinisk betydelige forskjeller i clearance av nivolumab eller relatlimab ble funnet mellom pasienter med nedsatt leverfunksjon og pasienter med normal leverfunksjon.

Immunogenitet

Den observerte lave forekomsten av behandlingsutløst antistoff mot nivolumab og behandlingsutløst antistoff mot relatlimab hadde ingen effekt på farmakokinetikken av nivolumab og relatlimab.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nivolumab i kombinasjon med relatlimab

Det ble ikke utført noen dyrestudier med nivolumab i kombinasjon med relatlimab for å evaluere potensiell karsinogenitet, gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

I en 1-måneders studie av aper dosert med nivolumab og relatlimab, ble det observert inflammasjon i sentralnervesystemet (plexus choroidei, vaskulatur, hjernehinne, ryggmarg) og i reproduksjonssystemet (bitestikkel, sædblærer og testikler). Selv om det ikke ble fastsatt sikkerhetsmarginer for disse effektene med kombinasjonen, oppsto de ved doser som forutsetter eksponeringsnivåer som er betydelig høyere (13 ganger høyere for nivolumab og 97 ganger høyere for relatlimab) enn det som ble oppnådd hos pasienter.

Relatlimab

Det er ingen tilgjengelige data fra dyr om effekten av relatlimab på graviditet og reproduksjon. I en embryo-føtal toksisitetstudie i mus som brukte murine anti-LAG-3-antistoffer, ble det ikke observert effekter på mordyret eller utviklingen. Effektene av relatlimab på prenatal og postnatal utvikling har ikke blitt evaluert, men basert på virkningsmekanismen kan blokkeringen av LAG-3 med relatlimab ha en tilsvarende negativ effekt som nivolumab på graviditet. Det ble ikke utført noen fertilitetsstudier med relatlimab.

Nivolumab

Blokkering av PD-1/PD-L1 signalveien har i murine svangerskapsmodeller vist bortfall av toleranse overfor foster og økt forekomst av abort. Effektene av nivolumab på prenatal og postnatal utvikling ble undersøkt hos aper som fikk nivolumab 2 ganger per uke fra starten av organogenesen i første trimester til og med fødsel, med eksponeringsnivåer enten 8 eller 35 ganger høyere enn de som er observert med den kliniske dosen på 3 mg/kg nivolumab (basert på AUC). Det var en doseavhengig økning i forekomst av abort og økt neonatal mortalitet som begynte i tredje trimester.

De øvrige avkommene fra nivolumab-behandlede hunner overlevde frem til planlagt termin uten behandlingsrelaterte kliniske tegn, endringer i normal utvikling, effekt på organvekt eller store og mikroskopiske patologiske endringer. Resultater fra vekstindekser, så vel som teratogene, atferdsbiologiske, immunologiske og kliniske patologiske parametere gjennom den 6 måneders postnatale perioden var sammenlignbare med kontrollgruppen. Basert på virkningsmekanismene deres er det likevel trolig at føtal eksponering for nivolumab, og tilsvarende relatlimab, kan gi økt risiko for utvikling av immunrelaterte lidelser eller føre til endringer i den normale immunresponsen. Immunrelaterte lidelser har blitt rapportert i PD-1- og PD-1/LAG-3-«knockout»-mus. Fertilitetsstudier er ikke utført for nivolumab.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Sukrose
DTPA (dietyltriampentaeaddisyre)
Polysorbat 80 (E433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. Opdualag skal ikke infunderes samtidig i den samme intravenøse linjen som andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter tilberedning av infusjonen

Kjemisk og fysisk stabilitet for ferdig tilberedt infusjonsvæske er vist å være som følgende (tiden inkluderer administrering):

Tilberedning av infusjonen	Kjemisk og fysisk stabilitet	
	Oppbevaring ved 2 °C til 8 °C beskyttet mot lys	Oppbevaring i romtemperatur (≤ 25 °C) og rombelysning
Ufortynnet eller fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning	30 dager	24 timer (av totalt 30 dagers oppbevaring)
Fortynnet med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning	7 dager	24 timer (av totalt 7 dagers oppbevaring)

Av mikrobiologiske hensyn skal ferdig tilberedt infusjonsvæske, uavhengig av fortynningsvæske, brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og betingelsene brukerens ansvar og skal normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre klargjøring har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser (se pkt. 6.6).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Uåpnede hetteglass kan oppbevares ved kontrollert romtemperatur (opptil 25 °C) i opptil 72 timer.

For oppbevaringsbetingelser etter tilberedning av infusjonen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakning med ett 25 ml hetteglass (type I) med en kork (belagt butylgummi) og en gul «flip-off»-forsegling av aluminium. Hvert hetteglass er fylt med 21,3 ml oppløsning, som inkluderer en overfylling på 1,3 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Opdualag leveres som hetteglass med en enkeltdose og inneholder ikke konserveringsmidler.

Klargjøringen skal utføres av opplært personell i samsvar med regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk teknikk.

Opdualag kan brukes ved intravenøs administrasjon enten:

- uten fortynning, etter overføring til en infusjonsbeholder ved hjelp av en egnet steril sprøyte, eller
- etter fortynning i henhold til følgende instruksjoner:
 - den endelige infusjonskonsentrasjonen bør variere fra 3 mg/ml nivolumab og 1 mg/ml relatlimab til 12 mg/ml nivolumab og 4 mg/ml relatlimab.
 - det totale infusjonsvolumet må ikke overskride 160 ml. For pasienter som veier mindre enn 40 kg, skal det totale infusjonsvolumet ikke overskride 4 ml/kg kroppsvekt.

Opdualag-konsentratet kan fortynnes med enten:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller
- glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

Tilberedning av infusjonsvæsken

- Inspiser Opdualag-konsentratet for partikler og misfarging. Hetteglasset skal ikke ristes. Opdualag er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglasset dersom oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder fremmede partikler.
- Trekk opp det nødvendige volumet av Opdualag-konsentratet ved å bruke en egnet steril sprøyte, og overfør konsentratet til en steril, intravenøs beholder (etylvinylacetat (EVA), polyvinylklorid [PVC] eller polyolefin).
- Hvis nødvendig, fortynn Opdualag-oppløsningen med nødvendig volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. For å forenkle tilberedningen, kan konsentratet også overføres direkte til en ferdigfylt pose som inneholder et passende volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Bland infusjonsvæsken ved forsiktig manuell rotasjon. Skal ikke ristes.

Administrering

Infusjon av Opdualag skal ikke administreres som en rask intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

Administrer Opdualag infusjonsvæske intravenøst i løpet av en periode på 30 minutter.

Bruk av et infusjonssett og et integrert («in-line») eller påsatt («add-on»), sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom) er anbefalt.

Opdualag infusjonsvæske er forlikelig med beholdere av EVA, PVC og polyolefin, PVC-infusjonssett og integrerte («in-line») filtre med membraner av polyetersulfon (PES), nylon og polyvinylidenfluorid (PVDF) med porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom.

Andre legemidler skal ikke administreres samtidig gjennom samme infusjonsslange.

Skyll slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning etter avsluttet administrering av Opdualag-dosen.

Avfall

Ubrukt infusjonsvæske, oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1679/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hvert medlemsland hvor Opdualag markedsføres, skal alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som er forventet å forskrive eller bruke Opdualag, ha tilgang til / få tildelt pasientkortet.

Pasientkortet skal inneholde følgende hovedelementer:

- Informasjon om at behandling med Opdualag kan øke risikoen for:
 - o Immunrelatert pneumonitt
 - o Immunrelatert kolitt
 - o Immunrelatert hepatitt
 - o Immunrelaterte endokrinopater
 - o Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon
 - o Immunrelaterte hudbivirkninger
 - o Immunrelatert myokarditt
 - o Andre immunrelaterte bivirkninger
- Tegn eller symptomer på bekymringer vedrørende sikkerhet og når helsepersonell bør oppsøkes for hjelp
- Kontaktinformasjon til den som forskriver Opdualag

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal avtale formatet og innholdet av ovennevnte opplæringsmateriell med nasjonale legemiddelmyndigheter før lansering av Opdualag i hvert medlemsland.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Opdualag 240 mg/80 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
nivolumab/relatlimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver ml konsentrat inneholder 12 mg nivolumab og 4 mg relatlimab.
Ett hetteglass på 20 ml inneholder 240 mg nivolumab og 80 mg relatlimab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, DTPA, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1679/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Opdualag 240 mg/80 mg sterilt konsentrat
nivolumab/relatlimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver ml konsentrat inneholder 12 mg nivolumab og 4 mg relatlimab.
Ett hetteglass på 20 ml inneholder 240 mg nivolumab og 80 mg relatlimab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, DTPA, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sterilt konsentrat
20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
i.v.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1679/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Opdualag 240 mg/80 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning nivolumab/relatlimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du alltid har med deg pasientkortet.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Opdualag er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Opdualag
3. Hvordan du bruker Opdualag
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Opdualag
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Opdualag er og hva det brukes mot

Opdualag er et kreftlegemiddel som brukes til å behandle fremskredent melanom (en type hudkreft som kan spre seg til andre steder i kroppen). Det kan brukes hos voksne og ungdom fra 12 års alder.

Opdualag inneholder to virkestoffer: nivolumab og relatlimab. Begge virkestoffene er monoklonale antistoffer, proteiner som er laget for å gjenkjenne og feste seg til en spesifikk målsubstans i kroppen. Nivolumab fester seg til et målprotein som kalles PD-1. Relatlimab fester seg til et målprotein som kalles LAG-3.

PD-1 og LAG-3 kan «slå av» aktiviteten til T-celler (en type hvite blodceller som er en del av immunsystemet, kroppens naturlige forsvar). Ved å feste seg til de to proteinene blokkerer nivolumab og relatlimab aktiviteten deres og hindrer dem i å «slå av» T-cellene. Dette bidrar til å øke T-celleaktiviteten mot melanomkreftceller.

2. Hva du må vite før du får Opdualag

Du skal ikke få Opdualag

- dersom du er allergisk overfor nivolumab, relatlimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Opdualag, da det kan forårsake:

- Problemer med lungene som pustevansker eller hoste. Dette kan være tegn på betennelse i lungene (lungebetennelse eller interstitiell lungesykdom).
- Diaré (vandig, løs eller bløt avføring) eller betennelse i tarmene (kolitt), med symptomer som magesmerter og slim eller blod i avføringen.

- Betennelse i leveren (hepatitt). Tegn og symptomer på hepatitt kan inkludere unormale leverfunksjonstester, gulfarging av øyne eller huden (gulsott), smerter i høyre side av mageregionen eller tretthet.
- Betennelse i eller problemer med nyrene. Tegn og symptomer kan inkludere unormale nyrefunksjonstester eller redusert mengde urin.
- Problemer med de hormonproduserende kjertlene (inkludert hypofysen, skjoldbruskkjertelen og binyrene) som kan påvirke hvordan disse kjertlene fungerer. Tegn og symptomer på at kjertlene ikke fungerer som de skal kan inkludere utmattelse (fatigue), vektendringer eller hodepine og synsforstyrrelser.
- Diabetes inkludert alvorlige, noen ganger livstruende problemer på grunn av syre i blodet forårsaket av diabetes (diabetisk ketoacidose); symptomer kan inkludere å være mer sulten eller tørst enn vanlig, behov for å tisse oftere, redusert vekt, tretthet eller ha problemer med å tenke klart, søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten, føle deg syk eller være syk, magesmerter og dyp eller rask pust.
- Betennelse i huden som kan føre til alvorlig hudreaksjon (kjent som toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnson syndrom). Tegn og symptomer på alvorlig hudreaksjon kan omfatte utslett, kløe og hudavskalling (kan være dødelig).
- Betennelse i hjertemuskelen (myokarditt). Tegn og symptomer kan inkludere brystsmertor, uregelmessige og/eller raske hjerteslag, utmattelse (fatigue), hevelse i anklene eller kortpustethet.
- Hemofagocytisk lymfocytose. En sjelden sykdom hvor immunsystemet lager for mange av ellers normale infeksjonsbekjempende celler kalt histiocyter og lymfocytter. Symptomer kan være forstørret lever og/eller milt, hudutslett, hovne lymfekjertler, pusteproblemer, at man lett får blåmerker, unormal nyrefunksjon og hjerteproblemer.
- Avstøtning av transplanterte organer.
- Transplantat-mot-vert-sykdom etter transplantasjon av blodstamceller (hvor transplanterte celler fra en donor angriper dine egne celler). Dersom du har fått én av disse transplantasjonene, skal legen vurdere om du skal få behandling med Opdualag. Transplantat-mot-vert-sykdom kan være alvorlig og kan føre til død.
- Infusjonsreaksjoner, som kan omfatte kortpustethet, kløe eller utslett, svimmelhet eller feber.

Informér legen umiddelbart dersom du får noen av disse tegnene eller symptomene eller dersom de blir verre. Ikke prøv å behandle symptomene på egen hånd med andre legemidler. Legen kan:

- gi deg andre legemidler for å forhindre komplikasjoner og redusere symptomene dine
- hoppe over den neste dosen av Opdualag
- eller stoppe behandlingen med Opdualag helt.

Vær oppmerksom på at disse tegnene og symptomene noen ganger kan være forsinket, og kan utvikle seg uker eller måneder etter din siste dose. Legen vil sjekke din generelle helse før behandlingen. Det blir også tatt blodprøver under behandlingen.

Sjekk med lege eller sykepleier før du får Opdualag dersom:

- du har en aktiv autoimmun sykdom (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler)
- du har melanom i øyet
- du har blitt fortalt at kreften har spredt seg til hjernen
- du bruker/har brukt legemidler som nedsetter immunsystemet.

Opdualag virker på immunsystemet ditt. Det kan føre til betennelse i deler av kroppen din. Risikoen for disse bivirkningene kan være høyere dersom du allerede har en autoimmun sykdom (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler). Du kan også oppleve hyppig oppblussing av den autoimmune sykdommen din, som i de fleste tilfeller er av mild karakter.

Barn og ungdom

Opdualag skal ikke brukes hos barn under 12 år.

Andre legemidler og Opdualag

Før du får Opdualag, fortell legen om du tar noen legemidler som nedsetter immunsystemet, slik som kortikosteroider, siden disse legemidlene kan påvirke effekten av Opdualag. Når du behandles med

Opdualag, kan legen likevel gi deg kortikosteroider for å redusere mulige bivirkninger du kan ha under behandlingen.

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Ikke ta noen andre legemidler under behandlingen uten å snakke med lege først.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke bruke Opdualag dersom du er gravid med mindre legen sier du skal bruke det.

Effekten av Opdualag hos gravide kvinner er ikke kjent, men det er mulig at virkestoffene, nivolumab og relatlimab, kan skade en ufødt baby.

- Du må bruke sikker prevensjon mens du blir behandlet med Opdualag og i minst 5 måneder etter siste dose med Opdualag, dersom du er en kvinne som kan bli gravid.
- Dersom du blir gravid mens du bruker Opdualag, skal du fortelle det til legen.

Det er ikke kjent om Opdualag kan gå over i morsmelk og påvirke et barn som ammes. Snakk med legen om fordelene og risikoene før amming under eller etter behandling med Opdualag.

Kjøring og bruk av maskiner

Opdualag har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vis imidlertid forsiktighet under disse aktivitetene inntil du er sikker på at Opdualag ikke påvirker deg negativt.

Pasientkort

Du vil også finne nøkkelinformasjonen fra dette pakningsvedlegget i pasientkortet du har fått utdelt av legen. Det er viktig at du alltid har med deg pasientkortet og viser det til partneren din eller omsorgspersonene dine.

3. Hvordan du bruker Opdualag

Hvor mye Opdualag som gis

Den anbefalte dosen med infusjon hos voksne og ungdom fra 12 års alder er: 480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uke. Dosen er fastsatt for unge pasienter som veier minst 30 kg.

Avhengig av dosen din kan en passende mengde av Opdualag bli fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning før bruk. Opdualag kan også brukes ufortynnet.

Hvordan Opdualag gis

Du vil få behandling med Opdualag på et sykehus eller en klinikk under tilsyn av en erfaren lege.

Du vil få Opdualag som en infusjon (drypp) i en vene hver 4. uke. Det tar ca. 30 minutter per infusjon.

Legen vil fortsette å behandle deg med Opdualag så lenge du har nytte av det eller inntil bivirkningene blir for alvorlige.

Dersom du har glemt å ta Opdualag

Det er svært viktig for deg at du møter opp til alle avtalene for å få Opdualag. Dersom du går glipp av en avtale, spør legen om når du kan få neste dose.

Dersom du avbryter behandling med Opdualag

Ved å avbryte behandlingen, kan effekten av legemidlet stoppe. Ikke avbryt behandlingen med Opdualag uten at du har diskutert det med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere disse med deg og forklare risiko og fordeler med behandlingen.

Vær oppmerksom på viktige symptomer på betennelse (beskrevet i avsnitt. 2 under «Advarsler og forsiktighetsregler». Opdualag virker på immunsystemet ditt og kan forårsake betennelse i deler av kroppen din. Betennelse kan føre til alvorlig skade i kroppen din. Noen betennelsestilstander kan være livstruende og trenge behandling eller avslutning av behandling med Opdualag.

Følgende bivirkninger er rapportert med Opdualag:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- urinveisinfeksjon
- redusert antall røde blodceller (som transporterer oksygen) og hvite blodceller (lymfocytter, nøytrofiler, leukocytter, som er viktige for å bekjempe infeksjon)
- for lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til tretthet eller vektøkning)
- redusert appetitt
- hodepine
- pustevansker, hoste
- diaré (vandig, løs eller bløt avføring), oppkast, kvalme, magesmerter, forstoppelse
- hudutslett, noen ganger med blemmer, flekkete hudfargeforandringer (vitiligo), kløe
- smerter i muskler, skjelett og ledd
- tretthet eller svakhet, feber

Endringer i resultatene av tester som legen har utført, kan vise:

- unormal leverfunksjon (økt mengde av leverenzymene alkalisk fosfatase, aspartataminotransferase, alaninaminotransferase i blodet)
- unormal nyrefunksjon (økt mengde kreatinin i blodet)
- reduksjon av natrium og magnesium og reduksjon eller økning av kalsium og kalium.

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- infeksjon i øvre luftveier (nese og øvre luftveier)
- redusert antall blodplater (celler som hjelper blodet til å koagulere), økning av noen hvite blodceller
- nedsatt utskillelse av hormoner produsert i binyrene (kjertlene som er plassert ovenfor nyrene), betennelse i hypofysen som er plassert på undersiden av hjernen, for høy aktivitet i skjoldbruskkjertelen, betennelse i skjoldbruskkjertelen
- diabetes, lave sukkernivåer i blodet, vektnedgang, høye nivåer av avfallsproduktet urinsyre i blodet, reduserte nivåer av proteinet albumin i blodet, dehydrering
- forvirringstilstand
- nervebetennelse (som fører til nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter i armer og ben), svimmelhet, endringer i smakssans
- øyebetennelse (som fører til smerter og rødhet, synsproblemer eller tåkesyn), synsproblemer, tørre øyne, kraftig tåreproduksjon
- betennelse i hjertemuskelen
- betennelse i en blodåre, som kan føre til rødhet, ømhet og hevelse
- betennelse i lungene (pneumonitt), kjennetegnet ved hosting og pustevansker, nesetetthet
- betennelse i tarmene (kolitt), betennelse i bukspyttkjertelen, betennelse i magesekken (gastritt), problemer med å svelge, munnsår og forkjølelssår, munntørrehet
- betennelse i leveren (hepatitt)
- uvanlig håravfall eller tynnere hår (alopesi), isolert område med utvekst i huden som blir rød og klør (lichenoid keratose), lysfølsomhet, tørr hud
- smertefulle ledd (artritt), muskelkramper, muskelsvakhet
- nyresvikt (endringer i mengden eller fargen på urin, blod i urinen, hovne ankler, manglende appetitt), høye nivåer av proteiner i urinen

- ødem (hevelse), influensalignende symptomer, frysninger
- reaksjoner forbundet med administrasjon av legemidlet.

Endringer i resultatene av tester som legen har utført, kan vise:

- unormal leverfunksjon (høyere blodnivåer av avfallsproduktet bilirubin, høyere blodnivåer av leverenzymet gammaglutamyltransferase)
- økning i natrium og magnesium
- økt nivå av troponin (et protein som frigjøres i blodet når hjertet er skadet)
- økt nivå av enzymet som bryter ned glukose (sukker) (laktatdehydrogenase), enzymet som bryter ned fett (lipase), enzymet som bryter ned stivelse (amylase).

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- betennelse og infeksjon i hårsekkene
- lidelse der røde blodceller ødelegges raskere enn de kan lages (hemolytisk anemi)
- nedsatt aktivitet i hypofysen som er plassert på undersiden av hjernen, nedsatt aktivitet i kjertlene som produserer kjønns hormoner
- betennelse i hjernen, som kan omfatte forvirring, feber, problemer med hukommelsen eller anfall (encefalitt), en midlertidig betennelse i nervene som forårsaker smerter, svakhet og lammelse i lemmer (Guillain-Barrés syndrom), betennelse i synsnerven som kan forårsake fullstendig eller delvis synstap
- tilstand der musklene blir svake og lett blir slitne (myasthenia gravis)
- en betennelsessykdom som påvirker øynene, huden og hinnen i ørene, hjernen og ryggmargen (Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom), rødt øye
- væske rundt hjertet
- astma
- betennelse i spiserøret (passasjen mellom strupen og magen)
- betennelse i gallegangen
- hudutslett og blemmedannelse på beina, armene og magen (pemfigoid), hudsykdom med fortykkede områder med rød hud, ofte med sølvaktige avskallinger (psoriasis), elveblest (kløende utslett med blemmer)
- betennelse i musklene som forårsaker svakhet, hevelse og smerter, sykdom der immunsystemet angriper kjertlene som produserer fuktighet til kroppen, for eksempel tårer og spytt (Sjögrens syndrom), betennelse i musklene som forårsaker smerter eller stivhet, betennelse i leddene (smertefull leddsykdom), sykdom der immunsystemet angriper eget vev, som forårsaker omfattende betennelse og vevsskader i berørte organer, slik som ledd, hud, hjerne, lunger, nyrer og blodkar (systemisk lupus erythematosus)
- nyrebetennelse
- manglende sædceller i sædvæske
- væskeansamling rundt lungene.

Endringer i resultatene av tester som legen har utført, kan vise:

- økt nivå av C-reaktivt protein (CRP)
- økt senkningshastighet for røde blodceller.

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1 000 personer)

- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens)
- betennelse i vevet som omgir lungene (pleuritt), hjertet (perikard) og abdomen (bukhinnen).

Andre bivirkninger med ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Opdualag

Du vil få Opdualag på et sykehus eller klinikk, og helsepersonell vil være ansvarlig for oppbevaringen.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved kontrollert romtemperatur (opptil 25 °C) i opptil 72 timer.

Ikke spar på rester av infusjonsoppløsningen til senere bruk. Ubrukt legemiddel eller avfall bør kastes i henhold til lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Opdualag

- Virkestoffer er nivolumab og relatlimab.
Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 12 mg nivolumab og 4 mg relatlimab.
Ett 20 ml hetteglass med konsentrat inneholder 240 mg nivolumab og 80 mg relatlimab.
- Andre innholdsstoffer er histidin, histidinhidrokloridmonohydrat, sukrose, DTPA (dietylenetriaminpentaeddiksyre), polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Opdualag ser ut og innholdet i pakningen

Opdualag konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske som er så godt som fri for partikler.

Den er tilgjengelig i esker som inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Opdualag leveres som hetteglass med en enkeltdose og inneholder ikke konserveringsmidler. Klargjøringen skal utføres av opplært personell i samsvar med regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk teknikk.

Opdualag kan brukes ved intravenøs administrasjon enten:

- uten fortynning, etter overføring til en infusjonsbeholder ved hjelp av en egnet steril sprøyte, eller
- etter fortynning i henhold til følgende instruksjoner:
 - den endelige infusjonskonsentrasjonen bør variere fra 3 mg/ml nivolumab og 1 mg/ml relatlimab til 12 mg/ml nivolumab og 4 mg/ml relatlimab.
 - det totale infusjonsvolumet må ikke overskride 160 ml. For pasienter som veier mindre enn 40 kg, skal det totale infusjonsvolumet ikke overskride 4 ml/kg kroppsvekt.

Opdualag-konsentratet kan fortynnes med enten:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller
- glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

Tilberedning av infusjonsvæsken

- Inspiser Opdualag-konsentratet for partikler og misfarging. Hetteglasset skal ikke ristes. Opdualag er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglasset dersom oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder fremmede partikler.

- Trekk opp det nødvendige volumet av Opdualag-konsentratet ved å bruke en egnet steril sprøyte og overfør konsentratet til en steril, intravenøs beholder (etylvinylacetat (EVA), polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin). Hvert hetteglass er fylt med 21,3 ml oppløsning, som inkluderer en overfylling på 1,3 ml.
- Hvis nødvendig, fortynn Opdualag-oppløsningen med nødvendig volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. For å forenkle tilberedningen, kan konsentratet også overføres direkte til en ferdigfylt pose som inneholder et passende volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Bland infusjonsvæsken ved forsiktig manuell rotasjon. Skal ikke ristes.

Administrering

Infusjon av Opdualag skal ikke administreres som en rask intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

Administrer Opdualag infusjonsvæske intravenøst i løpet av en periode på 30 minutter.

Bruk av et infusjonssett og et integrert («in-line») eller påsatt («add-on»), sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom) er anbefalt.

Opdualag infusjonsvæske er forlikelig med beholdere av EVA, PVC og polyolefin, PVC-infusjonssett og integrerte («in-line») filtre med membraner av polyetersulfon (PES), nylon og polyvinylidenfluorid (PVDF) med porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom.

Andre legemidler skal ikke administreres samtidig gjennom samme infusjonsslange. Skyll slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning etter avsluttet administrering av Opdualag-dosen.

Oppbevaringsbetingelser og holdbarhet

Uåpnet hetteglass

Opdualag skal **oppbevares i kjøleskap** (2 °C til 8 °C). Hetteglassene skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Opdualag skal ikke fryses.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved kontrollert romtemperatur (opptil 25 °C) i opptil 72 timer.

Bruk ikke Opdualag etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Etter tilberedning av infusjonen

Kjemisk og fysisk stabilitet for ferdig tilberedt infusjonsvæske er vist å være som følgende (tiden inkluderer administrering):

Tilberedning av infusjonen	Kjemisk og fysisk stabilitet	
	Oppbevaring ved 2 °C til 8 °C beskyttet mot lys	Oppbevaring i romtemperatur (≤ 25 °C) og rombelysning.
Ufortynnet eller fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning	30 dager	24 timer (av totalt 30 dagers oppbevaring)
Fortynnet med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning	7 dager	24 timer (av totalt 7 dagers oppbevaring)

Av mikrobiologiske hensyn skal ferdig tilberedt infusjonsvæske, uavhengig av fortynningsvæske, brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og betingelsene brukerens ansvar og skal normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre klargjøring har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Avfall

Ubrukt infusjonsvæske, oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for nivolumab/relatlimab har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om immunmedierte bivirkninger hos pasienter med allerede eksisterende autoimmun sykdom og basert på litteraturen, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC at en årsakssammenheng mellom nivolumab/relatlimab og immunmedierte bivirkninger hos pasienter med allerede eksisterende autoimmun sykdom i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder nivolumab/relatlimab skal endres i henhold til dette.

I lys av tilgjengelige data om myastenia gravis fra kliniske studier, spontane rapporter, litteraturen og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC at en årsakssammenheng mellom nivolumab/relatlimab og myasthenia gravis i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder nivolumab/relatlimab skal endres i henhold til dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for nivolumab/relatlimab mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder nivolumab/relatlimab er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).