BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska innehåller 12 mg nivolumab och 4 mg relatlimab.
En injektionsflaska med 20 ml innehåller 240 mg nivolumab och 80 mg relatlimab.

Nivolumab och relatlimab är humana immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonala antikroppar som framställs i ovarieceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till opalescent, färglös till svagt gul vätska som i stort sett är fri från partiklar.
Lösningen har ett pH-värde på cirka 5,8 och en osmolalitet på cirka 310 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Opdualag är indicerat för första linjens behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre med PD-L1 tumörcellsuttryck < 1 %.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Patienter som behandlas med Opdualag måste få ett patientkort och informeras om riskerna med Opdualag (se även bipacksedeln).

<u>PD-L1-testning</u>
Urvalet av patienter för behandling med Opdualag ska baseras på tumörcellsuttryck av PD-L1, bekräftat genom ett validerat test (see avsnitten 4.4 och 5.1).

<u>Dosering</u>
Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar 12 år och äldre är 480 mg nivolumab och 160 mg relatlimab var fjärde vecka administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter. Denna dos är fastställd för ungdomar som väger minst 30 kg (se avsnitt 5.2).

Behandling med Opdualag ska fortsätta så länge klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten. Upptrappning eller nedtrappning av dosen rekommenderas inte. Dosuppehåll eller permanent utsättning kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerans. Riktlinjer för permanent utsättning eller dosuppehåll finns beskrivna i tabell 1. Detaljerade riktlinjer för hantering av immunrelaterade biverkningar finns beskrivna i avsnitt 4.4.

Tabell 1: Rekommenderade behandlingsjusteringar för Opdualag

Immunrelaterad biverkning	**Allvarlighetsgrad**	**Behandlingsjustering**
Immunrelaterad pneumonit	Grad 2 pneumonit	Gör dosuppehåll tills symtomen upphört, röntgenfynd förbättrats och kortikosteroidbehandlingen är avslutad
	Grad 3 eller 4 pneumonit	Sätt ut behandlingen permanent
Immunrelaterad kolit	Grad 2 eller 3 diarré eller kolit	Gör dosuppehåll tills symtomen upphört och kortikosteroidbehandlingen, om så krävs, är avslutad
	Grad 4 diarré eller kolit	Sätt ut behandlingen permanent
Immunrelaterad hepatit	Aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) ökar till mer än 3 och upp till 5 gånger övre normalgränsen [ULN] eller Totalbilirubin ökar till mer än 1,5 och upp till 3 gånger ULN	Gör dosuppehåll tills laboratorievärdena återgår till ursprungsnivån och kortikosteroidbehandlingen, om så krävs, är avslutad
	ASAT eller ALAT ökar till mer än 5 gånger ULN oavsett utgångsvärde. eller Totalbilirubin ökar till mer än 3 gånger ULN eller Samtidig ökning av ASAT eller ALAT till mer än 3 gånger ULN och ökning av totalbilirubin till mer än 2 gånger ULN	Sätt ut behandlingen permanent
Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion	Grad 2 eller 3 kreatininstegring	Gör dosuppehåll tills kreatininnivån återgår till ursprungsnivån och kortikosteroidbehandlingen är avslutad
	Grad 4 kreatininstegring	Sätt ut behandlingen permanent
Immunrelaterad endokrinopati	Symtomatisk Grad 2 eller 3 hypotyreos, hypertyreos, hypofysit Grad 2 binjurebarksvikt Grad 3 diabetes	Gör dosuppehåll tills symtom upphört och kortikosteroidbehandlingen (om det krävs för symtom på akut inflammation) är avslutad. Behandlingen bör fortsätta samtidigt med hormonersättningsbehandling[a], så länge inga symtom observeras
	Grad 4 hypotyreos Grad 4 hypertyreos Grad 4 hypofysit Grad 3 eller 4 binjurebarksvikt Grad 4 diabetes	Sätt ut behandlingen permanent
Immunrelaterade hudbiverkningar	Grad 3 utslag	Gör dosuppehåll tills symtomen upphört och kortikosteroidbehandlingen är avslutad.
	Misstänkt Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)	Gör dosuppehåll
	Grad 4 utslag Bekräftad SJS/TEN	Sätt ut behandlingen permanent (se avsnitt 4.4)

Immunrelaterad biverkning	Allvarlighetsgrad	Behandlingsjustering
Immunrelaterad myokardit	Grad 2 myokardit	Gör dosuppehåll tills symtomen upphört och kortikosteroidbehandlingen är avslutad[b]
	Grad 3 eller 4 myokardit	Sätt ut behandlingen permanent
Övriga immunrelaterade biverkningar	Grad 3 (första gången)	Gör dosuppehåll
	Grad 4 eller återkommande Grad 3; bestående Grad 2 eller 3 trots behandlingsjustering; ej möjligt att minska kortikosteroiddosen till 10 mg prednison per dag eller motsvarande	Sätt ut behandlingen permanent

Observera: Toxicitetsgraderna är i enlighet med ”National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v5).

[a] Rekommendationer för användning av hormonersättningsbehandling finns i avsnitt 4.4.

[b] Säkerheten för att återuppta behandling med Opdualag hos patienter som tidigare haft immunrelaterad myokardit är inte känd.

Särskilda populationer

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Opdualag för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter
Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion är för begränsade för att dra några slutsatser för den här populationen.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Data från patienter med gravt nedsatt leverfunktion är för begränsade för att dra några slutsatser för den här populationen.

Administreringssätt

Opdualag ska enbart ges som en intravenös infusion. Det ska administreras som en intravenös infusion under 30 minuter.

Opdualag ska inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.
Opdualag kan användas utan att spädas, eller spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion (se avsnitt 6.6).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet
För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Utvärdering av PD-L1-status
Vid utvärdering av tumörcellernas PD-L1-status är det viktigt att använda en väl validerad och robust metod.

Immunrelaterade biverkningar
Immunrelaterade biverkningar kan förekomma med nivolumab i kombination med relatlimab som kräver lämplig hantering, inklusive kortikosteroidbehandling och behandlingsjusteringar (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterade biverkningar som påverkar fler än ett system i kroppen kan förekomma samtidigt.

Patienter ska övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av Opdualag kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling.

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar ska adekvat utredning göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad ska uppehåll med Opdualag göras och kortikosteroider administreras. Om immunsuppression med kortikosteroider används för att behandla en biverkning, bör en nedtrappning på åtminstone 1 månad påbörjas vid en förbättring. En snabb nedtrappning kan leda till att biverkningen förvärras eller återkommer. Icke-kortikosteroid immunsuppressiv behandling ska läggas till om det förvärras eller om förbättring uteblir trots användning av kortikosteroider.

Behandling med Opdualag ska inte återupptas medan patienten får immunsuppressiva doser av kortikosteroider eller annan immunsuppressiv behandling. Profylaktisk antibiotikabehandling kan användas för att förhindra opportunistiska infektioner hos patienter som får immunsuppressiv behandling.

Opdualag ska sättas ut permanent vid alla allvarliga immunrelaterade biverkningar som återkommer och vid alla livshotande immunrelaterade biverkningar.

Immunrelaterad pneumonit
Allvarlig pneumonit eller interstitiell lungsjukdom, inklusive ett fall med dödlig utgång, har setts vid behandling med nivolumab i kombination med relatlimab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för tecken och symtom på pneumonit såsom röntgenförändringar (t.ex. fokala GGO ”ground glass opacities”, fläckiga infiltrat), dyspné och hypoxi. Uteslut infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid pneumonit av grad 3 eller 4 , sätt ut Opdualag permanent och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 2 till 4 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid pneumonit av grad 2 (symtomatisk), gör uppehåll med Opdualag och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan Opdualag återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 2 till 4 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut Opdualag permanent.

Immunrelaterad kolit
Allvarlig diarré eller kolit har setts vid behandling med nivolumab i kombination med relatlimab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för diarré och ytterligare symtom på kolit, som buksmärta och slem och/eller blod i avföringen. Infektion/reaktivering av cytomegalovirus (CMV) har rapporterats hos patienter med kortikosteroid-refraktär immunrelaterad kolit. Uteslut infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier till diarrén med adekvata laboratorietester och undersökningar. I de fall då diagnosen kortikosteroid-refraktär immunrelaterad kolit bekräftats, överväg tillägg av ett alternativt immunsuppressivt medel till kortikosteroidbehandlingen, eller byte av kortikosteroidbehandling.

Vid diarré eller kolit av grad 4, sätt ut Opdualag permanent och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid diarré eller kolit av grad 3, gör uppehåll med Opdualag och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan Opdualag återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, sätt ut Opdualag permanent.

Vid diarré eller kolit av grad 2, gör uppehåll med Opdualag. Ihållande diarré eller kolit ska behandlas med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan behandling med Opdualag vid behov återupptas, efter nedtrappningav kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut Opdualag permanent.

Immunrelaterad hepatit
Allvarlig hepatit har setts vid behandling med nivolumab i kombination med relatlimab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för tecken och symtom på hepatit som stegring av transaminas och totalbilirubin. Uteslut infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid ökningar av ASAT eller ALAT till mer än 5 gånger den övre normalgränsen [ULN] oavsett utgångsvärde, ökningar av totalbilirubin till mer än 3 gånger ULN, eller samtidig ökning av ASAT eller ALAT till mer än 3 gånger ULN och ökning av totalbilirubin till mer än 2 gånger ULN, sätt ut Opdualag permanent, och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid ökningar av ASAT eller ALAT till mer än 3 och upp till 5 gånger ULN, eller ökning av totalbilirubin till mer än 1,5 och upp till 3 gånger ULN, gör uppehåll med Opdualag. Ihållande stegring av dessa laboratorievärden bör behandlas med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan behandling med Opdualag vid behov återupptas, efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut Opdualag permanent.

Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion
Allvarlig nefrit och nedsatt njurfunktion har setts vid behandling med nivolumab i kombination med relatlimab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för tecken och symtom på nefrit eller nedsatt njurfunktion. De flesta patienterna har en asymtomatisk ökning av serumkreatinin. Uteslut sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid serumkreatininstegring av grad 4, sätt ut Opdualag permanent och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid serumkreatininstegring av grad 2 eller 3, gör uppehåll med Opdualag och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan Opdualag återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut Opdualag permanent.

Immunrelaterad endokrinopati
Allvarliga endokrinopatier, inklusive hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksvikt (inklusive sekundär binjurebarksvikt), hypofysit (inklusive hypopituitarism) och diabetes mellitus har setts vid behandling med nivolumab i kombination med relatlimab. Fall av diabetisk ketoacidos har setts vid monoterapi med nivolumab och kan potentiellt förekomma med nivolumab i kombination med relatlimab (se avsnitt 4.8).

Patienter ska övervakas för tecken och symtom på endokrinopatier och för hyperglykemi och förändringar i sköldkörtelfunktionen (när behandlingen påbörjas och under behandlingen, baserat på klinisk bedömning). Patienter kan ha symtom som trötthet, huvudvärk, ändrad mental status,

buksmärta, ändrade tarmvanor och hypotoni eller icke-specifika symtom som kan likna de som ses vid hjärnmetastaser eller underliggande sjukdom. Såvida inte en annan etiologi har identifierats ska tecken eller symtom på endokrinopatier anses vara immunrelaterade.

Sköldkörtelrubbning
Vid symtomatisk hypotyreos, gör uppehåll med Opdualag och påbörja behandling med hormonersättning, efter behov. Vid symtomatisk hypertyreos, gör uppehåll med Opdualag och påbörja behandling med antityreoida läkemedel, efter behov. Kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande bör också övervägas om akut inflammation av sköldkörteln misstänks. Vid förbättring kan behandling med Opdualag vid behov återupptas, efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Övervakning av sköldkörtelns funktion bör fortsätta för att säkerställa att lämplig hormonersättning ges. Sätt ut Opdualag permanent vid livshotande hypertyreos eller hypotyreos (grad 4).

Binjurebarksvikt
Vid allvarlig (grad 3) eller livshotande (grad 4) binjurebarksvikt, sätt ut behandling med Opdualag permanent. Vid symtomatisk binjurebarksvikt av grad 2, gör uppehåll med Opdualag och påbörja en fysiologisk ersättningsbehandling med kortikosteroider, efter behov. Övervakning av binjurebarkens funktion och hormonnivåer bör fortsätta för att säkerställa att lämplig kortikosteroidbehandling ges.

Hypofysit
Vid livshotande hypofysit (grad 4), sätt ut behandling med Opdualag permanent. Vid symtomatisk hypofysit av grad 2 eller 3, gör uppehåll med Opdualag och påbörja hormonersättning, efter behov. Kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande ska övervägas om akut inflammation av hypofysen misstänks. Vid förbättring kan Opdualag vid behov återupptas, efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Övervakning av hypofysens funktion och hormonnivåer bör fortsätta för att säkerställa att lämplig hormonersättning ges.

Diabetes mellitus
Vid symtomatisk diabetes, gör uppehåll med Opdualag och påbörja behandling med insulin, efter behov. Övervakning av blodsocker bör fortsätta för att säkerställa att lämplig insulinbehandling ges. Vid livshotande diabetes, sätt ut behandling med Opdualag permanent.

Immunrelaterade hudbiverkningar
Allvarliga utslag har setts vid behandling med nivolumab i kombination med relatlimab (se avsnitt 4.8). Vid utslag av grad 3, gör uppehåll med Opdualag och sätt ut behandlingen vid utslag av grad 4. Allvarliga utslag behandlas med en hög dos kortikosteroider på 1 till 2 mg/kg metylprednisolon eller motsvarande.

Sällsynta fall av SJS och TEN, några av dem med dödlig utgång, har setts vid monoterapi med nivolumab och kan potentiellt förekomma med nivolumab i kombination med relatlimab. Om symtom eller tecken på SJS eller TEN misstänks ska uppehåll göras i behandlingen med Opdualag och patienten remitteras till en specialistenhet för utvärdering och behandling. Om patienten har bekräftad SJS eller TEN vid användning av Opdualag, rekommenderas att behandlingen sätts ut permanent (se avsnitt 4.2).

Försiktighet ska iakttas när man överväger användning av Opdualag till en patient som tidigare har haft en allvarlig eller livshotande hudreaktion vid tidigare behandling med andra immunstimulerande läkemedel mot cancer.

Immunrelaterad myokardit
Allvarlig immunrelaterad myokardit har setts vid behandling med nivolumab i kombination med relatlimab. Myokardit ska betraktas som en klart möjlig diagnos. Patienter med hjärt- eller hjärt-lungsymtom bör utvärderas för potentiell myokardit. Om misstanke om myokardit föreligger bör man snabbt initiera behandling med hög dos av steroider (prednison 1 till 2 mg/kg/dag eller metylprednisolon 1 till 2 mg/kg/dag) och omedelbart initiera kontakt med kardiologkonsult för en

noggrann kardiologisk utredning enligt gällande klinisk praxis. När myokardit har fastställts, gör uppehåll i behandlingen med Opdualag eller sätt ut den permanent enligt beskrivningen nedan.

Vid myokardit av grad 3 eller 4, sätt ut Opdualag permanent och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 2 till 4 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande (se avsnitt 4.2).

Vid myokardit av grad 2 , gör uppehåll med Opdualag och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan återupptagande av Opdualag övervägas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 2 till 4 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut Opdualag permanent (se avsnitt 4.2).

Övriga immunrelaterade biverkningar
Följande kliniskt signifikanta immunrelaterade biverkningar har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med nivolumab i kombination med relatlimab: uveit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myosit/rabdomyolys, encefalit, hemolytisk anemi, Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH).

I tillägg har följande kliniskt signifikanta immunrelaterade biverkningar i sällsynta fall rapporterats vid behandling med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombination med andra godkända läkemedel: demyelinisering, autoimmun neuropati (inklusive ansikts- och abducenspares), myastenia gravis, myasteniskt syndrom, aseptisk meningit, gastrit, sarkoidos, duodenit, hypoparatyroidism och icke-infektiös cystit.

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar ska adekvat utredning göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, gör uppehåll med Opdualag och administrera kortikosteroider. Vid förbättring kan Opdualag återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Opdualag ska sättas ut permanent vid alla allvarliga immunrelaterade biverkningar som återkommer och vid alla livshotande immunrelaterade biverkningar.

<u>Andra viktiga varningar och försiktighetsåtgärder, inklusive klasseffekter</u>
Avstötning av organtransplantat har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlas med PD-1-hämmare. Behandling med nivolumab i kombination med relatlimab kan öka avstötningsrisken hos organtransplanterade patienter. Nyttan med behandling med nivolumab i kombination med relatlimab ska vägas mot risken för möjlig organavstötning hos dessa patienter.

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) har setts vid behandling med nivolumab som monoterapi, nivolumab i kombination med relatlimab och nivolumab i kombination med andra läkemedel med en händelse med dödlig utgång rapporterad med nivolumab i kombination med relatlimab. Försiktighet bör iakttas när nivolumab administreras i kombination med relatlimab. Vid bekräftad HLH ska administreringen av nivolumab i kombination med relatlimab avbrytas och behandling av HLH inledas.

Hos patienter som behandlas med nivolumab före eller efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har rapporter inkommit om snabbt utvecklande och allvarlig graft-versus-host-disease (GVHD), i vissa fall fatala. Risken för allvarlig GVHD och död, speciellt hos dem som redan haft GVHD, kan öka vid behandling med nivolumab i kombination med relatlimab hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandling med nivolumab i kombination med relatlimab ska vägas mot möjlig risk hos dessa patienter.

<u>Infusionsreaktioner</u>
Allvarliga infusionsreaktioner har rapporterats i kliniska studier av nivolumab i kombination med relatlimab (se avsnitt 4.8). Vid fall av allvarliga eller livshotande infusionsreaktioner ska infusionen med Opdualag avbrytas och lämplig medicinsk behandling ges. Patienter med mild eller måttlig

infusionsreaktion kan få Opdualag under noggrann övervakning och förebyggande behandling i enlighet med lokala riktlinjer för profylax mot infusionsreaktioner.

Patienter uteslutna från pivotal klinisk studie av avancerat melanom
Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, medicinska tillstånd som kräver systemisk behandling med måttliga eller höga doser kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel, uvealt melanom, aktiva eller obehandlade hjärnmetastaser eller leptomeningeala metastaser, och de som tidigare har haft myokardit, förhöjda troponinnivåer > 2 gånger den övre normalgränsen [ULN] eller ECOG performance-status ≥ 2, var exkluderade från den pivotala kliniska studien av nivolumab i kombination med relatlimab. I frånvaro av data ska nivolumab i kombination med relatlimab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

Patientkort
Förskrivaren måste diskutera riskerna med Opdualag-behandling med patienten. Patienten ska förses med ett patientkort och instrueras att alltid bära med sig kortet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nivolumab och relatlimab är båda humana monoklonala antikroppar och därför har inga interaktionsstudier utförts. Då monoklonala antikroppar inte metaboliseras av cytokrom P450 (CYP)-enzymer eller andra enzymer som metaboliserar aktiva substanser, förväntas inte samtidig administrering av läkemedel som inhiberar eller inducerar dessa enzymer påverka farmakokinetiken av relatlimab eller nivolumab.

Nivolumab och relatlimab förväntas inte påverka farmakokinetiken för andra aktiva substanser som metaboliseras av CYP-enzymer då de inte signifikant modulerar cytokiner och därmed saknar effekt på uttrycket av cytokrom P450-enzym.

Systemisk immunsuppression
Användning av systemiska kortikosteroider och annan immunsuppressiv behandling bör undvikas inför att behandling med nivolumab i kombination med relatlimab påbörjas, på grund av dess möjliga påverkan på den farmakodynamiska aktiviteten. Systemiska kortikosteroider och annan immunsuppressiv behandling kan dock användas, efter att behandling med nivolumab i kombination med relatlimab har påbörjats, för behandling av immunrelaterade biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel
Opdualag rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel om inte den kliniska nyttan överväger den möjliga risken. Preventivmedel ska användas i minst 5 månader efter den sista dosen av Opdualag.

Graviditet
Det finns en begränsad mängd data från användning av nivolumab i kombination med relatlimab hos gravida kvinnor. Baserat på dess verkningsmekanism och data från djurstudier kan nivolumab i kombination med relatlimab orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna. Studier på djur som fått nivolumab har visat embryofetala toxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det är känt att humant IgG4 passerar placentabarriären och då nivolumab och relatlimab är en IgG4 kan nivolumab och relatlimab potentiellt överföras från modern till det växande fostret. Opdualag rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel om inte den kliniska nyttan överväger den möjliga risken.

Amning
Det är okänt om nivolumab och/eller relatlimab utsöndras i bröstmjölk. Humana IgG är kända för att utsöndras i bröstmjölk under de första dagarna efter födseln, vilket minskar till låga koncentrationer

kort därefter; följaktligen kan en risk för ammade spädbarn inte uteslutas under denna korta period. Därefter kan Opdualag användas under amning om det är kliniskt nödvändigt.

Fertilitet
Studier som utvärderar effekten av nivolumab och/eller relatlimab på fertilitet har inte utförts. Därmed är effekten av nivolumab och/eller relatlimab på manlig och kvinnlig fertilitet okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Opdualag har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av risken för biverkningar som trötthet och yrsel (se avsnitt 4.8) ska patienter rådas att vara försiktiga då de framför fordon eller använder maskiner tills de är säkra på att Opdualag inte har negativ inverkan på dem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Nivolumab i kombination med relatlimab är associerat med immunrelaterade biverkningar (se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan). Riktlinjer hur dessa biverkningar ska hanteras beskrivs i avsnitt 4.4.

De vanligaste biverkningarna är trötthet (41 %), muskuloskeletal smärta (32 %), utslag (29 %), artralgi (26 %), diarré (26 %), klåda (26 %), huvudvärk (20 %), illamående (19 %), hosta (16 %), minskad aptit (16 %), hypotyreos (16 %), buksmärtor (14 %), vitiligo (13 %), feber (12 %), förstoppning (11 %), urinvägsinfektion (11 %), dyspné (10 %) och kräkningar (10 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna är binjurebarksvikt (1,4 %), anemi (1,4 %), ryggsmärta (1,1 %), kolit (1,1 %), diarré (1,1 %), myokardit (1,1 %), pneumoni (1,1 %) och urinvägsinfektion (1,1 %). Incidensen av Grad 3–5 biverkningar hos patienter med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom var 43 % för nivolumab i kombination med relatlimab och 35 % för nivolumabbehandlade patienter.

Biverkningstabell
Säkerheten för nivolumab i kombination med relatlimab har utvärderats hos 355 patienter med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom (studie CA224047). Biverkningar som rapporterats för patienter som behandlats med nivolumab i kombination med relatlimab, med en median uppföljningstid på 19,94 månader, presenteras i tabell 2. Frekvenserna som ingår ovan och i tabell 2 är baserade på frekvenser för biverkningar av alla orsaker. Biverkningarna är uppdelade efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar i kliniska studier

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	urinvägsinfektion
Vanliga	övre luftvägsinfektion
Mindre vanliga	follikulit
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	anemi[a], lymfopeni[a], neutropeni[a], leukopeni[a]
Vanliga	trombocytopeni[a], eosinofili
Mindre vanliga	hemolytisk anemi
Endokrina systemet	
Mycket vanliga	hypotyreos
Vanliga	binjurebarksvikt, hypofysit, hypertyreos, tyreoidit
Mindre vanliga	hypopituitarism, hypogonadism

Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	minskad aptit
Vanliga	diabetes mellitus, hypoglykemi[a], viktminskning, hyperurikemi, hypoalbuminemi, uttorkning
Psykiatriska tillstånd	
Vanliga	förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	huvudvärk
Vanliga	perifer neuropati, yrsel, dysgeusi
Mindre vanliga	encefalit, Guillain-Barrés syndrom, optisk neurit
Ögon	
Vanliga	uveit, synnedsättning, torra ögon, ökad tårbildning
Mindre vanliga	Vogt-Koyanagi-Haradas sjukdom, okulär hyperemi
Hjärtat	
Vanliga	myokardit
Mindre vanliga	perikardiell utgjutning
Blodkärl	
Vanliga	flebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mycket vanliga	dyspné, hosta
Vanliga	pneumonit[b], nästäppa
Mindre vanliga	astma, vätskeutgjutning i lungsäcken (pleural effusion)
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré, kräkningar, illamående, buksmärta, förstoppning
Vanliga	kolit, pankreatit, gastrit, dysfagi, stomatit, muntorrhet
Mindre vanliga	esofagit
Sällsynta	exokrin pankreasinsufficiens
Ingen känd frekvens	celiaki
Lever och gallvägar	
Vanliga	hepatit
Mindre vanliga	kolangit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	utslag, vitiligo, klåda
Vanliga	alopeci, likenoid keratos, ljuskänslighetsreaktion, torr hud
Mindre vanliga	pemfigoid, psoriasis, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	muskuloskeletal smärta, artralgi
Vanliga	artrit, muskelspasmer, muskelsvaghet
Mindre vanliga	myosit, Sjögrens syndrom, polymyalgia reumatika, reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus
Njurar och urinvägar	
Vanliga	njursvikt, proteinuri
Mindre vanliga	nefrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	azoospermi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	trötthet, feber
Vanliga	ödem, influensaliknande sjukdom, frossa
Sällsynta	serosit

Undersökningar och provtagningar	
Mycket vanliga	ökning av ASAT[a], ökning av ALAT[a], hyponatremi[a], ökning av kreatinin[a], ökning av alkaliskt fosfatas[a], hyperkalemi[a], hypokalcemi[a], hypomagnesemi[a], hyperkalcemi[a], hypokalemi[a]
Vanliga	ökning av bilirubin[a], hypernatremi[a], hypermagnesemi[a], ökning av troponin, ökning av gammaglutamyltransferas, ökning av laktatdehydrogenas i blodet, ökning av lipas, ökning av amylas
Mindre vanliga	ökning av c-reaktivt protein, ökning av sänkningsreaktion
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga	infusionsrelaterad reaktion

[a] Frekvenserna av laboratoriefynden motsvarar andelen patienter som fick försämrade laboratorievärden jämfört med utgångsvärdet.
[b] Fall med dödlig utgång har rapporterats i den kliniska studien.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunrelaterad pneumonit
Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med relatlimab inträffade pneumonit, inklusive interstitiell lungsjukdom och lunginfiltration, hos 5,1 % av patienterna. Incidensen av händelser av grad 3/4 var 0,8 %. Händelser med dödlig utgång inträffade hos 0,28 % av patienterna. Mediantiden till debut var 28 veckor (intervall: 3,6–94,4). Hos 83,3 % av patienterna upphörde biverkningarna efter 12,0 veckor (medianvärde; intervall: 2,1–29,7^{+}). Immunrelaterad pneumonit ledde till permanent utsättning av nivolumab i kombination med relatlimab hos 1,7 % av patienterna och krävde högdos kortikosteroider (prednison ≥ 40 mg per dag eller motsvarande) hos 55,6 % av patienterna med immunrelaterad pneumonit.

Immunrelaterad kolit
Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med relatlimab inträffade diarré, kolit eller ökad avföringsfrekvens hos 15,8 % av patienterna. Incidensen av händelser av grad 3/4 var 2,0 %. Mediantiden till debut var 14 veckor (intervall: 0,1–95,6). Hos 92,7 % av patienterna upphörde biverkningarna efter 3,9 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–136,9^{+}). Immunrelaterad kolit ledde till permanent utsättning av nivolumab i kombination med relatlimab hos 2,0 % av patienterna och krävde högdos kortikosteroider (prednison ≥ 40 mg per dag eller motsvarande) hos 33,9 % av patienterna med immunrelaterad kolit.

Immunrelaterad hepatit
Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med relatlimab inträffade avvikande leverfunktionsvärden hos 13,2 % av patienterna. Incidensen av händelser av grad 3/4 var 3,9 %. Mediantid till debut var 11 veckor (intervall: 2,0–144,9). Hos 78,7 % av patienterna upphörde biverkningarna efter 6,1 veckor (medianvärde; intervall: 1,0–88,1^{+}). Immunrelaterad hepatit ledde till permanent utsättning av nivolumab i kombination med relatlimab hos 2,0 % av patienterna och krävde högdos kortikosteroider hos 38,3 % av patienterna med immunrelaterad hepatit.

Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion
Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med relatlimab inträffade nefrit eller nedsatt njurfunktion hos 4,5 % av patienterna. Incidensen av händelser av grad 3/4 var 1,4 %. Mediantiden till debut var 21 veckor (intervall: 1,9–127,9). Hos 81,3 % av patienterna upphörde biverkningarna efter 8,1 veckor (medianvärde; intervall: 0,9–91,6^{+}). Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion ledde till permanent utsättning av nivolumab i kombination med relatlimab hos 1,1 % av patienterna och krävde högdos kortikosteroider (prednison ≥ 40 mg per dag eller motsvarande) hos 25,0 % av patienterna med immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion.

Immunrelaterad endokrinopati
Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med relatlimab inträffade endokrinopatier hos 26 % av patienterna.
Sköldkörtelrubbningar, inklusive hypotyreos eller hypertyreos, inträffade hos 20,8 % av patienterna. Det fanns inga incidenser av sköldkörtelrubbning av grad 3/4. Binjurebarksvikt (inklusive akut binjurebarksvikt) inträffade hos 4,8 % av patienterna. Incidenser av händelser av binjurebarksvikt av

grad 3/4 inträffade hos 1,4 %. Det fanns inga incidenser av hypopituitarism av grad 3/4. Hypofysit inträffade hos 1,1 % av patienterna. Incidensen av hypofysit av grad 3/4 var 0,3 %. Diabetes mellitus (inklusive diabetes mellitus typ 1) inträffade hos 0,3 % av patienterna. Incidensen av diabetes mellitus av grad 3/4 var 0,3 %.
Mediantiden till debut av dessa endokrinopatier var 13 veckor (intervall: 1,0–73,0). Biverkningarna upphörde hos 27,7 % av patienterna. Tiden till att biverkningarna upphörde varierade mellan 0,4 och 176,0^{+} veckor. Immunrelaterade endokrinopatier ledde till permanent utsättning av nivolumab i kombination med relatlimab hos 1,1 % av patienterna och krävde högdos kortikosteroider (prednison ≥ 40 mg per dag eller motsvarande) hos 7,4 % av patienterna med immunrelaterade endokrinopatier.

Immunrelaterade hudbiverkningar
Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med relatlimab inträffade utslag, inklusive klåda och vitiligo, hos 45,1 % av patienterna. Incidensen av händelser av grad 3/4 var 1,4 %. Mediantid till debut var 8 veckor (intervall: 0,1–116,4). Biverkningarna upphörde hos 47,5 % av patienterna. Tiden till att biverkningarna upphörde varierade mellan 0,1 och 166,9^{+} veckor. Immunrelaterade hudbiverkningar ledde till permanent utsättning av nivolumab i kombination med relatlimab hos 0,3 % av patienterna och krävde högdos kortikosteroider (prednison ≥ 40 mg per dag eller motsvarande) hos 3,8 % av patienterna med immunrelaterade hudbiverkningar.

Immunrelaterad myokardit
Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med relatlimab inträffade myokardit hos 1,4 % av patienterna. Incidensen av händelser av grad 3/4 var 0,6 %. Mediantiden till debut var 4,14 veckor (intervall: 2,1–6,3). Hos 100 % av patienterna upphörde biverkningarna efter 3 veckor (medianvärde; intervall: 1,9–14,0). Myokardit ledde till permanent utsättning av nivolumab i kombination med relatlimab hos 1,4 % av patienterna och krävde högdos kortikosteroider (prednison ≥ 40 mg per dag eller motsvarande) hos 100 % av patienterna med immunrelaterad myokardit.

Infusionsrelaterade reaktioner
Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med relatlimab inträffade överkänslighet/infusionsreaktioner hos 6,8 % av patienterna. Alla incidenter var av grad 1/2.

Avvikande laboratorievärden
Hos patienter behandlade med nivolumab i kombination med relatlimab var andelen patienter som fick en förändring från ursprungsnivån till avvikande laboratorievärden av grad 3 eller grad 4 följande: 3,6 % för anemi, 5,2 % för lymfopeni, 0,3 % för neutropeni, 0,6 % för ökat alkaliskt fosfatas, 2,9 % för ökat ASAT, 3,5 % för ökat ALAT, 0,3 % för ökat totalbilirubin, 0,9 % för ökat kreatinin, 1,5 % för hyponatremi, 1,8 % för hyperkalemi, 0,3 % för hypokalemi, 0,9 % för hyperkalcemi, 0,6 % för hypokalcemi, 0,9 % för hypermagnesemi och 0,6 % för hypomagnesemi.

Immunogenicitet
Hos de patienter, i studie CA224047, som kunde utvärderas för antikroppar mot läkemedlen, var incidensen av behandlingsrelaterade antikroppar mot relatlimab och neutraliserande antikroppar mot relatlimab i Opdualag-gruppen 5,6 % (17/301) respektive 0,3 % (1/301). Incidensen av behandlingsrelaterade antikroppar mot nivolumab och neutraliserande antikroppar mot nivolumab i Opdualag-gruppen var 4.0 % (12/299) respektive 0,3 % (1/299), vilket liknade den som observerades i nivolumabgruppen 6,7 % (19/283) respektive 0,4 % (1/283). Det fanns inga bevis för förändrad farmakokinetik, effekt eller säkerhetsprofil med utveckling av antikroppar mot nivolumab eller relatlimab.

<u>Särskilda populationer</u>

Äldre
Generellt rapporterades inga skillnader avseende säkerhet mellan äldre (≥ 65 år) och yngre patienter (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Vid händelse av överdosering ska patienten övervakas noga för tecken och symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling ska sättas in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01FY02.

Verkningsmekanism
Opdualag är en fast doskombination av nivolumab, en programmerad celldöd 1-hämmare (anti-PD-1) och relatlimab, en lymfocytaktiveringsgen-3-hämmare (anti-LAG-3).

Bindning av PD-1-liganderna, PD-L1 och PD-L2, till PD-1-receptorn som finns på T-celler, hämmar T-cellsproliferation och cytokinproduktion. Uppreglering av PD-1-ligander inträffar i vissa tumörer, och signalering via denna väg kan bidra till hämning av aktiv T-cellsimmunövervakning av tumörer. Nivolumab är en human IgG4 monoklonal antikropp som binder till PD-1-receptorn, blockerar interaktion med dess ligander PD-L1 och PD-L2, och minskar den PD-1-signalvägsmedierade hämningen av immunsvaret, inklusive anti-tumörimmunsvaret. I syngena mustumörmodeller resulterade blockering av PD-1-aktivitet i minskad tumörtillväxt.

Relatlimab är en human IgG4 monoklonal antikropp som binder till LAG-3-receptorn, blockerar dess interaktion med ligander, inklusive MHC II, och minskar LAG-3-signalvägsmedierade hämningen av immunsvaret. Blockeringen av denna signalväg främjar T-cellsproliferation och cytokinsekretion.

Kombinationen av nivolumab (anti-PD-1) och relatlimab (anti-LAG-3) leder till ökad T-cellsaktivering jämfört med aktiviteten hos endera antikroppen enbart. I syngena mustumörmodeller förstärker LAG-3-blockering anti-tumöraktiviteten av PD-1-blockering och hämmar tumörtillväxt samt främjar tumörregression.

Klinisk effekt och säkerhet

Randomiserad fas 2/3-studie med nivolumab i kombination med relatlimab jämfört med nivolumab hos patienter med tidigare obehandlat metastaserande eller icke-resektabelt melanom (CA224047)
Säkerhet och effekt för nivolumab i kombination med relatlimab för behandling av patienter med tidigare obehandlat metastaserande eller icke-resektabelt melanom utvärderades i en randomiserad, dubbelblind fas 2/3-studie (CA224047). Studien inkluderade patienter med ECOG performance-status 0 eller 1 och histologiskt bekräftat melanom i stadium III (icke-resektabelt) eller stadium IV enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC) version 8. Patienterna tilläts att tidigare ha fått adjuvant eller neoadjuvant melanombehandling (anti-PD-1-, anti-CTLA-4- eller BRAF-MEK-behandling tillätsså länge det gick minst 6 månader mellan den sista behandlingens dos och datumet för återfall; interferonbehandling tillätsså länge som den sista dosen var minst 6 veckor före randomisering). Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, som tidigare haft myokardit, förhöjda troponinnivåer > 2 gånger den övre normalgränsen [ULN] eller ECOG performance-status ≥ 2, medicinska tillstånd som kräver systemisk behandling med måttliga eller höga doser kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel, uvealt melanom och aktiva eller obehandlade hjärnmetastaser eller leptomeningeala metastaser exkluderades från studien (se avsnitt 4.4).

Totalt randomiserades 714 patienter till att få antingen nivolumab i kombination med relatlimab (n = 355) eller nivolumab (n = 359). Patienter i kombinationsarmen fick 480 mg nivolumab/160 mg relatlimab under 60 minuter var fjärde vecka. Patienterna i nivolumabarmen fick 480 mg nivolumab var fjärde vecka. Randomisering stratifierades med avseende på tumöruttryck av PD-L1 (≥ 1 % jämfört med < 1), med användning av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-test, och LAG-3 (≥ 1 % jämfört med < 1) enligt en validerad LAG-3 IHC-analys, BRAF V600-mutationsstatus och M-stadium enligt åttonde utgåvan av AJCC bedömningssystem (M0/M1 [0] jämfört med M1 [1]). Patienter behandlades fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Tumörutvärdering, enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), version 1.1, utfördes 12 veckor efter randomisering och fortsatte var 8:e vecka upp till 52 veckor och därefter var 12:e vecka fram till sjukdomsprogression eller avslutad behandling, beroende på vilket som inträffade sist. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad enligt Blinded Independent Central Review (BICR). De sekundära effektmåtten var totalöverlevnad (OS) och total responsfrekvens (ORR) enligt BICR. Den hierarkiska statistiska testordningen var progressionsfri överlevnad följt av totalöverlevnad och sedan total responsfrekvens. De primära och sekundära effektmåtten utvärderades i intent-to-treat-populationen (ITT-populationen). Ingen formell testning av total responsfrekvens utfördes eftersom den formella jämförelsen av totalöverlevnad inte var statistiskt signifikant.

Karakteristika i ITT-populationen vid studiestart var balanserad mellan de två grupperna. Medianåldern var 63 år (intervall: 20–94) med 47 % ≥ 65 år och 19 % ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna var vita (97 %) och män (58 %). Utgångsvärde för ECOG performance-status var 0 (67 %) eller 1 (33 %). Majoriteten av patienterna hade AJCC sjukdomsstadium IV (92 %); 38,9 % hade M1c, 2,4 % hade M1d-sjukdom, 8,7 % hade tidigare systemisk behandling, 36 % hade ett utgångsvärde för LDH högre än ULN vid studiestart. Trettionio % av patienterna hade melanom positivt för BRAF-mutation, 75 % hade LAG-3 ≥ 1 % och 41 % av patienterna hade PD-L1 ≥ 1 % uttryckt i tumörcellsmembranen. Fördelningen av patienter med kvantifierbart PD-L1-tumöruttryck, var balanserad mellan de två behandlingsgrupperna. Demografi och sjukdomskarakteristika hos patienter med PD-L1-uttryck < 1 % var vid studiestart balanserade mellan behandlingsgrupperna.

Vid primär analys i ITT-populationen, med median uppföljningstid på 13,21 månader (intervall: 0–33,1 månader), observerades en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnad med ett medianvärde på 10,12 månader i gruppen som fick nivolumab i kombination med relatlimab jämfört med 4,63 månader i nivolumabgruppen (HR = 0,75, 95 % KI: 0,62, 0,92; p = 0,0055). Vid tidpunkten för den förhandsspecificerade finala analysen av totalöverlevnad i ITT-populationen, med median uppföljningstid på 19,3 månader, var totalöverlevnaden inte statistiskt signifikant (HR = 0,80, 95 % KI: 0,64, 1,01).

Förhandsspecificerad undergruppsanalys med avseende på PD-L1-uttryck < 1 %
De viktigaste effektresultaten för undergruppen av patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 < 1 % från en explorativ analys med en medianuppföljningstid på 17,78 månader (intervall: 0,26–40,64 månader) sammanfattas i tabell 3.

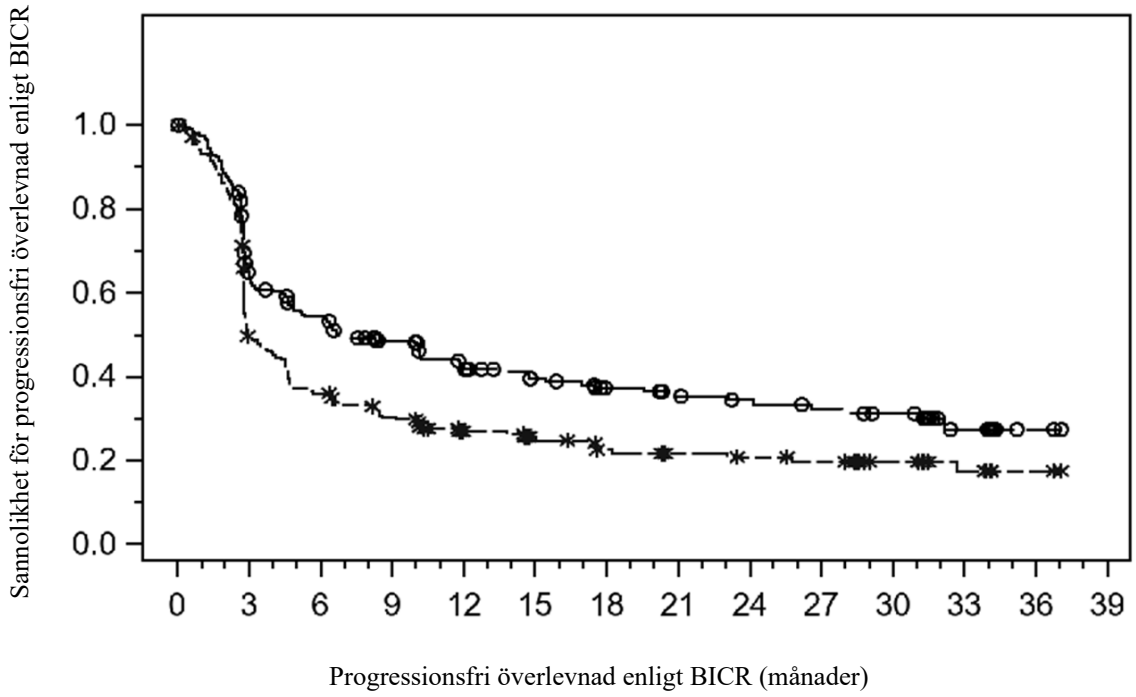
Tabell 3: Effektresultat hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 < 1 % (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Progressionsfri överlevnad		
Riskkvot (95 % KI)[a]	0,68 (0,53, 0,86)	
Medianvärde i månader	6,7	3,0
(95 % KI)	(4,7, 12,0)	(2,8, 4,5)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	42,3	26,9
	(35,1, 49,4)	(20,9, 33,3)
Totalöverlevnad[b]		
Riskkvot (95 % KI)[a]	0,78 (0,59, 1,04)	
Medianvärde i månader	Ej uppnått	27,0
(95 % KI)	(27,4, ej uppnått)	(17,1, ej uppnått)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	73,9	67,4
	(67,4, 79,4)	(60,6, 73,3)
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	59,6	53,1
	(52,2, 66,2)	(45,8, 59,9)
Total responsfrekvens (%)	36,4	24,1
(95 % KI)	(29,8, 43,3)	(18,5, 30,4)
Komplett responsfrekvens (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Partiell responsfrekvens (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Stabil sjukdomsfrekvens (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

[a] Riskkvot baserat på en ostratifierad Cox-proportionell riskmodell.
[b] Resultat för totalöverlevnad är ännu inte mogna.
Mediantid för uppföljning: 17,78 månader.

Kaplan-Meier-kurvorna för progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad för patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 < 1% visas i figur 1 respektive figur 2.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 < 1 % (CA224047)

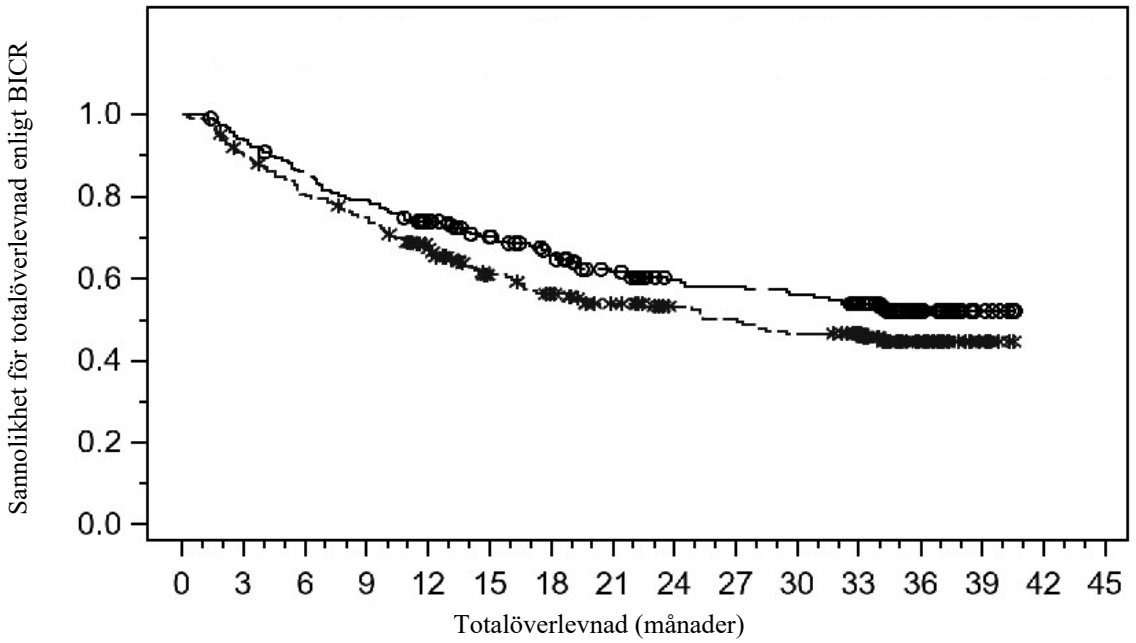


Antal patienter i studien

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

—O—— Nivolumab/relatlimab (händelser: 124/209), median (95 % KI): 6,67 månader (4,67, 11,99)
- - -*- - - Nivolumab (händelser: 155/212), median (95 % KI): 2,96 månader (2,79, 4,50)

Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 < 1 % (CA224047)



Antal patienter i studien

Nivolumab/relatlimab														
209	195	177	164	147	128	114	98	85	83	80	68	29	6	0
Nivolumab														
212	189	168	155	132	106	94	82	72	68	63	56	27	6	0

—O—— Nivolumab/relatlimab (händelser: 89/209), median (95 % KI): ej tillämpligt (27,43, ej tillämpligt)
- - -✳- - - Nivolumab (händelser: 104/212), median (95 % KI): 27,04 månader (17,12, ej tillämpligt)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken (PK) för relatlimab efter administrering av nivolumab i kombination med relatlimab karakteriserades hos patienter med olika cancerformer som fick relatlimabdoser på 20 till 800 mg varannan vecka och 160 till 1 440 mg var 4:e vecka, antingen som monoterapi eller i kombination med nivolumabdoser på 80 eller 240 mg varannan vecka eller 480 mg var fjärde vecka.

Steady-state-koncentrationer av relatlimab nåddes efter 16 veckor med en dosering var fjärde vecka och den systemiska ackumuleringen var 1,9-faldig. Den genomsnittliga koncentrationen (C_{avg}) av relatlimab efter den första dosen ökade dosen proportionellt vid doser ≥ 160 mg var fjärde vecka.

Tabell 4: Geometriskt medelvärde (CV%) av steady-state-exponeringar med en fast doskombination på 480 mg nivolumab och 160 mg relatlimab var fjärde vecka

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

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser förutspåddes infusionstiden för den fasta kombinationen av nivolumab och relatlimab på 30 min och 60 min ge liknande (< 1 % skillnad) exponeringar av nivolumab och relatlimab.

I CA224047 var nivolumabs geometriska medelvärde C_{min} vid steady state i nivolumab i kombination med relatlimabarmen liknande det för nivolumabarmen med ett geometriskt medelvärde på 0,931 (95 % KI: 0,855–1,013).

Distribution
Det geometriska medelvärdet (CV%) för nivolumabs distributionsvolym vid steady state är 6,65 l (19,2 %) och relatlimab är 6,65 l (19,8 %).

Metabolism
Nivolumab och relatlimab är terapeutiska mAb IgG4 som förväntas kataboliseras till små peptider, aminosyror och små kolhydrater av lysosom eller receptormedierad endocytos.

Eliminering
Nivolumabs clearance är 21,1 % lägre [geometriskt medelvärde (CV%), 7,57 ml/h (40,1 %)] vid steady state än efter den första dosen [9,59 ml/h (40,3 %)] och den terminala halveringstiden (t1/2) är 26,5 dagar (36,4 %).

Relatlimabs clearance är 9,7 % lägre [geometriskt medelvärde (CV%), 5,48 ml/h (41,3 %)] vid steady state än efter den första dosen [6,06 ml/h (38,9 %)]. Efter administrering av relatlimab 160 mg och nivolumab 480 mg administrerat var fjärde vecka är det geometriska medelvärdet (CV%) av den effektiva halveringstiden (t1/2) för relatlimab 26,2 dagar (37 %).

Särskilda populationer
En populationsfarmakokinetisk analys antydde att följande faktorer inte hade någon kliniskt viktig effekt på clearance av nivolumab och relatlimab: ålder (intervall: 17 till 92 år), kön, [man (1 056) och kvinna (657)], eller etnicitet [kaukasisk (1 655), afroamerikansk (167) och asiatisk (41)]. Kroppsvikten (intervall: 37 till 170 kg) var en signifikant kovariat på farmakokinetiken för nivolumab och relatlimab, men det finns ingen kliniskt relevant effekt baserat på exponeringssvarsanalys.

Pediatrisk population
Begränsade data tyder på att nivolumabs clearance och distributionsvolym hos ungdomar med solida tumörer var 36 % respektive 16 % lägre än hos vuxna referenspatienter. Det är inte känt om detsamma gäller för melanompatienter och om relatlimabs clearance och distributionsvolym också är lägre hos ungdomar än hos vuxna. Exponeringen av nivolumab och relatlimab hos ungdomar som väger minst 30 kg förväntas dock, baserat på populationsfarmakokinetiska simuleringar, resultera i liknande säkerhet och effekt som hos vuxna, vid samma rekommenderade dos.

Nedsatt njurfunktion
Effekten av nedsatt njurfunktion på clearance av nivolumab och relatlimab utvärderades genom en farmakokinetisk populationsanalys hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance för nivolumab eller relatlimab sågs mellan patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Effekten av nedsatt leverfunktion på clearance av nivolumab och relatlimab utvärderades genom farmakokinetisk populationsanalys hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalbilirubin [TB] mindre än eller lika med övre normalgränsen [ULN] och ASAT högre än ULN eller TB högre än 1 till 1,5 gånger ULN och oavsett ASAT) eller måttligt nedsatt leverfunktion (TB högre än 1,5 till 3 gånger ULN och oavsett ASAT) jämfört med patienter med normal leverfunktion. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance för nivolumab eller relatlimab sågs mellan patienter med nedsatt leverfunktion och patienter med normal leverfunktion.

Immunogenicitet
Den observerade låga incidensen av behandlingsrelaterade antikroppar mot nivolumab och behandlingsrelaterade antikroppar mot relatlimab hade inga effekter på farmakokinetiken för nivolumab och relatlimab.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nivolumab i kombination med relatlimab
Inga djurstudier har utförts med nivolumab i kombination med relatlimab för att utvärdera potentiell karcinogenicitet, gentoxicitet eller reproduktions- och utvecklingstoxicitet.

I en 1-månadsstudie på apor som erhållit doser med nivolumab och relatlimab observerades inflammation i det centrala nervsystemet (plexus choroideus, kärl, hjärnhinnor, ryggmärg) och fortplantningsorganen (epididymis, sädesblåsor och testiklar). Även om säkerhetsmarginalerna för dessa effekter inte fastställts med kombinationen, inträffade de vid doser som skulle motsvara signifikant högre exponeringsnivåer (13 gånger högre för nivolumab och 97 gånger högre för relatlimab) än de som uppnås hos patienter.

Relatlimab
Det finns inga tillgängliga djurdata om effekten av relatlimab på graviditet och reproduktion. I en studie om embryofetal toxicitet på möss med anti-LAG3-musantikroppar observerades inga maternella effekter eller utvecklingseffekter. Effekterna av relatlimab på prenatal och postnatal utveckling har inte utvärderats; dock kan blockering av LAG-3 med relatlimab ha en liknande negativ effekt som nivolumab på graviditet, baserat på verkningsmekanismen. Det gjordes inga fertilitetsstudier med relatlimab.

Nivolumab
I modeller med dräktiga möss har det visats att blockering av PD-1/PD-L1-signalvägen stör toleransen till fostret och ökar förlust av foster. Effekterna av nivolumab på prenatal och postnatal utveckling utvärderades hos apor som fick nivolumab två gånger i veckan från påbörjad organogenes i första trimestern fram till nedkomsten, vid exponeringsnivåer som antingen var 8 eller 35 gånger högre än de som setts med den kliniska dosen 3 mg/kg nivolumab (baserat på AUC). Det var en dosberoende ökning av förlust av foster och ökad neonatal dödlighet med början i den tredje trimestern.

Den kvarvarande avkomman från nivolumabbehandlade honor överlevde till planerad avlivning, utan några behandlingsrelaterade kliniska fynd, utan förändring från normal utveckling, utan effekt på organens vikt eller synliga och mikroskopiska patologiska förändringar. Resultat av tillväxtindex så väl som teratogena, neurobeteendemässiga, immunologiska och kliniskt patologiska parametrar under den 6 månader långa postnatala perioden var jämförbara med kontrollgruppen. Baserat på deras verkningsmekanism kan emellertid exponering av nivolumab och på liknande sätt relatlimab, för foster ändå öka risken att utveckla immunrelaterade sjukdomar eller förändra den normala immunresponsen. Immunrelaterade sjukdomar har rapporterats hos PD-1 och PD-1/LAG-3 knockout-möss. Fertilitetsstudier har inte utförts med nivolumab.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Sackaros
Pentetsyra (dietylentriamin pentaättiksyra)
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Infusion med Opdualag får inte ske i samma intravenösa infart samtidigt med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Efter beredning av infusionen

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning från tidpunkten för beredning har visats enligt följande (tiderna inkluderar administreringstiden):

Beredning av infusionslösning	**Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning**	
	Förvaring vid 2 °C till 8 °C i skydd från ljus	**Förvaring vid rumstemperatur (≤ 25 °C) och i dagsljus**
Outspädd eller utspädd med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion	30 dagar	24 timmar (av totalt 30 dagars förvaringstid)
Utspädd med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion	7 dagar	24 timmar (av totalt 7 dagars förvaringstid)

Ur mikrobiologisk synvinkel bör utspädd infusionslösning, oavsett spädningsmedel, användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden som normalt inte bör vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte beredning utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden (se avsnitt 6.6).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
De oöppnade injektionsflaskorna kan förvaras i kontrollerad rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 72 timmar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning av infusionen finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning med en 25 ml injektionsflaska (typ I-glas), med en propp (belagt butylgummi) och en gul flip-off-aluminiumkapsyl. Varje injektionsflaska är fylld med 21,3 ml lösning, vilket inkluderar en överfyllning på 1,3 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Opdualag levereras som injektionsflaska i engångsdos och innehåller inga konserveringsmedel. Beredningen ska utföras av utbildad personal i enlighet med god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptiska förhållanden.

Opdualag kan användas för intravenös administrering antingen:
- utan spädning, efter överföring via en steril spruta till en infusionsbehållare, eller
- efter spädning, enligt följande instruktioner:
  - slutkoncentrationen av infusionen bör vara mellan 3 mg/ml nivolumab och 1 mg/ml relatlimab till 12 mg/ml nivolumab och 4 mg/ml relatlimab
  - den totala infusionsvolymen får inte överstiga 160 ml. För patienter som väger mindre än 40 kg bör den totala infusionsvolymen inte överstiga 4 ml/kg kroppsvikt.

Opdualag-koncentrat kan spädas med antingen:
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion, eller
- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.

Beredning av infusionen

- Inspektera Opdualag-koncentratet avseende partiklar eller missfärgning. Skaka inte injektionsflaskan. Opdualag är en klar till opalescent, ofärgad till svagt gul lösning. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller främmande partiklar.
- Dra upp den volym Opdualag-koncentrat som krävs med en lämplig steril spruta och överför koncentratet till en steril, intravenös behållare (etylvinylacetat (EVA), polyvinylklorid [PVC] eller polyolefin).
- Om tillämpligt, späd Opdualag-lösningen med den volym som krävs av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion. För att underlätta beredningen kan koncentratet istället föras över till en förfylld påse med rätt volym av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.
- Blanda försiktigt genom att rotera behållaren/påsen för hand. Skaka inte.

Administrering

Infusion med Opdualag får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.

Administrera infusionen med Opdualag intravenöst under 30 minuter.
Användning av ett infusionsset och ett inbyggt eller tillagt sterilt, icke-pyrogent filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 -1,2 µm) rekommenderas.

Infusion med Opdualag är kompatibel med EVA-, PVC- och polyolefin-behållare, PVC-infusionsset och inbyggda filter med membran av polyetersulfon (PES), nylon och polyvinylidenfluorid (PVDF) med en porstorlek på 0,2-1,2 µm.
Administrera inte andra läkemedel samtidigt genom samma infart.
Efter att dosen av Opdualag har administrerats, spola infarten med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.

Destruktion

Spara inte oanvänd del av infusionen för att använda senare. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1679/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DE AKTIVA SUBSTANSERNA AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DE AKTIVA SUBSTANSERNA AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiva substanser av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta–riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all sjukvårdspersonal och patienter/vårdgivare i medlemslandet som förväntas förskriva och använda Opdualag har tillgång till/fått patientkortet.

Patientkortet ska innehålla följande huvuduppgifter:

- Behandling med Opdualag kan öka risken för:
  - Immunrelaterad pneumonit
  - Immunrelaterad kolit
  - Immunrelaterad hepatit
  - Immunrelaterad endokrinopati
  - Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion
  - Immunrelaterade hudbiverkningar
  - Immunrelaterad myokardit
  - Andra immunrelaterade biverkningar
- Tecken och symtom på säkerhetsaspekter och när man ska kontakta läkare
- Kontaktuppgifter till förskrivande läkare

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens om formatet och innehållet i ovanstående utbildningsmaterial med den nationella behöriga myndigheten innan Opdualag lanseras i varje medlemsstat.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
nivolumab/relatlimab

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

En ml koncentrat innehåller 12 mg nivolumab och 4 mg relatlimab.
En injektionsflaska med 20 ml innehåller 240 mg nivolumab och 80 mg relatlimab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sackaros, pentetsyra, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1679/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Opdualag 240 mg/80 mg sterilt koncentrat
nivolumab/relatlimab

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

En ml koncentrat innehåller 12 mg nivolumab och 4 mg relatlimab.
En injektionsflaska med 20 ml innehåller 240 mg nivolumab och 80 mg relatlimab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sackaros, pentetsyra, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Sterilt koncentrat
20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
i.v. användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1679/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
nivolumab/relatlimab

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Det är viktigt att du alltid bär med dig patientkortet.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Opdualag är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Opdualag
3. Hur du använder Opdualag
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Opdualag ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Opdualag är och vad det används för

Opdualag är ett cancerläkemedel som används för att behandla framskridet melanom (en typ av hudcancer som kan spridas i kroppen). Det kan användas hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.

Opdualag innehåller två aktiva substanser: nivolumab och relatlimab. Båda aktiva substanserna är monoklonala antikroppar, proteiner som är designade för att känna igen och binda till specifika målsubstanser i kroppen. Nivolumab binder till ett målprotein som kallas PD 1. Relatlimab binder till ett målprotein som kallas LAG-3.

PD 1 och LAG-3 kan stänga av aktiviteten av T-celler (en sorts vita blodkroppar som bildar en del av immunsystemet, kroppens naturliga försvar). Genom att binda till de två proteinerna blockerar nivolumab och relatlimab deras aktiviteter och förhindrar dem från att stänga av dina T-celler. Detta hjälper till att öka T-cellsaktiviteten mot melanomcancercellerna.

2. Vad du behöver veta innan du får Opdualag

Du ska inte få Opdualag
- om du är allergisk mot nivolumab, relatlimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Tala med läkare om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Opdualag då det kan orsaka:
- Problem med dina lungor som andningssvårigheter eller hosta. Detta kan vara tecken på inflammation i lungorna (pneumonit eller interstitiell lungsjukdom).
- Diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring) eller inflammation i tarmarna (kolit) med symtom som magsmärtor och slem eller blod i avföringen.

- Inflammation i levern (hepatit). Tecken och symtom på hepatit kan vara onormala leverfunktionsvärden, gulfärgade ögon eller hud (gulsot), smärta på höger sida av magtrakten eller trötthet.
- Inflammation i eller problem med njurarna. Tecken och symtom kan vara onormala njurfunktionsvärden eller minskad urinmängd.
- Problem med dina hormonproducerande körtlar (omfattande hypofysen, sköldkörteln och binjurarna), som kan påverka hur dessa körtlar fungerar. Tecken och symtom på att dessa körtlar inte fungerar som de ska kan vara extrem trötthet, viktförändring eller huvudvärk och synrubbningar.
- Diabetes innefattande ett allvarligt, ibland livshotande tillstånd som orsakas av syra i blodet som uppkommer på grund av din diabetes (diabetisk ketoacidos). Symtomen kan innefatta att man känner sig mer hungrig eller törstig än vanligt, behöver urinera oftare, viktminskning, trötthetskänsla eller svårighet att tänka klart, andedräkt som luktar sött eller fruktigt, en söt eller metallisk smak i munnen eller annorlunda lukt på din urin eller svett, illamående eller kräkningar, magsmärtor och djup eller snabb andning.
- Inflammation i huden som kan orsaka allvarlig hudreaktion (känd som toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom). Tecken och symtom på allvarlig hudreaktion (ibland livshotande) kan yttra sig som utslag, klåda och hudavlossning.
- Inflammation i hjärtmuskeln (myokardit). Tecken och symtom kan vara bröstsmärtor, oregelbundna och/eller snabba hjärtslag, trötthet, svullnad i anklarna eller andnöd.
- Hemofagocyterande lymfohistiocytos. En ovanlig sjukdom där ditt immunsystem producerar för många annars normala infektionsbekämpande cellerna histiocyter och lymfocyter. Symtom kan vara förstorad lever och/eller mjälte, hudutslag, svullna lymfkörtlar, andningssvårigheter, lätt att få blåmärken, njurpåverkan och hjärtproblem.
- Avstötning av transplanterade organ.
- Transplantat-mot-värd-sjukdom efter stamcellstransplantation (där de transplanterade cellerna från en donator angriper dina egna celler). Om du har fått en av dessa transplantationer kommer din läkare att överväga om du ska få behandling med Opdualag. Transplantat-mot-värd-sjukdom kan vara allvarlig och livshotande.
- Infusionsreaktioner, som kan innefatta andnöd, klåda eller utslag, yrsel eller feber.

Tala omedelbart om för läkare om du har något av dessa tecken eller symtom, eller om de förvärras. Försök inte att behandla dina symtom med andra läkemedel på egen hand. Din läkare kan:
- ge dig andra läkemedel för att förebygga komplikationer och minska symtomen,
- utesluta nästa dos av Opdualag,
- eller helt avbryta behandlingen med Opdualag.

Notera att dessa tecken och symtom kan vara fördröjda och kan utvecklas veckor eller månader efter din senaste dos. Före behandling kommer läkaren att kontrollera din allmänna hälsa. Du kommer också få ta blodprover under din behandling.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Opdualag om:
- du har en aktiv autoimmun sjukdom (ett tillstånd där kroppen angriper sina egna celler)
- du har ögonmelanom
- du har fått veta att din cancer har spridit sig till hjärnan
- du har tagit läkemedel som dämpar ditt immunförsvar.

Barn och ungdomar
Opdualag ska inte användas av barn under 12 år.

Andra läkemedel och Opdualag
Innan du får Opdualag, tala om för läkare om du tar några läkemedel som sänker ditt immunförsvar, som kortikosteroider, då dessa läkemedel kan påverka effekten av Opdualag. När du väl påbörjat behandling med Opdualag kan dock din läkare ge dig kortikosteroider för att minska möjliga biverkningar som du kan få under din behandling.
Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller planerar att ta andra läkemedel. Ta inga andra läkemedel under din behandling utan att först tala med läkare.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Använd inte Opdualag om du är gravid om inte din läkare specifikt uppmanar dig att göra det. Effekterna av Opdualag hos gravida kvinnor är inte kända, men det är möjligt att de aktiva substanserna, nivolumab och relatlimab, kan skada ett ofött barn.

- Du måste använda effektivt preventivmedel under behandlingen och minst 5 månader efter sista dosen med Opdualag om du är en fertil kvinna.
- Tala om för läkare om du blir gravid under behandlingen med Opdualag.

Det är inte känt om Opdualag kan passera över i bröstmjölk och påverka ett barn som ammas. Tala med din läkare om fördelarna och riskerna innan du ammar under eller efter behandling med Opdualag.

Körförmåga och användning av maskiner
Opdualag har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Var försiktig tills du är säker på att Opdualag inte påverkar dig negativt.

Patientkort
Du hittar även huvudbudskapen från denna bipacksedel på det patientkort som du har fått av din läkare. Det är viktigt att du alltid bär med dig patientkortet och visar det för din partner eller vårdgivare.

3. Hur du använder Opdualag

Hur mycket Opdualag ges
Rekommenderad dos via infusion till vuxna och ungdomar 12 år och äldre är 480 mg nivolumab och 160 mg relatlimab var fjärde vecka. Denna dos är fastställd för ungdomar som väger minst 30 kg.

Baserat på din dos kan rätt mängd Opdualag spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion före användning. Opdualag kan också användas outspädd.

Hur Opdualag ges
Du kommer att få behandling med Opdualag på sjukhus eller klinik, under överinseende av en erfaren läkare.

Opdualag kommer att ges till dig via infusion (dropp) in i en ven (intravenöst) var fjärde vecka. Varje infusion tar ungefär 30 minuter att ge.

Din läkare kommer fortsätta behandla dig med Opdualag så länge som du har nytta av det eller tills biverkningarna blir för svåra.

Om du missar en dos av Opdualag
Det är mycket viktigt för dig att du kommer till dina inbokade besök för att få Opdualag. Om du missar ett besök, fråga din läkare när ni ska planera in din nästa dos.

Om du slutar att använda Opdualag
Om du slutar din behandling kan effekten av läkemedlet utebli. Avsluta inte behandlingen med Opdualag utan att ha diskuterat detta med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Din läkare kommer diskutera dessa med dig och förklara risken och nyttan med din behandling.

Var uppmärksam på viktiga symtom på inflammation (beskrivs i avsnitt 2 under ”Varningar och försiktighet”)**.** Opdualag påverkar ditt immunsystem och kan orsaka inflammation i delar av kroppen. Inflammation kan orsaka allvarlig skada på kroppen och vissa inflammatoriska tillstånd kan vara livshotande och behöva behandling eller att användningen av Opdualag avbryts.

Följande biverkningar har rapporterats med Opdualag:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- infektion i urinvägarna (de delar i kroppen som samlar upp och tömmer ut urin)
- minskat antal röda blodkroppar (som transporterar syre) och vita blodkroppar (lymfocyter, neutrofiler, leukocyter; som är viktiga vid försvar mot infektioner)
- försämrad funktion av sköldkörteln (kan orsaka trötthet eller viktökning)
- minskad aptit
- huvudvärk
- andningssvårigheter, hosta
- diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), kräkningar; illamående; ont i magen; förstoppning
- hudutslag (ibland med blåsor), fläckar av färgförändringar på huden (vitiligo), klåda
- smärta i muskler, skelett och leder
- känsla av trötthet eller svaghet, feber.

Förändringar i resultaten av vissa tester som utförs av din läkare kan visa:
- onormala leverfunktionsvärden (ökad mängd av leverenzymerna alkaliskt fosfatas, aspartataminotransferas, alaninaminotransferas i ditt blod)
- onormala njurfunktionsvärden (ökade mängder kreatinin i blodet)
- minskning av natrium och magnesium, och minskning eller ökning av kalcium och kalium.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- infektioner i de övre luftvägarna (näsa och övre delen av luftvägarna)
- minskat antal blodplättar (celler som hjälper blodet att levra sig), ökning av vissa vita blodkroppar
- minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna (körtlar som sitter ovanför njurarna), inflammation av hypofysen, som sitter i underdelen av hjärnan, överaktiv sköldkörtel, inflammation i sköldkörteln
- diabetes, låg blodsockernivå; viktminskning, höga nivåer av avfallsprodukten urinsyra i blodet, minskade nivåer av proteinet albumin i blodet, uttorkning
- förvirring
- inflammation i nerverna (som orsakar domning, svaghet, stickningar eller brännande smärta i armar och ben), yrsel, förändrad smakupplevelse
- inflammation i ögat (som orsakar smärta och rodnad, synproblem eller suddig syn), synproblem, torra ögon, överdriven tårbildning
- inflammation i hjärtmuskeln
- inflammation i en ven, som kan orsaka rodnad, ömhet och svullnad
- inflammation i lungorna (pneumonit), som kännetecknas av hosta och andningssvårigheter; nästäppa
- inflammation i tarmarna (kolit), inflammation i bukspottkörteln, inflammation i magen (gastrit), svårigheter att svälja, sår i munnen och på läpparna; muntorrhet
- inflammation i levern (hepatit)
- ovanligt håravfall eller uttunning av håret (alopeci), isolerat område av hudtillväxt som blir rött och kliande (likenoid keratos), ljuskänslighet, torr hud
- smärtsamma leder (artrit), muskelspasmer, svaghet i musklerna
- njursvikt (förändrad urinmängd eller förändrad färg på urinen, blod i urinen, svullna vrister, sämre aptit), höga halter av proteiner i urinen

- ödem (svullnad), influensaliknande symtom, frossa
- reaktioner i samband med administreringen av läkemedlet.

Förändringar i resultaten av vissa tester som utförs av din läkare kan visa:
- onormal leverfunktion (ökad mängd av avfallsprodukten bilirubin i blodet, ökad mängd av leverenzymet gamma-glutamyltransferas)
- ökning av natrium och magnesium
- ökad nivå av troponin (ett protein som frigörs i blodet när hjärtat skadas)
- ökad nivå av enzymet som bryter ner glukos (socker) (laktatdehydrogenas), enzymet som bryter ner fetter (lipas), enzymet som bryter ner stärkelse (amylas)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- inflammation och infektion i hårsäckarna
- sjukdom där röda blodkroppar förstörs snabbare än de kan tillverkas (hemolytisk anemi)
- underaktiv funktion av hypofysen som sitter i underdelen av hjärnan; underaktiv funktion av körtlarna som producerar könshormoner
- inflammation i hjärnan, som kan innefatta förvirring, feber, minnesproblem eller kramper (encefalit), en tillfällig inflammation i nerverna som orsakar smärta, svaghet och förlamning av armar och ben (Guillain-Barrés syndrom), inflammation i synnerven som kan orsaka fullständig eller delvis synförlust
- ett inflammatorisk tillstånd som påverkar ögonen, huden och membranen i öronen, hjärnan och ryggmärgen (Vogt-Koyanagi-Haradas sjukdom), rött öga
- vätska runt hjärtat
- astma
- inflammation i matstrupen (passagen mellan svalget och magsäcken)
- inflammation i gallgången
- hudutslag och blåsor på ben, armar och buk (pemfigoid), hudsjukdom med förtjockade fläckar av röd hud, ofta med silveraktiga flagor (psoriasis), nässelutslag (kliande, ojämna utslag)
- inflammation i musklerna som orsakar svaghet, svullnad och smärta, sjukdom som leder till att immunförsvaret angriper körtlarna som gör vätska åt kroppen, såsom tårar och saliv (Sjögrens syndrom), inflammation i muskler som orsakar smärta eller stelhet, inflammation i lederna (smärtsam ledsjukdom), sjukdom där immunsystemet angriper sina egna vävnader och orsakar utbredd inflammation och vävnadsskador i de drabbade organen, såsom leder, hud, hjärna, lungor, njurar och blodkärl (systemisk lupus erythematosus)
- inflammation i njurarna
- frånvaro av spermier i sädesvätskan
- vätska runt lungorna.

Förändringar i resultaten av vissa tester som utförs av din läkare kan visa:
- ökad nivå av c-reaktivt protein
- ökad sänkningsreaktion.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
- brist på eller minskning av matsmältningsenzymer som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens)
- inflammation i vävnaderna som omger lunga (lungsäck), hjärta (hjärtsäck) och buk (bukhinna).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)
- glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärta, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Opdualag ska förvaras

Opdualag ges till dig på ett sjukhus eller på en mottagning och vårdpersonalen ansvarar för dess förvaring.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Den oöppnade injektionsflaskan kan förvaras i kontrollerad rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 72 timmar.

Spara inte oanvänd infusionsvätska för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är nivolumab och relatlimab.
  En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 12 mg nivolumab och 4 mg relatlimab.
  En injektionsflaska med 20 ml koncentrat innehåller 240 mg nivolumab och 80 mg relatlimab.

- Övriga innehållsämnen är histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sackaros, pentetsyra, polysorbat 80 (E433) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Opdualag koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat), är en klar till opalescent, färglös till svagt gul vätska som i stort sett är fri från partiklar.
Tillhandahålls i kartonger innehållande en injektionsflaska av glas.

Innehavare av godkännande för försäljning
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Opdualag levereras som injektionsflaska i engångsdos och innehåller inga konserveringsmedel. Beredningen ska utföras av utbildad personal i enlighet med god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptiska förhållanden.

Opdualag kan användas för intravenös administrering antingen:
- utan spädning, efter överföring via en steril spruta till en infusionsbehållare, eller
- efter spädning, enligt följande instruktioner:
  - slutkoncentrationen av infusionen bör vara mellan 3 mg/ml nivolumab och 1 mg/ml relatlimab till 12 mg/ml nivolumab och 4 mg/ml relatlimab
  - Den totala infusionsvolymen får inte överstiga 160 ml. För patienter som väger mindre än 40 kg bör den totala infusionsvolymen inte överstiga 4 ml/kg kroppsvikt.

Opdualag-koncentrat kan spädas med antingen:
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion, eller
- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.

Beredning av infusionen

- Inspektera Opdualag-koncentratet avseende partiklar eller missfärgning. Skaka inte injektionsflaskan. Opdualag är en klar till opalescent, ofärgad till svagt gul lösning. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller främmande partiklar.
- Dra upp den volym Opdualag-koncentrat som krävs med en lämplig steril spruta och överför koncentratet till en steril, intravenös behållare (etylvinylacetat (EVA), polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin). Varje injektionsflaska är fylld med 21,3 ml lösning, vilket inkluderar en överfyllning på 1,3 ml.
- Om tillämpligt, späd Opdualag-lösningen med den volym som krävs av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion. För att underlätta beredningen kan koncentratet istället föras över till en förfylld påse med rätt volym av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.
- Blanda försiktigt genom att rotera behållaren/påsen för hand. Skaka inte.

Administrering

Infusion med Opdualag får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.

Administrera infusionen med Opdualag intravenöst under 30 minuter.
Användning av ett infusionsset och ett inbyggt eller tillagt filter, sterilt, icke-pyrogent filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 µm till 1,2 µm) rekommenderas.

Infusion med Opdualag är kompatibel med EVA-, PVC- och polyolefin-behållare, PVC-infusionsset och inbyggda filter med membran av polyetersulfon (PES), nylon och polyvinylidenfluorid (PVDF) med en porstorlek på 0,2 µm till 1,2 µm.

Administrera inte andra läkemedel samtidigt genom samma infart.
Efter att dosen av Opdualag har administrerats, spola infarten med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.

Förvaringsanvisningar och hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
Opdualag ska **förvaras i kylskåp** (2 °C–8 °C). Injektionsflaskorna ska förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Opdualag får ej frysas.
Den oöppnade injektionsflaskan kan förvaras i kontrollerad rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 72 timmar.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Efter beredning av infusionen
Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning från tidpunkten för beredning har visats enligt följande (tiderna inkluderar administreringstiden):

Beredning av infusionslösning	**Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning**	
	Förvaring vid 2 °C till 8 °C i skydd från ljus	**Förvaring vid rumstemperatur (≤ 25 °C) och i dagsljus**
Outspädd eller utspädd med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion	30 dagar	24 timmar (av totalt 30 dagars förvaringstid)
Utspädd med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion	7 dagar	24 timmar (av totalt 7 dagars förvaringstid)

Ur mikrobiologisk synvinkel bör utspädd infusionslösning, oavsett spädningsmedel, användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden som normalt inte bör vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte beredningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Destruktion
Spara inte oanvänd del av infusionen för att använda senare. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (PSUR) för nivolumab/relatlimab, är PRAC:s slutsatser följande:

Utifrån tillgängliga data på serosit och vätskeutgjutning i lungsäcken från kliniska prövningar och spontana biverkningsrapporter, anser PRAC att ett kausalt samband mellan nivolumab+relatlimab och serosit och/eller vätskeutgjutning i lungsäcken åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller nivolumab+relatlimab därmed ska ändras enligt detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för nivolumab/relatlimab anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller nivolumab/relatlimab är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ska ändras.