



Opdualag[®]

(nivolumab/relatlimab)

Opdualag[®] 480 mg/160 mg concentraat voor oplossing voor infusie (2 flesjes)

DOSERING EN TOEDIENING

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

DOSERING

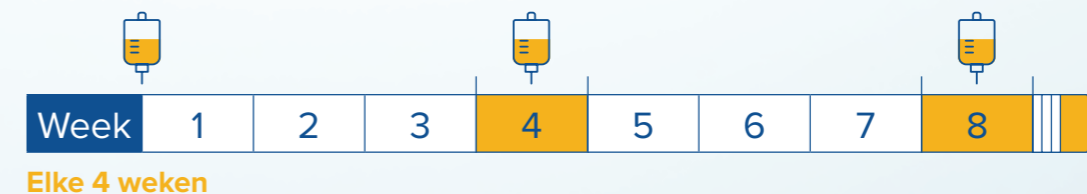
Eén injectieflacon van 20 ml bevat 240 mg nivolumab en 80 mg relatlimab.



De injectieflacons zijn uitsluitend bedoeld ter illustratie.

De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder is 480 mg nivolumab en 160 mg relatlimab. Deze dosis is vastgesteld voor adolescenten die ten minste 30 kg wegen.

Opdualag® is een vaste dosiscombinatie van nivolumab en relatlimab en wordt om de 4 weken als een intraveneuze infusie toegediend gedurende 30 minuten.



De behandeling met Opdualag® moet worden voortgezet zolang er klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen.



BEREIDING VAN DE INFUSIE

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



SPECIALE VOORZORGEN BIJ BEWAREN

- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- De ongeopende flacons kunnen worden bewaard bij een gecontroleerde kamertemperatuur (tot 25°C) voor een periode tot 72 uur.

Na bereiding van de infusie

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

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

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



TOEDIENING

- Opdualag-infusie mag niet als intraveneuze push- of bolusinjectie worden toegediend.
- Opdualag-infusie intraveneus toedienen gedurende een periode van 30 minuten. Gebruik van een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen inline- of add-onfilter met lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 µm tot 1,2 µm) wordt aanbevolen.
- Opdualag-infusie is verenigbaar met EVA, PVC en polyolefine infuuszakken, PVC-infusiesets en inlinefilters met membranen van polyethersulfon (PES), nylon en polyvinylideenfluoride (PVDF) met poriegrootten van 0,2 µm tot 1,2 µm.
- Niet tegelijkertijd met andere middelen via dezelfde intraveneuze lijn toedienen.
- Na toediening van de dosis Opdualag® de lijn spoelen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen. **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Opdualag 240 mg/80 mg concentraat voor oplossing voor infusie **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 12 mg nivolumab en 4 mg relatlimab. Eén injectieflacon van 20 ml bevat 240 mg nivolumab en 80 mg relatlimab. Nivolumab en relatlimab zijn humaan immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonale antilichamen geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van recombinant-DNA-techniek. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **3. FARMACEUTISCHE VORM** Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot lichtgele vloeistof die zo goed als vrij is van deeltjes. De oplossing heeft een pH-waarde van ongeveer 5,8 en een osmolaliteit van ongeveer 310 mOsm/kg. **4. KLINISCHE GEGEVENEN** **4.1 Therapeutische indicaties** Opdualag is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met tumor-PD-L1-expressie < 1%. **4.2 Dosering en wijze van toediening** De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van artsen met ervaring in het behandelen van kanker. Patiënten die behandeld worden met Opdualag, moeten de patiëntkaart krijgen en geïnformeerd worden over de risico's van Opdualag (zie ook de bijsluiter). **PD-L1-test** Patiënten moeten worden geselecteerd voor behandeling met Opdualag op basis van de tumor-PD-L1-expressie, bevestigd aan de hand van een gevalideerde test (zie rubriek 4.4 en 5.1). **Dosering** De aanbevolen dosering voor volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder is 480 mg nivolumab en 160 mg relatlimab iedere 4 weken toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. Deze dosis is vastgesteld voor adolescenten patiënten die ten minste 30 kg wegen (zie rubriek 5.2). De behandeling met Opdualag moet worden voortgezet zolang er klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen. Dosisescalatie of -verlaging wordt niet aanbevolen. Uitstel of staken van de toediening kan nodig zijn afhankelijk van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Richtlijnen voor het definitief of tijdelijk staken van de behandeling worden beschreven in tabel 1. Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immuunrelateerde bijwerkingen staan beschreven in rubriek 4.4.

Tabel 1: Aanbevolen behandelingswijzigingen voor Opdualag immuunrelateerde bijwerkingen Ernst: Behandelingswijziging **Immuunrelateerde pneumonitis** *Graad 2 pneumonitis:* Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen, radiografische afwijkingen verbeteren en de behandeling met corticosteroiden voltooid is; *Graad 3 of 4 pneumonitis:* Behandeling definitief staken **Immuunrelateerde colitis** *Graad 2 of 3 diarree of colitis :* Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden, indien nodig, voltooid is; *Graad 4 diarree of colitis:* Behandeling definitief staken **Immuunrelateerde hepatitis** *Verhogingen van aspartaataminotransferase (ASAT) of alanine-aminotransferase (ALAT) tot meer dan 3 keer en tot maximaal 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) of Verhogingen van totaal bilirubine tot meer dan 1,5 keer en maximaal 3 keer ULN:* Onderbreek dosis/doses totdat de laboratoriumwaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroiden, indien nodig, voltooid is; *Verhogingen van ASAT of ALAT tot meer dan 5 keer ULN onafhankelijk van baseline of Verhogingen van totaal bilirubine tot meer dan 3 keer ULN of Gelijktijdige verhoging van ASAT of ALAT tot meer dan 3 keer ULN en verhoging van totaal bilirubine tot meer dan 2 keer ULN:* Behandeling definitief staken **Immuunrelateerde nefritis en verstoorde nierfunctie** *Graad 2 of 3 creatinineverhoging :* Onderbreek dosis/doses totdat de creatininewaarden genormaliseerd zijn en de behandeling met corticosteroiden voltooid is; *Graad 4 creatinineverhoging:* Behandeling definitief staken **Immuunrelateerde endocriopathiën** *Symptomatische graad 2 of 3 hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, hypofysitis, Graad 2 bijnierefficiëntie, Graad 3 diabetes:* Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden (indien nodig voor de behandeling van symptomen van acute ontsteking) is afgerond. De behandeling moet worden voortgezet in aanwezigheid van hormonale substitutietherapie^a zolang er geen symptomen aanwezig zijn; *Graad 4 hypothyreoïdie, Graad 4 hyperthyreoïdie, Graad 4 hypofysitis, Graad 3 of 4 bijnierefficiëntie, Graad 4 diabetes:* Behandeling definitief staken **Immuunrelateerde huidreacties** *Graad 3 rash:* Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is; *Verdenking op Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN):* Onderbreek dosis/doses; *Graad 4 rash, Bevestigde SJS/TEN:* Behandeling definitief staken (zie rubriek 4.4) **Immuunrelateerde myocarditis** *Graad 2 myocarditis:* Onderbreek dosis/doses totdat de symptomen verdwijnen en de behandeling met corticosteroiden voltooid is; *Graad 3 of 4 myocarditis:* Behandeling definitief staken **Andere immuunrelateerde bijwerkingen** *Graad 3 (voor het eerst opgetreden):* Onderbreek dosis/doses; *Graad 4 of opnieuw optreden van graad 3; aanhoudende graad 2 of 3 ondanks aanpassing van de behandeling; niet mogelijk om de dosis corticosteroiden te verlagen naar 10 mg prednison of equivalent per dag.* Behandeling definitief staken. Let op: De gradering van de toxiciteit is in overeenstemming met de terminologiecriteria van het National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCICTCAE v5). ^a Aanbevelingen voor het gebruik van hormonale substitutietherapie zijn beschreven in rubriek 4.4. ^b De veiligheid van het opnieuw starten van Opdualag bij patiënten die eerder immuunrelateerde myocarditis hadden, is niet bekend. **Speciale patiëntengroepen** *Pediatrische patiënten* De veiligheid en werkzaamheid van Opdualag bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.2). *Ouderen* Er is geen aanpassing van de dosis Opdualag nodig voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2). *Nierfunctiestoornis* Dosisaanpassing bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is niet nodig (zie rubriek 5.2). Gegevens afkomstig van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie. *Leverfunctiestoornis* Dosisaanpassing bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is niet nodig (zie rubriek 5.2). Gegevens afkomstig van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn te beperkt om conclusies te trekken over deze populatie. *Wijze van toediening* Opdualag is alleen voor intraveneus gebruik. Het moet als intraveneuze infusie worden toegediend gedurende 30 minuten. Opdualag mag niet als intraveneuze push- of bolusinjectie worden toegediend. Opdualag kan onverdund worden gebruikt, of mag worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie (zie rubriek 6.6). Voor instructies over de bereiding en hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. **4.3 Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen). **4.8 Bijwerkingen** **Samenvatting van het veiligheidsprofiel** Nivolumab in combinatie met relatlimab gaat gepaard met immuunrelateerde bijwerkingen (zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder). De behandelrichtlijnen voor deze bijwerkingen zijn beschreven in rubriek 4.4. De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid (41%), skeletpierspierslijp (32%), rash (29%), artralgie (26%), diarree (26%), pruritus (26%), hoofdpijn (20%), nausea (19%), hoesten (16%), verminderde eetlust (16%), hypothyreoïdie (16%), buikpijn (14%), vitiligo (13%), pyrexie (12%), constipatie (11%), urineweginfectie (11%), dyspneu (10%) en braken (10%). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn bijnierefficiëntie (1,4%), anemie (1,4%), rugpijn (1,1%), colitis (1,1%), diarree (1,1%), myocarditis (1,1%), pneumonie (1,1%) en urineweginfectie (1,1%). Percentages van bijwerkingen van graad 3-5 bij patiënten met gevorderd (niet-operabel of gemetastaseerd) melanoom waren 43% voor patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab en 35% voor patiënten die werden behandeld met nivolumab. **Tabel met de lijst van bijwerkingen** De veiligheid van nivolumab in combinatie met relatlimab is beoordeeld bij 355 patiënten met gevorderd (niet-operabel of gemetastaseerd) melanoom (onderzoek CA224047). Bijwerkingen die gemeld werden in de dataset van patiënten die zijn behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, met een mediane follow-up van 19,94 maanden, zijn weergegeven in tabel 2. De frequenties die hierboven en in tabel 2 worden genoemd, zijn gebaseerd op frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken. Deze bijwerkingen worden vermeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende ernst. **Tabel 2: Bijwerkingen in klinische onderzoeken** **Infecties en parasitaire aandoeningen** Zeer vaak: urineweginfectie ; Vaak: bovenste-luchtweginfectie; Soms: folliculitis **Bloed- en lymfestelselaandoeningen** Zeer vaak: anemie^a, lymfopenie^a, neutropenie^a, leukopenie^a; Vaak: trombocytopenie^a, eosinofilie; Soms: hemolytische anemie **Endocriene aandoeningen** Zeer vaak: hypothyreoïdie; Vaak: bijnierefficiëntie, hypofysitis, hyperthyreoïdie, thyreoïditis; Soms: hypopituitarisme, hypogonadisme **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** Zeer vaak: verminderde eetlust; Vaak: diabetes mellitus, hypoglykemie^a, gewichtsvlies, hyperurikemie, hypoalbuminemie, dehydratie **Psychische stoornissen** Vaak: verwarde toestand **Zenuwstelselaandoeningen** Zeer vaak: hoofdpijn; Vaak: perifere neuropathie, duizeligheid, dysgeusie; Soms: encefalitis, Guillain-Barré-syndroom, optische neuritis **Oogaandoeningen** Vaak: uveïtis, gezichtsvermogen afgenomen, droog oog, verhoogde lacrimatie; Soms: ziekte van Vogt-Koyanagi-Harada, oculaire hyperemie **Hartaandoeningen** Vaak: myocarditis; Soms: pericardieffusie **Bloedvataandoeningen** Vaak: flebitis **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen** Zeer vaak: dyspneu, hoesten; Vaak: pneumonitis^b, neusverstopping; Soms: asma **Maagarmstelselaandoeningen** Zeer vaak: diarree, braken, nausea, buikpijn, constipatie; Vaak: colitis, pancreatitis, gastritis, dysfagie, stomatitis, droge mond; Soms: oesofagitis **Lever- en galaandoeningen** Vaak: hepatitis; Soms: cholangitis **Huid- en onderhuidaandoeningen** Zeer vaak: rash, vitiligo, pruritus; Vaak: alopecia, lichenoïde keratose, fotosensitiviteitsreactie, droge huid; Soms: pemfigoid, psoriasis, urticaria **Skeletpierspiersel- en bindweefselstoornissen** Zeer vaak: skeletpierspierslijp, artralgie; Vaak: artriïtis, spierspasmen, spierzwakte; Soms: myositis, syndroom van Sjögren, polymyalgia rheumatica, reumatoïde artriïtis, systemische lupus erythematoses **Nier- en urinewegaandoeningen** Vaak:

nierfalen, proteïnurie; Soms: nefritis **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen** Soms: azoöpermie **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** Zeer vaak: vermoeidheid, pyrexie ; Vaak: oedeem, griepachtige ziekte, rillingen **Onderzoeken** Zeer vaak: verhoogd ASAT^a, verhoogd ALAT^a, hyponatriëmie^a, verhoogd creatinine^a, verhoogde alkalische fosfatase^a, hyperkaliëmie^a, hypocalciëmie^a, hypomagnesiëmie^a, hypercalciëmie^a, hypokaliëmie^a; Vaak: verhoogd bilirubine^a, hypernatriëmie^a, hypermagnesiëmie^a, verhoogd troponine, verhoogd gammaglutamyltransferase, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed, verhoogd lipase, verhoogd amylase; Soms: verhoogde C-reactieve proteïne, verhoogde rodebloedcellsedimentatiesnelheid **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties** Vaak: infusiereelateerde reactie ^a De frequenties van laboratoriumtermen geven het percentage patiënten weer dat een verslechtering liet zien ten opzichte van de baseline van de laboratoriummetingen. ^b Er zijn fatale gevallen gemeld in het klinische onderzoek. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen **Immuunrelateerde pneumonitis** Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, is pneumonitis, waaronder interstitiële longziekte en longinfiltratie opgetreden bij 5,1% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 0,8%. Fatale voorvallen traden op bij 0,28% van de patiënten. Mediane tijd tot aanvang was 28 weken (spreiding: 3,6-94,4). Herstel trad op bij 83,3% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 12,0 weken (spreiding: 2,1-29,7⁺). Immuunrelateerde pneumonitis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 1,7% van de patiënten, en bij 55,6% van de patiënten met immuunrelateerde pneumonitis was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig. **Immuunrelateerde colitis** Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, trad bij 15,8% van de patiënten diarree, colitis of frequente ontlasting op. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 2,0%. Mediane tijd tot aanvang was 14 weken (spreiding: 0,1-95,6). Herstel trad op bij 92,7% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 3,9 weken (spreiding: 0,1-136,9⁺). Immuunrelateerde colitis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 2,0% van de patiënten, en bij 33,9% van de patiënten met immuunrelateerde colitis was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig. **Immuunrelateerde hepatitis** Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden afwijkingen in leverfunctietests op bij 13,2% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 3,9%. Mediane tijd tot aanvang was 11 weken (spreiding: 2,0-144,9). Herstel trad op bij 78,7% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 6,1 weken (spreiding: 1,0-88,1⁺). Immuunrelateerde hepatitis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 2,0% van de patiënten, en bij 38,3% van de patiënten met immuunrelateerde hepatitis was een hoge dosis corticosteroiden nodig. **Immuunrelateerde nefritis en nierfunctiestoornis** Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden nefritis of nierfunctiestoornis op bij 4,5% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 1,4%. Mediane tijd tot aanvang was 21 weken (spreiding: 1,9-127,9). Herstel trad op bij 81,3% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 8,1 weken (spreiding: 0,9-91,6⁺). Immuunrelateerde nefritis en nierfunctiestoornis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 1,1% van de patiënten, en bij 25,0% van de patiënten met immuunrelateerde nefritis en nierfunctiestoornis was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig. **Immuunrelateerde endocriopathiën** Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden endocriopathiën op bij 26% van de patiënten. Schildklierstoornissen, waaronder hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie, traden op bij 20,8% van de patiënten. Er waren geen voorvallen van schildklierstoornissen van graad 3/4. Bijnierefficiëntie (waaronder bijnierschorsinsufficiëntie) trad op bij 4,8% van de patiënten. Voorvallen van bijnierefficiëntie graad 3/4 traden op bij 1,4%. Er waren geen voorvallen van hypopituitarisme graad 3/4. Hypofysitis trad op bij 1,1% van de patiënten. Percentage voorvallen van hypofysitis graad 3/4 was 0,3%. Diabetes mellitus (waaronder diabetes mellitus type 1) trad op bij 0,3% van de patiënten. Percentage voorvallen van diabetes mellitus graad 3/4 was 0,3%. Mediane tijd tot aanvang van deze endocriopathiën was 13 weken (spreiding: 1,0-73,0). Herstel trad op bij 27,7% van de patiënten. Tijd tot herstel varieerde van 0,4 tot 176,0⁺ weken. Immuunrelateerde endocriopathiën hebben geleid tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 1,1% van de patiënten, en bij 7,4% van de patiënten met immuunrelateerde endocriopathiën was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig. **Immuunrelateerde huidreacties** Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden rash, waaronder pruritus en vitiligo op bij 45,1% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 1,4%. Mediane tijd tot aanvang was 8 weken (spreiding: 0,1-116,4). Herstel trad op bij 47,5% van de patiënten. Tijd tot herstel varieerde van 0,1-166,9⁺ weken. Immuunrelateerde huidreacties hebben geleid tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 0,3% van de patiënten, en bij 3,8% van de patiënten met immuunrelateerde huidreacties was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig. **Immuunrelateerde myocarditis** Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, trad myocarditis op bij 1,4% van de patiënten. Percentage voorvallen van graad 3/4 was 0,6%. Mediane tijd tot aanvang was 4,14 weken (spreiding: 2,1-6,3). Herstel trad op bij 100% van de patiënten met een mediane tijd tot herstel van 3 weken (1,9-14,0). Myocarditis leidde tot definitief staken van nivolumab in combinatie met relatlimab bij 1,4% van de patiënten, en bij 100% van de patiënten met immuunrelateerde myocarditis was een hoge dosis corticosteroiden (≥ 40 mg prednison per dag of equivalent) nodig. **Infusiereelateerde reacties** Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, traden overgevoeligheids-/infusiereacties op bij 6,8% van de patiënten. Alle voorvallen waren graad 1/2. **Afwijkende laboratoriumwaarden** Bij patiënten die werden behandeld met nivolumab in combinatie met relatlimab, was het deel van de patiënten dat een verschuiving ten opzichte van baseline naar een graad 3 of 4 laboratoriumafwijking had, als volgt: 3,6% voor anemie, 5,2% voor lymfopenie, 0,3% voor neutropenie, 0,6% voor verhoogde alkalische fosfatase, 2,9% voor verhoogde ASAT, 3,5% voor verhoogde ALAT, 0,3% voor verhoogd totaal bilirubine, 0,9% voor verhoogde creatinine, 1,5% voor hyponatriëmie, 1,8% voor hyperkaliëmie, 0,3% voor hypokaliëmie, 0,9% voor hypercalciëmie, 0,6% voor hypocalciëmie, 0,9% voor hypermagnesiëmie en 0,6% voor hypomagnesiëmie. **Immunogeniciteit** Voor de patiënten die in onderzoek CA224047 beoordeeld konden worden op de aanwezigheid van antilichamen tegen relatlimab, was de incidentie van tijdens de behandeling optredende antilichamen tegen relatlimab en neutraliserende antilichamen tegen relatlimab in de groep met Opdualag respectievelijk 5,6% (17/301) en 0,3% (1/301). De incidentie van tijdens de behandeling optredende antilichamen tegen nivolumab en neutraliserende antilichamen tegen nivolumab in de groep met Opdualag was respectievelijk 4,0% (12/299) en 0,3% (1/299), vergelijkbaar met wat werd gezien in de groep met nivolumab, respectievelijk 6,7% (19/283) en 0,4% (1/283). Er was geen bewijs voor een veranderde PK of werkzaamheid of een veranderd veiligheidsprofiel bij de ontwikkeling van antilichamen tegen nivolumab of relatlimab. **Speciale patiëntengroepen** *Ouderen* Er werd in het algemeen geen verschil in de veiligheid gemeld tussen oudere (≥ 65 jaar) en jongere patiënten (zie rubriek 5.1). **Melding van vermoedelijke bijwerkingen** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Ierland **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/1/22/1679/001 **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING 10. VOORWAARDEN VAN LEVERING** Geneesmiddel onderworpen aan beperkt medisch voorschrijf **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 15 november 2023. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx