

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Opdualag 240 mg/80 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 12 mg di nivolumab e 4 mg di relatlimab. Un flaconcino da 20 mL contiene 240 mg di nivolumab e 80 mg di relatlimab.

Nivolumab e relatlimab sono anticorpi monoclonali immunoglobuline G4 (IgG4) umane prodotte in cellule di ovaio di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido da limpido ad opalescente, da incolore a leggermente giallo, essenzialmente privo di particelle.

La soluzione ha un pH di circa 5,8 e una osmolalità di circa 310 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Opdualag è indicato per il trattamento di prima linea del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con espressione tumorale del PD-L1 < 1%.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da medici specialisti, esperti nel trattamento del cancro.

I pazienti trattati con Opdualag devono ricevere la scheda per il paziente e devono essere informati sui rischi associati a Opdualag (vedere anche il foglio illustrativo).

Test PD-L1

I pazienti devono essere selezionati per il trattamento con Opdualag in base all'espressione tumorale del PD-L1 confermata da un test convalidato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Posologia

La dose raccomandata per gli adulti e gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni è di 480 mg di nivolumab e 160 mg di relatlimab ogni 4 settimane, somministrati per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti. Questa dose è stabilita per pazienti adolescenti di almeno 30 kg di peso (vedere paragrafo 5.2).

Il trattamento con Opdualag deve essere continuato fino a che si osserva un beneficio clinico o fino a che il trattamento non è più tollerato dal paziente. Non sono raccomandati l'aumento né la riduzione della dose. Può essere necessario posticipare la somministrazione o interrompere il trattamento in base alla sicurezza ed alla tollerabilità individuali. Le linee guida per l'interruzione permanente o la sospensione delle dosi sono descritte nella Tabella 1. Le linee guida dettagliate per la gestione delle reazioni avverse immuno-correlate sono descritte nel paragrafo 4.4.

Tabella 1. Modifiche del trattamento raccomandate per Opdualag

Reazione avversa immuno-correlata	Severità	Modifica del trattamento
Polmonite immuno-correlata	Polmonite di grado 2	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i sintomi non si risolvono, le anomalie radiografiche migliorano ed il trattamento con corticosteroidi è completato
	Polmonite di grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento
Colite immuno-correlata	Colite o diarrea di grado 2 o 3	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i sintomi non si risolvono ed il trattamento con corticosteroidi, se necessario, è completato
	Colite o diarrea di grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento
Epatite immuno-correlata	Aumenti dell'aspartato aminotransferasi (AST) o dell'alanina aminotransferasi (ALT) a oltre 3 e fino a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) oppure Aumenti della bilirubina totale a oltre 1,5 e fino a 3 volte l'ULN	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i valori di laboratorio tornano al basale ed il trattamento con corticosteroidi, se necessario, è completato
	Aumenti dell'AST o dell'ALT a oltre 5 volte l'ULN, indipendentemente dal basale oppure Aumenti della bilirubina totale a oltre 3 volte l'ULN oppure Aumenti concomitanti dell'AST o dell'ALT a oltre 3 volte l'ULN e aumenti della bilirubina totale a oltre 2 volte l'ULN	Interrompere permanentemente il trattamento
Nefrite e disfunzione renale immuno-correlate	Aumento della creatinina di grado 2 o 3	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando la creatinina torna al valore basale ed il trattamento con corticosteroidi è completato
	Aumento della creatinina di grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento

Reazione avversa immuno-correlata	Severità	Modifica del trattamento
Endocrinopatie immuno-correlate	Ipotiroidismo, ipertiroidismo, ipofisite sintomatici di grado 2 o 3 Insufficienza surrenalica di grado 2 Diabete di grado 3	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i sintomi non si risolvono ed il trattamento con corticosteroidi (se necessario per i sintomi da infiammazione acuta), è completato. Il trattamento deve essere continuato in presenza di terapia ormonale sostitutiva ^a fino a quando non sono più presenti i sintomi
	Ipotiroidismo di grado 4 Ipertiroidismo di grado 4 Ipofisite di grado 4 Insufficienza surrenalica di grado 3 o 4 Diabete di grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento
Reazioni avverse cutanee immuno-correlate	Eruzione cutanea di grado 3	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i sintomi non si risolvono ed il trattamento con corticosteroidi è completato
	Sospetta sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o necrolisi epidermica tossica (TEN)	Sospendere la dose (le dosi)
	Eruzione cutanea di grado 4 SJS/TEN confermata	Interrompere permanentemente il trattamento (vedere paragrafo 4.4)
Miocardite immuno-correlata	Miocardite di grado 2	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i sintomi non si risolvono e il trattamento con corticosteroidi è completato ^b
	Miocardite di grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento
Altre reazioni avverse immuno-correlate	Grado 3 (prima comparsa)	Sospendere la dose (le dosi)
	Grado 4 o grado 3 recidivante; grado 2 o 3 persistente nonostante la modifica del trattamento; impossibilità di ridurre la dose di corticosteroidi a 10 mg/die di prednisone o equivalente	Interrompere permanentemente il trattamento

Nota: i gradi di tossicità sono conformi ai Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi del National Cancer Institute, Versione 5.0 (NCI-CTCAE v5).

^a La raccomandazione per l'uso della terapia ormonale sostitutiva è fornita al paragrafo 4.4.

^b Non è nota la sicurezza della ripresa del trattamento con Opdualag in pazienti che hanno precedentemente presentato miocardite immuno-correlata.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Opdualag nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati su pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni in tale popolazione.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati sui pazienti con compromissione epatica severa sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni in tale popolazione.

Modo di somministrazione

Opdualag è solo per uso endovenoso. Deve essere somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti.

Opdualag non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo. Opdualag può essere utilizzato senza diluizione oppure può essere diluito con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%) (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sulla preparazione e manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Valutazione dello stato di PD-L1

Quando si valuta lo stato di PD-L1 del tumore è importante utilizzare una metodologia adeguatamente convalidata e affidabile.

Reazioni avverse immuno-correlate

Con nivolumab in associazione a relatlimab possono verificarsi reazioni avverse immuno-correlate che necessitano di misure appropriate, quali la somministrazione di corticosteroidi e le modifiche del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Possono verificarsi contemporaneamente reazioni avverse immuno-correlate che interessano più di un sistema corporeo.

I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio continuo (almeno fino a 5 mesi dopo l'ultima dose) poiché una reazione avversa con Opdualag può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia o dopo la sua interruzione.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, deve essere effettuata una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o per escludere altre cause. In base alla severità della reazione avversa, Opdualag deve essere sospeso e devono essere somministrati corticosteroidi. Se l'immunosoppressione con corticosteroidi è utilizzata per il trattamento di una reazione avversa, una sospensione graduale in un periodo di almeno 1 mese deve essere iniziata dopo il miglioramento. Una sospensione graduale rapida può portare ad un peggioramento o al ripresentarsi della reazione avversa. Una terapia immunosoppressiva non corticosteroidica deve essere aggiunta se, nonostante l'uso di corticosteroidi, vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento.

La somministrazione di Opdualag non deve essere ripresa mentre il paziente sta ricevendo dosi immunosoppressive di corticosteroidi o altra terapia immunosoppressiva. La profilassi antibiotica può essere utilizzata per prevenire le infezioni opportunistiche in pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva.

Opdualag deve essere interrotto permanentemente in caso di qualsiasi reazione avversa severa immuno-correlata ricorrente e in caso di qualsiasi reazione avversa immuno-correlata pericolosa per la vita.

Polmonite immuno-correlata

Polmonite o malattia polmonare interstiziale severa, compreso un caso con esito fatale, sono state osservate con nivolumab in associazione a relatlimab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di polmonite quali alterazioni radiografiche (ad es. opacità focali a vetro smerigliato, infiltrati a chiazze), dispnea e ipossia. Devono essere escluse eziologie infettive ed eziologie correlate alla patologia.

In caso di polmonite di grado 3 o 4, Opdualag deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati corticosteroidi ad una dose equivalente a 2-4 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di polmonite (sintomatica) di grado 2, Opdualag deve essere sospeso e devono essere iniziati corticosteroidi ad una dose equivalente a 1 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di Opdualag può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 2-4 mg/kg/die di metilprednisolone e Opdualag deve essere interrotto permanentemente.

Colite immuno-correlata

Diarrea o colite severe sono state osservate con nivolumab in associazione a relatlimab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per diarrea e sintomi addizionali di colite, quali dolore addominale e muco e/o sangue nelle feci. In pazienti con colite immuno-correlata refrattaria ai corticosteroidi è stata riportata infezione/riattivazione da citomegalovirus (CMV). Per la diarrea devono essere escluse eziologie infettive e di altra natura, pertanto devono essere eseguiti test di laboratorio appropriati ed ulteriori esami. Se la diagnosi di colite immuno-correlata refrattaria ai corticosteroidi è confermata, deve essere presa in considerazione l'aggiunta, alla terapia con corticosteroidi, di un agente immunosoppressivo alternativo o la sostituzione della terapia corticosteroidica.

In caso di colite o diarrea di grado 4, Opdualag deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati corticosteroidi ad una dose equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di colite o diarrea di grado 3, Opdualag deve essere sospeso e devono essere iniziati corticosteroidi ad una dose equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di Opdualag può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, Opdualag deve essere interrotto permanentemente.

In caso di colite o diarrea di grado 2, Opdualag deve essere sospeso. Diarrea e colite persistenti devono essere trattate con i corticosteroidi ad una dose equivalente a 0,5-1 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di Opdualag può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone e Opdualag deve essere interrotto permanentemente.

Epatite immuno-correlata

Epatite severa è stata osservata con nivolumab in associazione a relatlimab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di epatite quali aumento delle transaminasi e della bilirubina totale. Devono essere escluse eziologie infettive ed eziologie correlate alla patologia.

In caso di aumenti dell'AST o dell'ALT a oltre 5 volte l'ULN, indipendentemente dal basale, aumenti della bilirubina totale a oltre 3 volte l'ULN o aumenti concomitanti dell'AST o dell'ALT a oltre 3 volte l'ULN e aumenti della bilirubina totale a oltre 2 volte l'ULN, Opdualag deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati corticosteroidi ad una dose equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di aumenti dell'AST/ALT a oltre 3 e fino a 5 volte l'ULN o aumenti della bilirubina totale a oltre 1,5 e fino a 3 volte l'ULN, Opdualag deve essere sospeso. Aumenti persistenti in questi valori di laboratorio devono essere trattati con i corticosteroidi ad una dose equivalente a 0,5-1 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di Opdualag può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone e Opdualag deve essere interrotto permanentemente.

Nefrite e disfunzione renale immuno-correlate

Nefrite e disfunzione renale severe sono state osservate con nivolumab in associazione a relatlimab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di nefrite o disfunzione renale. Gran parte dei pazienti presenta aumenti asintomatici della creatinina sierica. Devono essere escluse eziologie correlate alla patologia.

In caso di aumento della creatinina sierica di grado 4, Opdualag deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati corticosteroidi ad una dose equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di aumento della creatinina sierica di grado 2 o 3, Opdualag deve essere sospeso e devono essere iniziati corticosteroidi ad una dose equivalente a di 0,5-1 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di Opdualag può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone e Opdualag deve essere interrotto permanentemente.

Endocrinopatie immuno-correlate

Endocrinopatie severe, quali ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica (inclusa insufficienza corticosurrenalica secondaria), ipofisite (incluso ipopituitarismo) e diabete mellito sono state osservate con nivolumab in associazione a relatlimab. Casi di chetoacidosi diabetica sono stati osservati con nivolumab in monoterapia e potrebbero potenzialmente verificarsi con nivolumab in associazione a relatlimab (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di endocrinopatie, iperglicemia e alterazioni della funzione tiroidea (all'inizio del trattamento, periodicamente durante il trattamento e quando indicato in base alla valutazione clinica). I pazienti possono presentarsi con stanchezza, cefalea, alterazioni dello stato mentale, dolore addominale, insolite abitudini intestinali e ipotensione o con sintomi aspecifici che possono simulare altre cause, come metastasi cerebrali o patologia sottostante. A meno che non sia stata identificata un'eziologia alternativa, segni o sintomi di endocrinopatie devono essere considerati immuno-correlati.

Disfunzione della tiroide

In caso di ipotiroidismo sintomatico, Opdualag deve essere sospeso e, ove necessario, deve essere iniziata una terapia sostitutiva con ormone tiroideo. In caso di ipertiroidismo sintomatico, Opdualag deve essere sospeso e, ove necessario, deve essere iniziato un trattamento antitiroideo. Se si sospetta un'inflammatione acuta della tiroide deve essere presa in considerazione la somministrazione di corticosteroidi ad una dose equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di Opdualag può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Il monitoraggio della funzione tiroidea deve essere continuato per assicurare che sia utilizzata un'appropriata terapia ormonale sostitutiva. Opdualag deve essere interrotto permanentemente in caso di ipertiroidismo o ipotiroidismo pericoloso per la vita (grado 4).

Insufficienza surrenalica

Opdualag deve essere interrotto permanentemente in caso di insufficienza surrenalica severa (grado 3) o pericolosa per la vita (grado 4). In caso di insufficienza surrenalica sintomatica di grado 2, Opdualag deve essere sospeso e, ove necessario, deve essere iniziata una terapia sostitutiva del corticosteroide

fisiologico. Il monitoraggio della funzione surrenalica e dei livelli ormonali deve essere continuato per essere sicuri che sia utilizzata un'appropriate terapia sostitutiva steroidea.

Ipofisite

Opdualag deve essere interrotto permanentemente in caso di ipofisite pericolosa per la vita (grado 4). In caso di ipofisite sintomatica di grado 2 o 3, Opdualag deve essere sospeso e, ove necessario, deve essere iniziata una terapia ormonale sostitutiva. Se si sospetta un'inflammatione acuta della ghiandola pituitaria deve essere presa in considerazione la somministrazione di corticosteroidi ad una dose equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di Opdualag può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Il monitoraggio della funzione pituitaria e dei livelli ormonali deve essere continuato per essere sicuri che sia utilizzata un'appropriate terapia ormonale sostitutiva.

Diabete mellito

In caso di diabete sintomatico, Opdualag deve essere sospeso e, ove necessario, deve essere iniziata una terapia insulinica sostitutiva. Il monitoraggio del glucosio ematico deve essere continuato per essere sicuri che sia utilizzata un'appropriate terapia insulinica sostitutiva. Opdualag deve essere interrotto permanentemente in caso di diabete pericoloso per la vita.

Reazioni avverse cutanee immuno-correlate

Eruzione cutanea severa è stata osservata con nivolumab in associazione a relatlimab (vedere paragrafo 4.8). Opdualag deve essere sospeso in caso di eruzione cutanea di grado 3 e interrotto in caso di eruzione cutanea di grado 4. L'eruzione cutanea severa deve essere trattata con corticosteroidi ad alte dosi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

Rari casi di SJS e TEN, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati osservati con nivolumab in monoterapia e potrebbero potenzialmente verificarsi con nivolumab in associazione a relatlimab. In caso si sospettino segni o sintomi di SJS o di TEN, Opdualag deve essere sospeso e il paziente deve essere inviato ad una unità specializzata per la valutazione ed il trattamento. Se il paziente presenta SJS o TEN confermata con l'uso di Opdualag, si raccomanda l'interruzione permanente del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Deve essere usata cautela nel prendere in considerazione l'utilizzo di Opdualag in un paziente che abbia in precedenza riportato una reazione avversa cutanea severa o pericolosa per la vita durante un precedente trattamento con altri agenti anti-tumorali immuno-stimolanti.

Miocardite immuno-correlata

Miocardite immuno-correlata severa è stata osservata con nivolumab in associazione a relatlimab. La diagnosi di miocardite richiede un alto indice di sospetto. I pazienti con sintomi cardiaci o cardiopolmonari devono essere valutati per una potenziale miocardite. Se si sospetta una miocardite, si deve procedere tempestivamente con una dose elevata di steroidi (prednisone da 1 a 2 mg/kg/die o metilprednisolone da 1 a 2 mg/kg/die) ed un consulto cardiologico con percorso diagnostico in accordo alle correnti linee guida cliniche. Una volta formulata una diagnosi di miocardite, Opdualag deve essere sospeso o interrotto permanentemente, come descritto di seguito.

In caso di miocardite di grado 3 o 4, Opdualag deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati corticosteroidi ad una dose equivalente a 2-4 mg/kg/die di metilprednisolone (vedere paragrafo 4.2).

In caso di miocardite di grado 2, Opdualag deve essere sospeso e devono essere iniziati corticosteroidi ad una dose equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, si può prendere in considerazione di riprendere Opdualag dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una dose equivalente a 2-4 mg/kg/die di metilprednisolone e Opdualag deve essere interrotto permanentemente (vedere paragrafo 4.2).

Altre reazioni avverse immuno-correlate

In pazienti trattati con nivolumab in associazione a relatlimab sono state riportate le seguenti reazioni avverse immuno-correlate clinicamente significative: uveite, pancreatite, sindrome di Guillain-Barré, miosite/rabdomiolisi, encefalite, anemia emolitica, sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

Con nivolumab in monoterapia o nivolumab in associazione ad altri agenti approvati, sono state inoltre riportate raramente le seguenti reazioni avverse immuno-correlate clinicamente significative: demielinizzazione, neuropatia autoimmune (inclusa paresi del nervo facciale e abducente), miastenia *gravis*, sindrome miastenica, meningite asettica, gastrite, sarcoidosi, duodenite, ipoparatiroidismo e cistite non infettiva.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, deve essere effettuata una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o per escludere altre cause. In base alla severità della reazione avversa, Opdualag deve essere sospeso e devono essere somministrati corticosteroidi. Al miglioramento, la somministrazione di Opdualag può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Opdualag deve essere interrotto permanentemente in caso di qualsiasi reazione avversa severa immuno-correlata ricorrente e in caso di qualsiasi reazione avversa immuno-correlata pericolosa per la vita.

Altre avvertenze e precauzioni importanti, inclusi effetti di classe

Nella fase successiva all'immissione in commercio è stato segnalato il rigetto del trapianto di organo solido nei pazienti trattati con inibitori PD-1. Il trattamento con nivolumab in associazione a relatlimab può aumentare il rischio di rigetto nei destinatari di trapianto di organo solido. In questi pazienti occorre considerare il beneficio del trattamento con nivolumab in associazione a relatlimab rispetto al rischio di un possibile rigetto dell'organo.

Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) è stata osservata con nivolumab in monoterapia, nivolumab in associazione a relatlimab e nivolumab in associazione ad altri agenti, incluso un caso con esito fatale riportato con nivolumab in associazione a relatlimab. Deve essere esercitata cautela quando si somministra nivolumab in associazione a relatlimab. In caso di conferma di HLH è necessario interrompere la somministrazione di nivolumab in associazione a relatlimab e iniziare il trattamento per la HLH.

In pazienti trattati con nivolumab prima o dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), è stata riportata la malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) a insorgenza rapida e severa, in alcuni casi con esito fatale. Il trattamento con nivolumab in associazione a relatlimab può aumentare il rischio di GVHD severa e di morte in pazienti che siano stati precedentemente sottoposti a HSCT allogenico, principalmente in quelli che abbiano avuto una precedente storia di GVHD. In questi pazienti occorre considerare il beneficio del trattamento con nivolumab in associazione a relatlimab rispetto al rischio possibile.

Reazioni all'infusione

Negli studi clinici condotti con nivolumab in associazione a relatlimab sono state riportate reazioni severe all'infusione (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazioni all'infusione severe o pericolose per la vita, l'infusione di Opdualag deve essere interrotta e deve essere somministrata un'appropriata terapia medica. I pazienti con reazione all'infusione lieve o moderata possono ricevere Opdualag sotto stretto monitoraggio e utilizzando il trattamento preventivo previsto in accordo alle linee guida locali per la profilassi delle reazioni all'infusione.

Pazienti esclusi dallo studio clinico registrativo sul melanoma avanzato

Sono stati esclusi dallo studio clinico registrativo su nivolumab in associazione a relatlimab i pazienti con malattia autoimmune attiva, condizioni mediche che richiedevano il trattamento sistemico con dosi moderate o elevate di corticosteroidi o medicinali immunosoppressivi, melanoma uveale, metastasi cerebrali o leptomeningee attive o non trattate, e quelli con una storia di miocardite, livelli elevati di troponina > 2 volte l'ULN oppure un punteggio del performance status secondo l'ECOG ≥ 2 . In assenza di dati, nivolumab in associazione a relatlimab deve essere usato con cautela in queste

popolazioni dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale rapporto beneficio/rischio.

Scheda per il paziente

Il prescrittore deve discutere con il paziente i rischi associati alla terapia con Opdualag. Verrà consegnata al paziente la scheda per il paziente e gli verrà chiesto di portarla sempre con sé.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nivolumab e relatlimab sono entrambi anticorpi monoclonali umani e, in quanto tali, non sono stati condotti studi di interazione. Poiché gli anticorpi monoclonali non sono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP) o da altri enzimi che metabolizzano i principi attivi, non si prevede che l'inibizione o l'induzione di questi enzimi da parte dei medicinali co-somministrati influisca sulla farmacocinetica di relatlimab o di nivolumab.

In considerazione dell'assenza di modulazione significativa delle citochine da parte di nivolumab e di relatlimab, e di conseguenza dell'assenza di effetti sull'espressione degli enzimi del citocromo P450, non si prevede che nivolumab e relatlimab influiscano sulla farmacocinetica di altri principi attivi metabolizzati dagli enzimi del CYP.

Immunosoppressione sistemica

L'utilizzo di corticosteroidi sistemici e di altri immunosoppressori al basale, prima di iniziare nivolumab in associazione a relatlimab, deve essere evitato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica. Tuttavia, corticosteroidi sistemici e altri immunosoppressori possono essere utilizzati dopo aver iniziato nivolumab in associazione a relatlimab per trattare le reazioni avverse immuno-correlate.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Opdualag non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, a meno che il beneficio clinico non sia superiore al potenziale rischio. Devono essere usate misure contraccettive efficaci per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose di Opdualag.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di nivolumab in associazione a relatlimab in donne in gravidanza sono in numero limitato. Sulla base del suo meccanismo d'azione e dei dati ottenuti con gli studi sugli animali, nivolumab in associazione a relatlimab può causare danno fetale quando somministrato a una donna in gravidanza. Gli studi sugli animali trattati con nivolumab hanno mostrato una tossicità embriofetale (vedere paragrafo 5.3). È noto che l'IgG4 umana attraversa la barriera placentale e nivolumab e relatlimab sono IgG4; pertanto, nivolumab e relatlimab possono potenzialmente essere trasmessi dalla madre al feto in via di sviluppo. Opdualag non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, a meno che il beneficio clinico non sia superiore al potenziale rischio.

Allattamento

Non è noto se nivolumab e/o relatlimab siano escreti nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primissimi giorni dopo il parto, in concentrazioni sempre minori subito dopo; di conseguenza, un rischio per il neonato allattato al seno non può essere escluso in questo breve periodo. Successivamente, Opdualag può essere usato durante l'allattamento al seno, se clinicamente necessario.

Fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto di nivolumab e/o relatlimab sulla fertilità. Pertanto, non è noto l'effetto di nivolumab e/o relatlimab sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Opdualag altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In considerazione delle potenziali reazioni avverse quali stanchezza e capogiro (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari finché non siano sicuri che Opdualag non interferisca sfavorevolmente su queste loro capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nivolumab in associazione a relatlimab è legato a reazioni avverse immuno-correlate (vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate" sotto). Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

Le reazioni avverse più comuni sono stanchezza (41%), dolore muscoloscheletrico (32%), eruzione cutanea (29%), artralgia (26%), diarrea (26%), prurito (26%), cefalea (20%), nausea (19%), tosse (16%), appetito ridotto (16%), ipotiroidismo (16%), dolore addominale (14%), vitiligine (13%), piressia (12%), stipsi (11%), infezione delle vie urinarie (11%), dispnea (10%) e vomito (10%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono insufficienza surrenalica (1,4%), anemia (1,4%), dolore dorsale (1,1%), colite (1,1%), diarrea (1,1%), miocardite (1,1%), infezione polmonare (1,1%) e infezione delle vie urinarie (1,1%). Le incidenze di reazioni avverse di grado 3-5 in pazienti con melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) sono state del 43% per i pazienti trattati con nivolumab in associazione a relatlimab e del 35% per quelli trattati con nivolumab.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La sicurezza di nivolumab in associazione a relatlimab è stata valutata in 355 pazienti con melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) (studio CA224047). Le reazioni avverse riportate nell'ambito del set di dati relativi ai pazienti trattati con nivolumab in associazione a relatlimab, con un follow-up mediano di 19,94 mesi, sono elencate nella Tabella 2. Le frequenze incluse sopra e nella Tabella 2 sono basate sulle frequenze di eventi avversi per tutte le cause. Queste reazioni sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2. Reazioni avverse negli studi clinici

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	infezione delle vie urinarie
Comune	infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune	follicolite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	anemia ^a , linfopenia ^a , neutropenia ^a , leucopenia ^a
Comune	trombocitopenia ^a , eosinofilia
Non comune	anemia emolitica
Patologie endocrine	
Molto comune	ipotiroidismo
Comune	insufficienza surrenalica, ipofisite, ipertiroidismo, tiroidite
Non comune	ipopituitarismo, ipogonadismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	appetito ridotto
Comune	diabete mellito, ipoglicemia ^a , peso diminuito, iperuricemia, ipoalbuminemia, disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	stato confusionale

Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	cefalea
Comune	neuropatia periferica, capogiro, disgeusia
Non comune	encefalite, sindrome di Guillain-Barré, neurite ottica
Patologie dell'occhio	
Comune	uveite, compromissione della visione, occhio secco, lacrimazione aumentata
Non comune	malattia di Vogt-Koyanagi-Harada, iperemia oculare
Patologie cardiache	
Comune	miocardite
Non comune	versamento pericardico
Patologie vascolari	
Comune	flebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	dispnea, tosse
Comune	polmonite ^b , congestione nasale
Non comune	asma
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, stipsi
Comune	colite, pancreatite, gastrite, disfagia, stomatite, bocca secca
Non comune	esofagite
Patologie epatobiliari	
Comune	epatite
Non comune	colangite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	eruzione cutanea, vitiligine, prurito
Comune	alopecia, cheratosi lichenoidi, reazione di fotosensibilità, cute secca
Non comune	pemfigoide, psoriasi, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	dolore muscoloscheletrico, artralgia
Comune	artrite, spasmi muscolari, debolezza muscolare
Non comune	miosite, sindrome di Sjogren, polimialgia reumatica, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico
Patologie renali e urinarie	
Comune	insufficienza renale, proteinuria
Non comune	nefrite
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	azoospermia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	stanchezza, piressia
Comune	edema, malattia simil-influenzale, brividi
Esami diagnostici	
Molto comune	AST aumentata ^a , ALT aumentata ^a , iponatremia ^a , creatinina aumentata ^a , fosfatasi alcalina aumentata ^a , iperkaliemia ^a , ipocalcemia ^a , ipomagnesiemia ^a , ipercalcemia ^a , ipokaliemia ^a
Comune	bilirubina aumentata ^a , ipernatremia ^a , ipermagnesiemia ^a , troponina aumentata, gamma-glutamil transferasi aumentata, lattato deidrogenasi ematica aumentata, lipasi aumentata, amilasi aumentata
Non comune	proteina C-reattiva aumentata, velocità di sedimentazione degli eritrociti aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune	reazione correlata a infusione

^a Le frequenze degli esami di laboratorio riflettono la proporzione di pazienti che hanno presentato un peggioramento dei parametri di laboratorio rispetto al basale.

^b Nello studio clinico è stato riportato un caso con esito letale.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Polmonite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a relatlimab, si è verificata polmonite, inclusa malattia polmonare interstiziale e infiltrazione polmonare, nel 5,1% dei pazienti. Le incidenze degli eventi di grado 3/4 sono state dello 0,8%. Si sono verificati eventi fatali nello 0,28% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 28 settimane (intervallo: 3,6-94,4). La risoluzione si è verificata nell'83,3% dei pazienti con un tempo mediano alla risoluzione di 12,0 settimane (intervallo: 2,1-29,7⁺). La polmonite immuno-correlata ha portato all'interruzione permanente di nivolumab in associazione a relatlimab nell'1,7% dei pazienti e ha richiesto corticosteroidi ad alte dosi (prednisone \geq 40 mg/die o equivalente) nel 55,6% dei pazienti con polmonite immuno-correlata.

Colite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a relatlimab, si sono verificate diarrea, colite o evacuazioni frequenti nel 15,8% dei pazienti. Le incidenze degli eventi di grado 3/4 sono state del 2,0%. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 14 settimane (intervallo: 0,1-95,6). La risoluzione si è verificata nel 92,7% dei pazienti con un tempo mediano alla risoluzione di 3,9 settimane (intervallo: 0,1-136,9⁺). La colite immuno-correlata ha portato all'interruzione permanente di nivolumab in associazione a relatlimab nel 2,0% dei pazienti e ha richiesto corticosteroidi ad alte dosi (prednisone \geq 40 mg/die o equivalente) nel 33,9% dei pazienti con colite immuno-correlata.

Epatite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a relatlimab, si sono riscontrate prove di funzionalità epatica anormali nel 13,2% dei pazienti. Le incidenze degli eventi di grado 3/4 sono state del 3,9%. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 11 settimane (intervallo: 2,0-144,9). La risoluzione si è verificata nel 78,7% dei pazienti con un tempo mediano alla risoluzione di 6,1 settimane (intervallo: 1,0-88,1⁺). L'epatite immuno-correlata ha portato all'interruzione permanente di nivolumab in associazione a relatlimab nel 2,0% dei pazienti e ha richiesto corticosteroidi ad alte dosi nel 38,3% dei pazienti con epatite immuno-correlata.

Nefrite e disfunzione renale immuno-correlate

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a relatlimab, si sono verificate nefrite o disfunzione renale nel 4,5% dei pazienti. Le incidenze degli eventi di grado 3/4 sono state dell'1,4%. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 21 settimane (intervallo: 1,9-127,9). La risoluzione si è verificata nell'81,3% dei pazienti con un tempo mediano alla risoluzione di 8,1 settimane (intervallo: 0,9-91,6⁺). La nefrite e la disfunzione renale immuno-correlate hanno portato all'interruzione permanente di nivolumab in associazione a relatlimab nell'1,1% dei pazienti e hanno richiesto corticosteroidi ad alte dosi (prednisone \geq 40 mg/die o equivalente) nel 25,0% dei pazienti con nefrite e disfunzione renale immuno-correlate.

Endocrinopatie immuno-correlate

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a relatlimab, si sono verificate endocrinopatie nel 26% dei pazienti.

I disturbi della tiroide, inclusi ipotiroidismo e ipertiroidismo, si sono verificati nel 20,8% dei pazienti. Non ci sono state incidenze di disturbi della tiroide di grado 3/4. Si è verificata insufficienza surrenalica (inclusa insufficienza corticosurrenalica acuta) nel 4,8% dei pazienti. Le incidenze di eventi di insufficienza surrenalica di grado 3/4 sono state dell'1,4%. Non ci sono state incidenze di ipopituitarismo di grado 3/4. Si è verificata ipofisite nell'1,1% dei pazienti. Le incidenze di ipofisite di grado 3/4 sono state dello 0,3%. Si è verificato diabete mellito (incluso diabete mellito di tipo 1) nello 0,3% dei pazienti. Le incidenze di diabete mellito di grado 3/4 sono state dello 0,3%.

Il tempo mediano all'insorgenza di queste endocrinopatie è stato di 13 settimane (intervallo: 1,0-73,0). La risoluzione si è verificata nel 27,7% dei pazienti. Il tempo alla risoluzione è variato da 0,4 a 176,0⁺ settimane. Le endocrinopatie immuno-correlate hanno portato all'interruzione permanente di nivolumab in associazione a relatlimab nell'1,1% dei pazienti e hanno richiesto corticosteroidi ad alte dosi (prednisone \geq 40 mg/die o equivalente) nel 7,4% dei pazienti con endocrinopatie immuno-correlate.

Reazioni avverse cutanee immuno-correlate

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a relatlimab, si è verificata eruzione cutanea, inclusi prurito e vitiligine, nel 45,1% dei pazienti. Le incidenze degli eventi di grado 3/4 sono state dell'1,4%. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 8 settimane (intervallo: 0,1-116,4). La risoluzione si è verificata nel 47,5% dei pazienti. Il tempo alla risoluzione è variato da 0,1 a 166,9⁺ settimane. Le reazioni avverse cutanee immuno-correlate hanno portato all'interruzione permanente di nivolumab in associazione a relatlimab nello 0,3% dei pazienti e hanno richiesto corticosteroidi ad alte dosi (prednisione \geq 40 mg/die o equivalente) nel 3,8% dei pazienti con reazioni avverse cutanee immuno-correlate.

Miocardite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a relatlimab, si è verificata miocardite nell'1,4% dei pazienti. Le incidenze degli eventi di grado 3/4 sono state dello 0,6%. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 4,14 settimane (intervallo: 2,1-6,3). La risoluzione si è verificata nel 100% dei pazienti con un tempo mediano alla risoluzione di 3 settimane (1,9-14,0). La miocardite ha portato all'interruzione permanente di nivolumab in associazione a relatlimab nell'1,4% dei pazienti e ha richiesto corticosteroidi ad alte dosi (prednisione \geq 40 mg/die o equivalente) nel 100% dei pazienti con miocardite immuno-correlata.

Reazioni correlate all'infusione

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a relatlimab, si sono verificate ipersensibilità/reazioni all'infusione nel 6,8% dei pazienti. Tutti gli eventi sono stati di grado 1/2.

Anomalie di laboratorio

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a relatlimab, la proporzione di pazienti che ha presentato un peggioramento dal valore basale ad un'anomalia di laboratorio di grado 3 o 4 è stata la seguente: 3,6% per l'anemia, 5,2% per la linfopenia, 0,3% per la neutropenia, 0,6% per la fosfatasi alcalina aumentata, 2,9% per l'AST aumentata, 3,5% per l'ALT aumentata, 0,3% per la bilirubina totale aumentata, 0,9% per la creatinina aumentata, 1,5% per l'iponatremia, 1,8% per l'iperkaliemia, 0,3% per l'ipokaliemia, 0,9% per l'ipercalcemia, 0,6% per l'ipocalcemia, 0,9% per l'ipermagnesiemia e 0,6% per l'ipomagnesiemia.

Immunogenicità

Nello studio CA224047, tra i pazienti valutabili per gli anticorpi anti-farmaco, l'incidenza di anticorpi anti-relatlimab emergenti dal trattamento e di anticorpi neutralizzanti anti-relatlimab nel gruppo Opdulag è stata rispettivamente del 5,6% (17/301) e dello 0,3% (1/301). L'incidenza di anticorpi anti-nivolumab emergenti dal trattamento e di anticorpi neutralizzanti anti-nivolumab nel gruppo Opdulag è stata rispettivamente del 4,0% (12/299) e dello 0,3% (1/299), ovvero tassi simili a quelli osservati rispettivamente nel gruppo nivolumab del 6,7% (19/283) e dello 0,4% (1/283). Non si è osservata evidenza di un profilo alterato di farmacocinetica, di efficacia o di sicurezza con lo sviluppo di anticorpi anti-nivolumab o anti-relatlimab.

Popolazioni speciali

Anziani

Complessivamente, non sono state riportate differenze in termini di sicurezza tra i pazienti anziani (\geq 65 anni) e i pazienti più giovani (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XY03.

Meccanismo d'azione

Opdualag è un'associazione a dose fissa (FDC) di nivolumab, un inibitore di morte programmata 1 (anti-PD-1) e relatlimab, un inibitore del gene 3 di attivazione dei linfociti (anti-LAG-3).

Il legame dei ligandi PD-1, PD-L1 e PD-L2, al recettore PD-1 presente sulle cellule T inibisce la proliferazione delle cellule T e la produzione di citochine. In alcuni tumori si verifica sovraregolazione dei ligandi PD-1 e la segnalazione attraverso questa via può contribuire all'inibizione dell'immunosorveglianza delle cellule T attive dei tumori. Nivolumab è un anticorpo monoclonale IgG4 umano che si lega al recettore PD-1, blocca l'interazione con i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2 e riduce l'inibizione mediata dalla via PD-1 della risposta immunitaria, inclusa la risposta immunitaria antitumorale. In modelli tumorali singenici murini, il blocco dell'attività del PD-1 ha portato a una diminuzione della crescita del tumore.

Relatlimab è un anticorpo monoclonale IgG4 umano che si lega al recettore LAG-3, ne blocca l'interazione con i ligandi, incluso MHC II, e riduce l'inibizione della risposta immunitaria mediata dalla via LAG-3. L'antagonismo di questa via promuove la proliferazione delle cellule T e la secrezione di citochine.

L'associazione di nivolumab (anti-PD-1) e relatlimab (anti-LAG-3) determina un aumento dell'attivazione delle cellule T rispetto all'attività di uno qualsiasi dei due componenti usato da solo. In modelli di tumori singenici murini, il blocco di LAG-3 intensifica l'attività anti-tumorale del blocco di PD-1, inibendo la crescita del tumore e facilitandone la regressione.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio randomizzato di fase 2/3 su nivolumab in associazione a relatlimab rispetto a nivolumab in pazienti con melanoma, metastatico o non resecabile, non trattato in precedenza (CA224047)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab in associazione a relatlimab per il trattamento di pazienti con melanoma, metastatico o non resecabile, non trattato in precedenza sono state valutate in uno studio di fase 2/3, randomizzato, in doppio cieco (CA224047). Nello studio sono stati inclusi pazienti con un punteggio del performance status secondo l'ECOG di 0 o 1 e melanoma istologicamente confermato di stadio III (non resecabile) o di stadio IV secondo la versione 8 dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Ai pazienti era consentito aver ricevuto una terapia adiuvante o neoadiuvante precedente per il melanoma (era consentita la terapia con anti-PD-1, anti-CTLA-4 o BRAF-MEK, purché fossero trascorsi almeno 6 mesi tra l'ultima dose della terapia e la data della ricomparsa; era consentita la terapia con interferone, purché l'ultima dose fosse stata somministrata almeno 6 settimane prima della randomizzazione). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con una malattia autoimmune attiva, una storia di miocardite, livelli elevati di troponina > 2 volte l'ULN oppure un punteggio del performance status secondo l'ECOG \geq 2, condizioni mediche che richiedevano il trattamento sistemico con dosi moderate o elevate di corticosteroidi o medicinali immunosoppressivi, melanoma uveale e metastasi cerebrali o leptomeningee attive o non trattate (vedere paragrafo 4.4).

Complessivamente 714 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab in associazione a relatlimab (n = 355) o nivolumab (n = 359). I pazienti nel braccio dell'associazione hanno ricevuto

480 mg di nivolumab/160 mg di relatlimab nell'arco di 60 minuti ogni 4 settimane. I pazienti nel braccio nivolumab in monoterapia hanno ricevuto 480 mg di nivolumab ogni 4 settimane. La randomizzazione è stata stratificata in base al PD-L1 tumorale ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), determinato utilizzando il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, all'espressione di LAG-3 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), determinata utilizzando un test IHC LAG-3 convalidato dal punto di vista analitico, allo stato della mutazione del BRAF V600 e allo stadio M secondo la versione 8 del sistema di stadiazione AJCC (M0/M1qualsiasi[0] vs M1qualsiasi[1]). I pazienti sono stati trattati fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Le valutazioni del tumore, in accordo ai Criteri di Valutazione della Risposta nei Tumori Solidi (RECIST), versione 1.1, sono state condotte 12 settimane dopo la randomizzazione, e continuate ogni 8 settimane fino a 52 settimane e successivamente ogni 12 settimane fino a progressione di malattia o interruzione del trattamento, a seconda di quale evento si fosse verificato per ultimo. L'outcome di efficacia primario era la sopravvivenza libera da progressione determinata mediante Blinded Independent Central Review (BICR). Gli outcome di efficacia secondari erano la sopravvivenza globale (OS) e il tasso complessivo di risposta (ORR) valutati mediante BICR. L'ordine gerarchico di valutazione statistica era PFS seguita da OS e quindi da ORR. Gli outcome primario e secondario sono stati valutati nella popolazione intention to treat (ITT). Non è stata condotta alcuna valutazione formale dell'ORR poiché il confronto formale dell'OS non era statisticamente significativo.

Le caratteristiche basali nella popolazione ITT erano bilanciate tra i due gruppi. L'età mediana era pari a 63 anni (intervallo: 20-94) con il 47% di pazienti di età ≥ 65 anni e il 19% di età ≥ 75 anni. La maggioranza dei pazienti era bianca (97%) e di sesso maschile (58%). Il performance status secondo l'ECOG al basale era pari a 0 (67%) o 1 (33%). La maggior parte dei pazienti presentava malattia in stadio AJCC IV (92%); il 38,9% aveva malattia M1c, il 2,4% malattia M1d, l'8,7% aveva ricevuto terapie sistemiche precedenti e il 36% aveva un livello basale di LDH superiore all'ULN al momento dell'ingresso nello studio. Il 39% dei pazienti aveva un melanoma con mutazione del BRAF positiva; il 75% dei pazienti presentava LAG-3 $\geq 1\%$ e il 41% dei pazienti aveva un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ sulla membrana cellulare delle cellule tumorali. Tra i pazienti con espressione tumorale del PD-L1 quantificabile, la distribuzione dei pazienti era bilanciata tra i due gruppi di trattamento. Le caratteristiche demografiche e della patologia al basale nei pazienti con espressione del PD-L1 $< 1\%$ erano in generale bilanciate tra i bracci di trattamento.

All'analisi primaria nella popolazione ITT, con un follow-up mediano di 13,21 mesi (intervallo: 0-33,1 mesi), è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della PFS con una PFS mediana di 10,12 mesi nel gruppo nivolumab in associazione a relatlimab rispetto a 4,63 mesi nel gruppo nivolumab (HR = 0,75, 95% CI: 0,62; 0,92; p = 0,0055). Al momento dell'analisi dell'OS finale pre-specificata nella popolazione ITT, con follow-up mediano di 19,3 mesi, l'OS non è risultata statisticamente significativa (HR = 0,80; 95% CI: 0,64; 1,01).

Analisi nei sottogruppi pre-specificati per espressione di PD-L1 $< 1\%$

I risultati di efficacia principali per il sottogruppo di pazienti con espressione tumorale del PD-L1 $< 1\%$ di un'analisi esplorativa con follow-up mediano di 17,78 mesi (intervallo: 0,26-40,64 mesi) sono riepilogati nella Tabella 3.

Tabella 3. Risultati di efficacia in pazienti con espressione tumorale del PD-L1 < 1% (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Sopravvivenza libera da progressione		
Hazard ratio (95% CI) ^a	0,68 (0,53; 0,86)	
Mediana in mesi (95% CI)	6,7 (4,7; 12,0)	3,0 (2,8; 4,5)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	42,3 (35,1; 49,4)	26,9 (20,9; 33,3)
Sopravvivenza globale^b		
Hazard ratio (95% CI) ^a	0,78 (0,59; 1,04)	
Mediana in mesi (95% CI)	NR (27,4; NR)	27,0 (17,1; NR)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	73,9 (67,4; 79,4)	67,4 (60,6; 73,3)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	59,6 (52,2; 66,2)	53,1 (45,8; 59,9)
Tasso complessivo di risposta (%)		
(95% CI)	36,4 (29,8; 43,3)	24,1 (18,5; 30,4)
Tasso di risposta completa (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Tasso di risposta parziale (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Tasso di malattia stabile (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Hazard ratio basato su un modello di Cox non stratificato a rischi proporzionali.

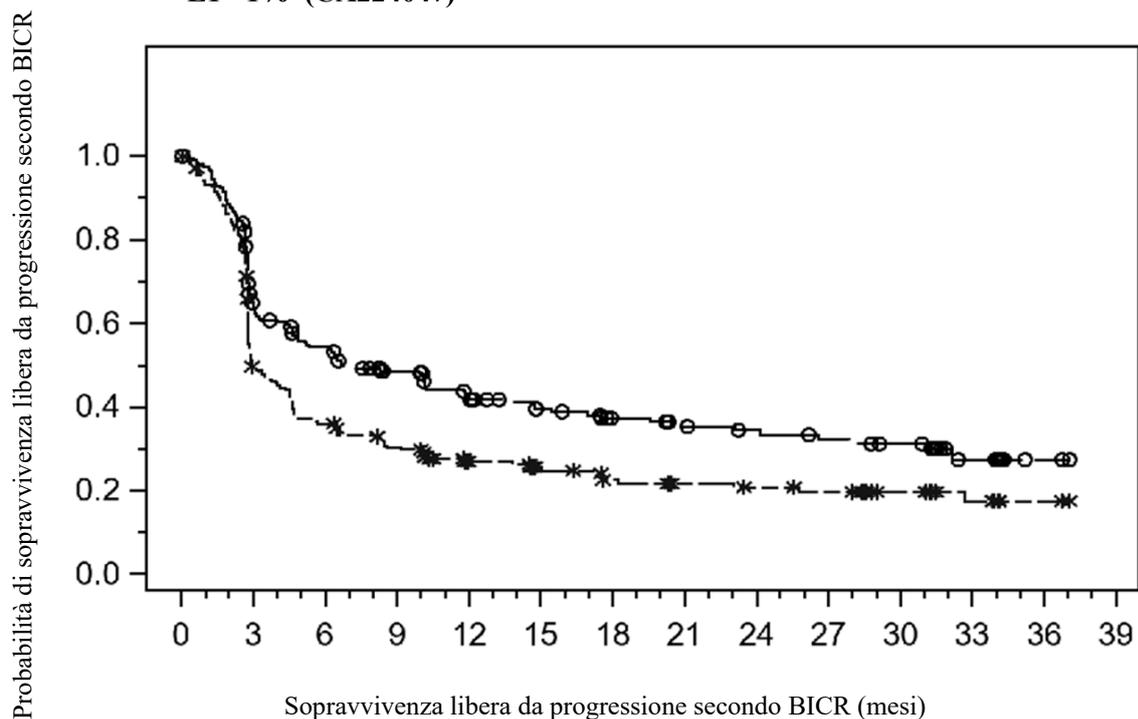
^b I risultati dell'OS non sono ancora valutabili.

Durata mediana di follow-up: 17,78 mesi.

NR = non raggiunto.

Le curve di Kaplan-Meier per PFS e OS in pazienti con espressione tumorale del PD-L1 < 1% sono presentate nelle Figure 1 e 2, rispettivamente.

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier della PFS in pazienti con espressione tumorale del PD-L1 < 1% (CA224047)

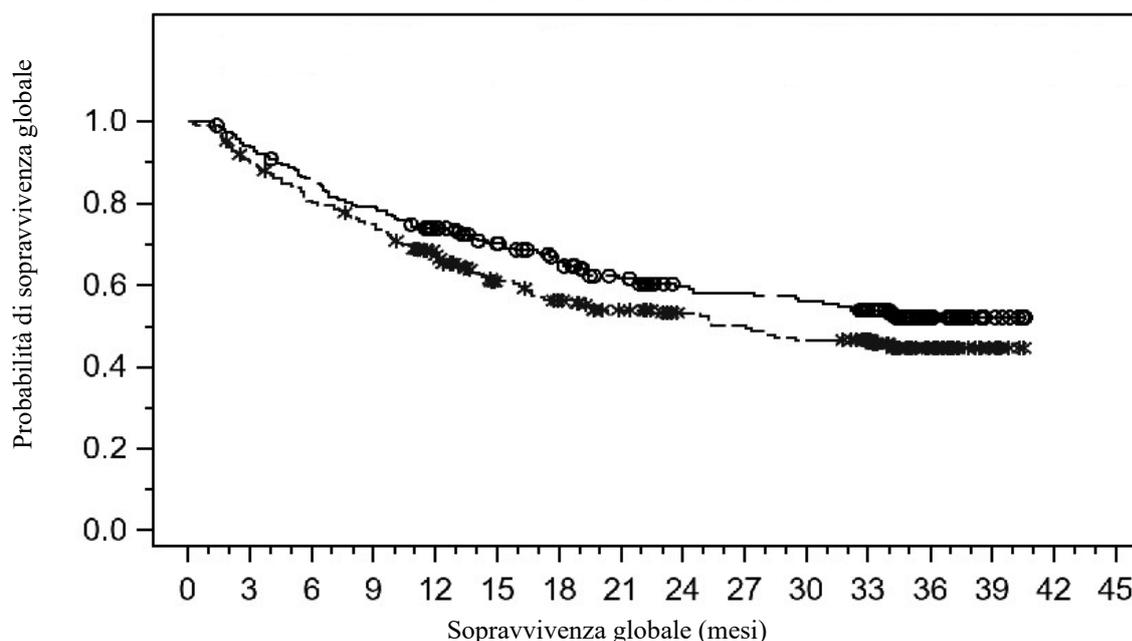


Numero di soggetti a rischio

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

- Nivolumab/relatlimab (eventi: 124/209), mediana (95% CI): 6,67 mesi (4,67; 11,99)
- *--- Nivolumab (eventi: 155/212), mediana (95% CI): 2,96 mesi (2,79; 4,50)

Figura 2: Curve di Kaplan-Meier dell'OS in pazienti con espressione tumorale del PD-L1 < 1% (CA224047)



Numero di soggetti a rischio

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

- Nivolumab/relatlimab (eventi: 89/209), mediana (95% CI): N.A. (27,43; N.A.)
- *--- Nivolumab (eventi: 104/212), mediana (95% CI): 27,04 mesi (17,12; N.A.)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di relatlimab dopo la somministrazione di nivolumab in associazione a relatlimab è stata caratterizzata in pazienti con varie forme di cancro, trattati con dosi di relatlimab da 20 a 800 mg ogni 2 settimane e da 160 a 1.440 mg ogni 4 settimane in monoterapia o in associazione a nivolumab a dosi di 80 o 240 mg ogni 2 settimane o di 480 mg ogni 4 settimane.

Le concentrazioni di relatlimab allo stato stazionario sono state raggiunte entro 16 settimane con un regime ogni 4 settimane e l'accumulo sistemico è stato di 1,9 volte. A dosi ≥ 160 mg ogni 4 settimane, la concentrazione media (C_{media}) di relatlimab dopo la prima dose è aumentata in modo proporzionale alla dose.

Tabella 4. Media geometrica (CV%) delle esposizioni a nivolumab e relatlimab allo stato stazionario dopo l'associazione a dose fissa di 480 mg di nivolumab e 160 mg di relatlimab ogni 4 settimane

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

Sulla base delle analisi di farmacocinetica di popolazione, è stato previsto che durate di infusione della FDC di nivolumab e relatlimab di 30 minuti e di 60 minuti producano esposizioni simili (< 1% di differenza) a nivolumab e relatlimab.

Nello studio CA224047, la media geometrica della C_{min} di nivolumab allo stato stazionario nel braccio nivolumab in associazione a relatlimab era simile a quella del braccio nivolumab con un rapporto della media geometrica di 0,931 (95% CI: 0,855; 1,013).

Distribuzione

Il valore della media geometrica (CV%) del volume di distribuzione di nivolumab allo stato stazionario è di 6,65 L (19,2%) e di relatlimab è di 6,65 L (19,8%).

Biotrasformazione

Nivolumab e relatlimab sono anticorpi monoclonali IgG4 terapeutici che ci si attende siano catabolizzati in piccoli peptidi, aminoacidi e piccoli carboidrati per azione dei lisosomi o mediante endocitosi mediata da recettori.

Eliminazione

La clearance di nivolumab allo stato stazionario è inferiore del 21,1% [media geometrica (CV%), 7,57 mL/h (40,1%)] rispetto a quella successiva alla prima dose [9,59 mL/h (40,3%)] e l'emivita terminale ($t_{1/2}$) è di 26,5 giorni (36,4%).

La clearance di relatlimab allo stato stazionario è inferiore del 9,7% [media geometrica (CV%), 5,48 mL/h (41,3%)] rispetto a quella successiva alla prima dose [6,06 mL/h (38,9%)]. Dopo la somministrazione di 160 mg di relatlimab e 480 mg di nivolumab ogni 4 settimane, la media geometrica (CV%) dell'emivita effettiva ($t_{1/2}$) di relatlimab è di 26,2 giorni (37%).

Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha suggerito che i seguenti fattori non hanno determinato un effetto clinicamente importante sulla clearance di nivolumab e relatlimab: età (intervallo: da 17 a 92 anni), sesso, [maschile (1.056) e femminile (657)] o etnia [caucasica (1.655), afro-americana (167) e asiatica (41)]. Il peso corporeo (intervallo: da 37 a 170 kg) era una covariata significativa per la farmacocinetica di nivolumab e relatlimab, tuttavia, non vi è un impatto clinicamente rilevante in base all'analisi di esposizione-risposta.

Popolazione pediatrica

Dati limitati suggeriscono che la clearance e il volume di distribuzione di nivolumab nei soggetti adolescenti con tumori solidi erano inferiori rispettivamente del 36% e del 16% in confronto a quelli nei pazienti adulti di riferimento. Non è noto se questo valga anche per i pazienti con melanoma e se anche la clearance e il volume di distribuzione di relatlimab siano inferiori negli adolescenti rispetto agli adulti. Tuttavia, in base alle simulazioni di farmacocinetica di popolazione, ci si attende che l'esposizione a nivolumab e relatlimab negli adolescenti di almeno 30 kg di peso determini un'efficacia e una sicurezza simili a quelle negli adulti dello stesso peso, alla stessa dose raccomandata.

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale sulla clearance di nivolumab e relatlimab è stato valutato con un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con compromissione renale lieve o moderata rispetto a pazienti con funzionalità renale normale. Non sono state riscontrate differenze clinicamente importanti nella clearance di nivolumab o relatlimab tra i pazienti con compromissione renale e i pazienti con funzionalità renale normale.

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla clearance di nivolumab e relatlimab è stato valutato con un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale [TB] inferiore o pari al limite superiore della norma [ULN] e AST maggiore dell'ULN o TB maggiore di 1-1,5 volte l'ULN e qualsiasi AST) o con compromissione epatica moderata (TB maggiore di 1,5-3 volte l'ULN e qualsiasi AST) rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale. Non sono state riscontrate differenze clinicamente importanti nella clearance di nivolumab o relatlimab tra i pazienti con compromissione epatica e i pazienti con funzionalità epatica normale.

Immunogenicità

Il basso tasso di incidenza osservato di anticorpi anti-nivolumab emergenti dal trattamento e di anticorpi anti-relatlimab emergenti dal trattamento non ha determinato alcun effetto sulla farmacocinetica di nivolumab e relatlimab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nivolumab in associazione a relatlimab

Non sono stati condotti studi sugli animali con nivolumab in associazione a relatlimab per valutare la potenziale carcinogenicità, genotossicità o tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

In uno studio di 1 mese in scimmie trattate con nivolumab e relatlimab, è stata osservata infiammazione a livello del sistema nervoso centrale (plesso corioideo, vasi, meningi, midollo spinale) e dell'apparato riproduttivo (epididimi, vescicole seminali e testicoli). Benché non siano stati determinati margini di sicurezza per questi effetti con l'associazione, essi si sono verificati a dosi che presuppongono livelli di esposizione significativamente superiori (13 volte per nivolumab e 97 volte per relatlimab) rispetto a quelli raggiunti nei pazienti.

Relatlimab

Non sono disponibili dati sugli animali relativamente all'effetto di relatlimab sulla gravidanza e sulla riproduzione. In uno studio di tossicità embrio-fetale nei topi, condotto utilizzando anticorpi anti-LAG3 murini, non sono stati osservati effetti sulla madre o sullo sviluppo. Gli effetti di relatlimab sullo sviluppo prenatale e postnatale non sono stati valutati; tuttavia, sulla base del meccanismo d'azione, il blocco di LAG-3 con relatlimab può determinare sulla gravidanza un effetto negativo simile a quello di nivolumab. Non sono stati condotti studi sulla fertilità con relatlimab.

Nivolumab

Il blocco della via PD-1/PD-L1 ha mostrato di compromettere la tolleranza al feto e di aumentare la perdita fetale nei modelli di gravidanza murini. Gli effetti di nivolumab sullo sviluppo prenatale e postnatale sono stati valutati nelle scimmie che avevano ricevuto nivolumab due volte la settimana dall'insorgenza dell'organogenesi nel primo trimestre fino al parto, a livelli di esposizione 8 o 35 volte superiori di quelli osservati alla dose clinica di 3 mg/kg di nivolumab (in base all'AUC). C'è stato un aumento dose-dipendente di perdite fetali ed un aumento della mortalità neonatale a partire dal terzo trimestre.

La restante prole delle femmine trattate con nivolumab è sopravvissuta alla conclusione programmata senza segni clinici correlati al trattamento, alterazioni del normale sviluppo, effetti sul peso degli organi o alterazioni patologiche macroscopiche e microscopiche. I risultati relativi agli indici di crescita ed ai parametri teratogeni, neurocomportamentali, immunologici e clinico-patologici in tutto il periodo postnatale di 6 mesi sono risultati paragonabili a quelli del gruppo di controllo. Tuttavia, sulla base del suo meccanismo d'azione, l'esposizione fetale a nivolumab e, analogamente, a relatlimab può aumentare il rischio di sviluppare disturbi immuno-correlati o di alterare la normale risposta immunitaria; disturbi immuno-correlati sono stati riportati in topi PD-1 e PD-1/LAG-3 knockout. Non sono stati condotti studi sulla fertilità con nivolumab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina

Istidina cloridrato monoidrato

Saccarosio

Acido pentetico (acido dietilentriamminopentacetico)

Polisorbato 80 (E433)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Opdualag non deve essere somministrato per infusione contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea endovenosa.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

3 anni

Dopo preparazione della soluzione per infusione

La stabilità chimica e fisica in uso dal momento della preparazione è stata dimostrata come segue (i tempi includono il periodo di somministrazione):

Preparazione della soluzione per infusione	Stabilità chimica e fisica in uso	
	Conservazione tra 2 °C e 8 °C al riparo dalla luce	Conservazione a temperatura ambiente (≤ 25 °C) e in normali condizioni di luce ambientale
Non diluita o diluita con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)	30 giorni	24 ore (dei 30 giorni totali di conservazione)
Diluita con una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%)	7 giorni	24 ore (dei 7 giorni totali di conservazione)

Dal punto di vista microbiologico la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente, a prescindere dal diluente adoperato. Se non è utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero di norma superare 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate (vedere paragrafo 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

I flaconcini chiusi possono essere conservati a temperatura ambiente controllata (fino a 25 °C) fino a 72 ore.

Per le condizioni di conservazione dopo la preparazione della soluzione per infusione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione di un flaconcino da 25 mL (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica rivestita) e ghiera a strappo gialla in alluminio. Ciascun flaconcino è riempito con 21,3 mL di soluzione, che include un sovrariempimento di 1,3 mL.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Opdualag è fornito in un flaconcino monodose e non contiene conservanti. La preparazione deve essere effettuata da personale addestrato, secondo le regole di buona pratica, in particolar modo relativamente all'asepsi.

Opdualag può essere utilizzato per somministrazione endovenosa:

- senza diluizione, dopo il trasferimento in un contenitore per infusione endovenosa utilizzando un'apposita siringa sterile; oppure
- dopo diluizione in accordo alle seguenti istruzioni:
 - la concentrazione dell'infusione finale deve essere compresa tra 3 mg/mL di nivolumab e 1 mg/mL di relatlimab e 12 mg/mL di nivolumab e 4 mg/mL di relatlimab
 - il volume totale di infusione non deve superare 160 mL. Per i pazienti di peso inferiore a 40 kg, il volume totale di infusione non deve superare 4 mL per chilogrammo di peso del paziente.

Per diluire il concentrato di Opdualag è possibile utilizzare:

- una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) oppure
- una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

Preparazione della soluzione per infusione

- Ispezionare Opdualag concentrato per rilevare l'eventuale cambiamento di colore o presenza di particelle. Non agitare il flaconcino. Opdualag è una soluzione di aspetto da limpido ad opalescente, da incolore a leggermente giallo. Gettare il flaconcino se la soluzione è torbida, ha cambiato colore o contiene particelle estranee.
- Prelevare il volume richiesto di Opdualag concentrato utilizzando un'apposita siringa sterile e trasferire il concentrato in un contenitore sterile per infusione endovenosa (in etilvinil acetato [EVA], polivinilcloruro [PVC] o poliolefina).
- Se necessario, diluire la soluzione di Opdualag con il volume richiesto di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Per facilità di preparazione, il concentrato può anche essere trasferito direttamente in una sacca pre-riempita contenente il volume appropriato di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).
- Mescolare delicatamente la soluzione per infusione mediante rotazione manuale. Non agitare.

Somministrazione

L'infusione di Opdualag non deve essere somministrata per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

Somministrare l'infusione di Opdualag per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti.

Si raccomanda di utilizzare un set per infusione e un filtro in linea o aggiuntivo, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm).

L'infusione di Opdualag è compatibile con contenitori in EVA, PVC e poliolefina, set per infusione in PVC e filtri in linea con membrane in polietersulfone (PES), nylon e polivinilidenefluoruro (PVDF) con dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm.

Non co-somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.

Dopo la somministrazione della dose di Opdualag, lavare la linea con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o con una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

Smaltimento

Non conservare alcuna parte inutilizzata della soluzione per infusione per un successivo riutilizzo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1679/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in tutti gli Stati Membri dove Opdualag è commercializzato, tutti gli operatori sanitari, i pazienti/caregiver che si prevede possano prescrivere e usare Opdualag abbiano accesso alla scheda per il paziente o ne siano in possesso.

La scheda per il paziente dovrà contenere i seguenti elementi chiave:

- Che il trattamento con Opdualag può aumentare il rischio di:
 - Polmonite immuno-correlata
 - Colite immuno-correlata
 - Epatite immuno-correlata
 - Endocrinopatie immuno-correlate
 - Nefrite e disfunzione renale immuno-correlate
 - Reazioni avverse cutanee immuno-correlate
 - Miocardite immuno-correlata
 - Altre reazioni avverse immuno-correlate
- Segni o sintomi delle problematiche di sicurezza e quando richiedere l'intervento di un medico
- Riferimenti per contattare il prescrittore di Opdualag

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il formato e il contenuto del materiale informativo sopra indicato con l'Autorità competente nazionale prima dell'immissione in commercio di Opdualag in ogni Stato Membro.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Opdualag 240 mg/80 mg concentrato per soluzione per infusione
nivolumab/relatlimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni mL di concentrato contiene 12 mg di nivolumab e 4 mg di relatlimab.
Un flaconcino da 20 mL contiene 240 mg di nivolumab e 80 mg di relatlimab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, acido pentetico, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò endovenoso.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1679/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Opdualag 240 mg/80 mg concentrato sterile
nivolumab/relatlimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni mL di concentrato contiene 12 mg di nivolumab e 4 mg di relatlimab.
Un flaconcino da 20 mL contiene 240 mg di nivolumab e 80 mg di relatlimab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, acido pentetico, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato sterile
20 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso e.v.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1679/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Opdualag 240 mg/80 mg concentrato per soluzione per infusione nivolumab/relatlimab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che porti sempre con sé la scheda per il paziente.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Opdualag e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Opdualag
3. Come usare Opdualag
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Opdualag
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Opdualag e a cosa serve

Opdualag è un medicinale per il trattamento del cancro, usato per trattare il melanoma avanzato (un tipo di tumore della pelle che può diffondersi ad altre parti del corpo). Può essere utilizzato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Opdualag contiene due principi attivi: nivolumab e relatlimab. Entrambi i principi attivi sono anticorpi monoclonali, proteine in grado di riconoscere e legarsi a una sostanza bersaglio specifica nell'organismo. Nivolumab si lega a una proteina bersaglio chiamata PD-1. Relatlimab si lega a una proteina bersaglio chiamata LAG-3.

PD-1 e LAG-3 possono inibire l'attività delle cellule T (un tipo di globuli bianchi che fa parte del sistema immunitario, il sistema di difesa naturale dell'organismo). Legandosi alle due proteine, nivolumab e relatlimab bloccano le loro azioni e impediscono che inibiscano le cellule T. Questo contribuisce ad aumentare l'attività delle cellule T contro le cellule tumorali del melanoma.

2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Opdualag

Non deve esserle somministrato Opdualag

- se è allergico a nivolumab, relatlimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi, consulti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Opdualag poiché può causare:

- Problemi ai polmoni quali difficoltà di respirazione o tosse. Questi possono essere segni di infiammazione dei polmoni (polmonite o malattia polmonare interstiziale).

- Diarrea (feci acquose, liquide o molli) o infiammazione dell'intestino (colite) con sintomi quali dolore di stomaco e presenza di muco o sangue nelle feci.
- Infiammazione del fegato (epatite). Segni e sintomi di epatite possono includere alterazioni delle prove di funzionalità epatica, colorazione gialla degli occhi o della pelle (ittero), dolore nella parte destra dell'addome o stanchezza.
- Infiammazione o problemi ai reni. Segni e sintomi possono includere alterazione delle prove di funzionalità renale o ridotta quantità di urine.
- Problemi delle ghiandole che producono ormoni (comprese l'ipofisi, la tiroide e le ghiandole surrenali) che possono influenzare il funzionamento di queste ghiandole. I segni e i sintomi che indicano il non corretto funzionamento di queste ghiandole possono includere affaticamento (estrema stanchezza), cambiamento di peso o mal di testa e disturbi visivi.
- Diabete, incluso un problema grave, talvolta pericoloso per la vita, dovuto all'acido nel sangue prodotto dal diabete (chetoacidosi diabetica). I sintomi possono includere sensazione di fame o sete più del solito, necessità di urinare più spesso, perdita di peso, sensazione di stanchezza o difficoltà a pensare chiaramente, alito che ha un odore dolce o fruttato, sapore dolce o metallico in bocca o un odore dell'urina o del sudore diverso dal solito, sensazione di malessere o malessere effettivo, dolore allo stomaco e respiro profondo o veloce.
- Infiammazione della pelle che può portare ad una reazione della pelle grave (nota come necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson). Segni e sintomi di una reazione della pelle grave possono includere arrossamento, prurito e desquamazione della pelle (che può essere fatale).
- Infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite). Segni e sintomi possono includere dolore toracico, battito cardiaco rapido e/o irregolare, stanchezza, gonfiore delle caviglie o respiro corto.
- Linfoistocitosi emofagocitica. Una malattia rara in cui il sistema immunitario produce una quantità eccessiva, rispetto al normale, di cellule che combattono le infezioni, chiamate istiociti e linfociti. I sintomi possono includere: ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, facilità di comparsa dei lividi, anomalie renali e problemi cardiaci.
- Rigetto del trapianto di organo solido.
- Malattia del trapianto contro l'ospite dopo il trapianto di cellule staminali (le cellule trapiantate di un donatore attaccano le cellule del soggetto trapiantato). Se è stato sottoposto a uno di questi trapianti, il medico deciderà se lei deve ricevere il trattamento con Opdualag. La malattia del trapianto contro l'ospite può essere grave e portare alla morte.
- Reazioni all'infusione, che possono includere respiro corto, prurito o eruzione cutanea, capogiro o febbre.

Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi di questi segni o sintomi o se essi peggiorano. Non cerchi di trattare da solo questi sintomi con altri medicinali. Il medico può

- prescrivere altri medicinali per prevenire le complicazioni e ridurre i sintomi,
- farle saltare la dose successiva di Opdualag,
- o interrompere del tutto il trattamento con Opdualag.

Tenga presente che questi segni e sintomi sono a volte ritardati e possono svilupparsi settimane o mesi dopo l'ultima somministrazione. Prima del trattamento, il medico controllerà il suo stato di salute generale. Nel corso del trattamento sarà sottoposto anche ad analisi del sangue.

Prima che le sia somministrato Opdualag, verifichi con il medico o l'infermiere se:

- ha una malattia autoimmune attiva (una condizione in cui l'organismo attacca le proprie cellule);
- ha un melanoma dell'occhio;
- le è stato detto che il cancro si è diffuso nel cervello;
- ha assunto un medicinale per sopprimere il sistema immunitario.

Bambini e adolescenti

Opdualag non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore ai 12 anni.

Altri medicinali e Opdualag

Prima che le venga somministrato Opdualag, informi il medico se sta assumendo qualsiasi altro medicinale che sopprime il sistema immunitario, come i corticosteroidi, poiché questi medicinali possono interferire con l'effetto di Opdualag. Tuttavia, una volta che è stato trattato con Opdualag, il medico può darle dei corticosteroidi per ridurre ogni possibile effetto indesiderato che può avere durante il trattamento.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o prevede di assumere qualsiasi altro medicinale. Non prenda altri medicinali durante il trattamento senza aver parlato prima con il medico.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non utilizzi Opdualag se è in corso una gravidanza a meno che il medico le dica di farlo. Gli effetti di Opdualag nelle donne in gravidanza non sono noti, ma è possibile che i principi attivi nivolumab e relatlimab provochino danni al nascituro.

- Se è una donna in età fertile che può iniziare una gravidanza, deve usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Opdualag e per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose di Opdualag.
- Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Opdualag, informi il medico.

Non è noto se Opdualag possa passare nel latte materno e causare effetti su un neonato che viene allattato con latte materno. Si rivolga al medico per conoscere i benefici e i rischi prima di allattare al seno durante o dopo il trattamento con Opdualag.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Opdualag può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari; tuttavia, usi cautela quando svolge queste attività finché non è sicuro che Opdualag non abbia su di lei effetti negativi.

Scheda per il paziente

Troverà messaggi chiave tratti da questo foglio illustrativo anche nella scheda per il paziente che le è stata consegnata dal medico. È importante che lei porti sempre con sé questa scheda per il paziente e che la mostri al suo partner o a chi si prende cura di lei.

3. Come usare Opdualag

Quanto Opdualag viene somministrato

La dose raccomandata somministrata mediante infusione per gli adulti e gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni è di 480 mg di nivolumab e 160 mg di relatlimab ogni 4 settimane. Questa dose è stabilita per pazienti adolescenti di almeno 30 kg di peso.

A seconda della dose, la quantità appropriata di Opdualag sarà diluita, prima dell'uso, con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Opdualag può anche essere utilizzato non diluito.

Come viene somministrato Opdualag

Opdualag le sarà somministrato in ospedale o in clinica, sotto il controllo di un medico esperto.

Opdualag sarà somministrato per infusione (iniezione goccia a goccia) in vena, ogni 4 settimane. La somministrazione di ogni infusione richiede circa 30 minuti.

Il medico continuerà a trattarla con Opdualag finché lei ne trarrà beneficio o fino a quando gli effetti indesiderati diventeranno troppo gravi.

Se salta una somministrazione di Opdualag

È molto importante che rispetti tutti gli appuntamenti stabiliti per la somministrazione di Opdualag. Se salta un appuntamento, chiedi al medico quando programmare la somministrazione successiva.

Se interrompe il trattamento con Opdualag

L'interruzione del trattamento può interrompere l'effetto del medicinale. Non interrompa il trattamento con Opdualag prima di averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico discuterà con lei questi effetti e le spiegherà i rischi ed i benefici del trattamento.

Tenga presenti gli importanti sintomi di infiammazione (descritti in "Avvertenze e precauzioni" nel paragrafo 2). Opdualag agisce sul sistema immunitario e può causare infiammazione in alcune parti dell'organismo. L'infiammazione può causare gravi danni all'organismo e alcune condizioni infiammatorie possono essere pericolose per la vita e richiedere un trattamento o l'interruzione di Opdualag.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con Opdualag:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- infezione delle vie urinarie (le parti del corpo che raccolgono ed eliminano l'urina)
- diminuzione del numero dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno) e dei globuli bianchi (linfociti, neutrofili e leucociti, che sono importanti per combattere le infezioni)
- ridotto funzionamento della ghiandola tiroide (che può causare stanchezza o aumento di peso)
- appetito ridotto
- mal di testa
- difficoltà di respirazione, tosse
- diarrea (feci acquose, liquide o molli), vomito, nausea, dolore di stomaco, stipsi
- eruzione cutanea (qualche volta con vesciche), alterazione del colore della pelle (vitiligine), prurito
- dolore ai muscoli, alle ossa e alle articolazioni
- sensazione di stanchezza o di debolezza, febbre

Le alterazioni dei risultati degli esami eseguiti dal medico possono mostrare:

- anomalie della funzionalità del fegato (aumento degli enzimi epatici fosfatasi alcalina, aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi nel sangue)
- anomalie della funzionalità dei reni (aumento della creatinina nel sangue)
- diminuzione del sodio e del magnesio e diminuzione o aumento del calcio e del potassio.

Comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- infezioni delle vie respiratorie superiori (naso e tratto respiratorio superiore)
- diminuzione del numero di piastrine (cellule che aiutano il sangue a coagulare), aumento di alcuni tipi di globuli bianchi
- diminuzione della secrezione degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali (ghiandole situate sopra i reni), infiammazione della ghiandola pituitaria situata alla base del cervello, ghiandola tiroide iperattiva, infiammazione della ghiandola tiroide,
- diabete, bassi livelli di zucchero nel sangue, perdita di peso, alti livelli del prodotto di scarto acido urico nel sangue, diminuzione dei livelli della proteina albumina nel sangue, disidratazione
- stato di confusione
- infiammazione dei nervi (che causa intorpidimento, debolezza, sensazione di formicolio o dolore bruciante alle braccia e alle gambe), capogiro, cambiamento del senso del gusto

- infiammazione dell'occhio (che causa dolore e rossore, problemi della vista o visione offuscata), problemi della vista, occhi secchi, produzione di lacrime eccessiva
- infiammazione del muscolo cardiaco
- infiammazione di una vena, che può causare rossore, dolorabilità e gonfiore
- infiammazione dei polmoni (polmonite), caratterizzata da attacchi di tosse e difficoltà di respirazione, congestione nasale (naso chiuso)
- infiammazione dell'intestino (colite), infiammazione del pancreas, infiammazione dello stomaco (gastrite), difficoltà a deglutire, ulcere della bocca e vescicole labiali, bocca secca
- infiammazione del fegato (epatite)
- perdita o assottigliamento insoliti dei capelli (alopecia), area isolata di crescita della pelle che si arrossa e diventa pruriginosa (cheratosi lichenoidale), sensibilità alla luce, pelle secca
- dolore alle articolazioni (artrite), spasmi muscolari, debolezza muscolare
- insufficienza renale (cambiamento della quantità o del colore dell'urina, sangue nell'urina, caviglie gonfie, perdita dell'appetito), livelli elevati di proteine nelle urine
- edema (gonfiore), sintomi simil-influenzali, brividi
- reazioni correlate alla somministrazione del medicinale.

Le alterazioni dei risultati degli esami eseguiti dal medico possono mostrare:

- anomalie della funzionalità del fegato (livelli più elevati del prodotto di scarto bilirubina nel sangue, livelli più elevati dell'enzima del fegato gamma-glutamyl transferasi)
- aumento di sodio e magnesio
- livelli aumentati di troponina (una proteina rilasciata nel sangue in presenza di danno al cuore)
- livelli aumentati dell'enzima che decompone il glucosio (zucchero) (lattato deidrogenasi), dell'enzima che decompone i grassi (lipasi), dell'enzima che decompone l'amido (amilasi)

Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- infiammazione e infezione nei follicoli piliferi
- disturbo in cui i globuli rossi vengono distrutti più rapidamente di quanto non vengano creati (anemia emolitica)
- ridotto funzionamento della ghiandola pituitaria situata alla base del cervello, ridotto funzionamento delle ghiandole che producono gli ormoni sessuali
- infiammazione del cervello che può includere confusione, febbre, problemi di memoria o crisi convulsive (encefalite), infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi degli arti (sindrome di Guillain-Barré), infiammazione del nervo ottico che può causare una perdita completa o parziale della vista
- disordine infiammatorio che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, del cervello e del midollo spinale (malattia di Vogt-Koyanagi-Harada), occhi arrossati
- liquido intorno al cuore
- asma
- infiammazione dell'esofago (passaggio tra la gola e lo stomaco)
- infiammazione del dotto biliare
- eruzioni cutanee e formazione di vesciche sulle gambe, sulle braccia e sull'addome (pemfigoide), malattia della pelle con chiazze ispessite di pelle arrossata, spesso con scaglie argentee (psoriasi), orticaria (eruzione cutanea pruriginosa, in rilievo)
- infiammazione dei muscoli che causa debolezza, gonfiore e dolore, malattia nella quale il sistema immunitario attacca le ghiandole che producono i liquidi per l'organismo, come le lacrime e la saliva (sindrome di Sjogren), infiammazione dei muscoli che causa dolore o rigidità, infiammazione delle articolazioni (malattia dolorosa delle articolazioni), malattia nella quale il sistema immunitario attacca i propri tessuti causando infiammazione diffusa e danno del tessuto degli organi colpiti, come articolazioni, pelle, cervello, polmoni, reni e vasi sanguigni (lupus eritematoso sistemico)
- infiammazione del rene
- assenza di sperma nel liquido seminale.

Le alterazioni dei risultati degli esami eseguiti dal medico possono mostrare:

- aumento del livello di proteina C-reattiva
- velocità di sedimentazione degli eritrociti aumentata.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Opdualag

Opdualag le sarà somministrato in ospedale o in clinica e gli operatori sanitari saranno responsabili della sua conservazione.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente controllata (fino a 25 °C) fino a 72 ore.

Non conservare alcuna parte della soluzione per infusione inutilizzata per un successivo riutilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Opdualag

- I principi attivi sono nivolumab e relatlimab.
Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 12 mg di nivolumab e 4 mg di relatlimab.
Un flaconcino da 20 mL di concentrato contiene 240 mg di nivolumab e 80 mg di relatlimab.
- Gli altri componenti sono istidina, istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, acido pentetico, polisorbato 80 (E433) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Opdualag e contenuto della confezione

Opdualag concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) è un liquido di aspetto da limpido ad opalescente, da incolore a leggermente giallo, essenzialmente privo di particelle.

È disponibile in scatole contenenti un flaconcino in vetro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Opdualag è fornito in un flaconcino monodose e non contiene conservanti. La preparazione deve essere effettuata da personale addestrato, secondo le regole di buona pratica, in particolar modo relativamente all'asepsi.

Opdualag può essere utilizzato per somministrazione endovenosa:

- senza diluizione, dopo il trasferimento in un contenitore per infusione endovenosa utilizzando un'apposita siringa sterile; oppure
- dopo diluizione in accordo alle seguenti istruzioni:
 - la concentrazione dell'infusione finale deve essere compresa tra 3 mg/mL di nivolumab e 1 mg/mL di relatlimab e 12 mg/mL di nivolumab e 4 mg/mL di relatlimab.
 - il volume totale di infusione non deve superare 160 mL. Per i pazienti di peso inferiore a 40 kg, il volume totale di infusione non deve superare 4 mL per chilogrammo di peso del paziente.

Per diluire il concentrato di Opdualag è possibile utilizzare:

- una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) oppure
- una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

Preparazione della soluzione per infusione

- Ispezionare Opdualag concentrato per rilevare l'eventuale cambiamento di colore o presenza di particelle. Non agitare il flaconcino. Opdualag è una soluzione di aspetto da limpido ad opalescente, da incolore a leggermente giallo. Gettare il flaconcino se la soluzione è torbida, ha cambiato colore o contiene particelle estranee.
- Prelevare il volume richiesto di Opdualag concentrato utilizzando un'apposita siringa sterile e trasferire il concentrato in un contenitore sterile per infusione endovenosa (in etilvinil acetato [EVA], polivinilcloruro [PVC] o poliolefina). Ciascun flaconcino è riempito con 21,3 mL di soluzione, che include un sovrariempimento di 1,3 mL.
- Se necessario, diluire la soluzione di Opdualag con il volume richiesto di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Per facilità di preparazione, il concentrato può anche essere trasferito direttamente in una sacca pre-riempita contenente il volume appropriato di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).
- Mescolare delicatamente la soluzione per infusione mediante rotazione manuale. Non agitare.

Somministrazione

L'infusione di Opdualag non deve essere somministrata per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

Somministrare l'infusione di Opdualag per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti.

Si raccomanda di utilizzare un set per infusione e un filtro in linea o aggiuntivo, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm).

L'infusione di Opdualag è compatibile con contenitori in EVA, PVC e poliolefina, set per infusione in PVC e filtri in linea con membrane in polietersulfone (PES), nylon e polivinilidenefluoruro (PVDF) con dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm.

Non co-somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.

Dopo la somministrazione della dose di Opdualag, lavare la linea con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o con una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

Condizioni di conservazione e periodo di validità

Flaconcino chiuso

Opdualag deve essere **conservato in frigorifero** (2 °C - 8 °C). I flaconcini devono essere conservati nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Opdualag non deve essere congelato.

Il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente controllata (fino a 25 °C) fino a 72 ore.

Non utilizzare Opdualag dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Dopo la preparazione della soluzione per infusione

La stabilità chimica e fisica in uso dal momento della preparazione è stata dimostrata come segue (i tempi includono il periodo di somministrazione):

Preparazione della soluzione per infusione	Stabilità chimica e fisica in uso	
	Conservazione tra 2 °C e 8 °C al riparo dalla luce	Conservazione a temperatura ambiente (≤ 25 °C) e in normali condizioni di luce ambientale
Non diluita o diluita con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)	30 giorni	24 ore (dei 30 giorni totali di conservazione)
Diluita con una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%)	7 giorni	24 ore (dei 7 giorni totali di conservazione)

Dal punto di vista microbiologico la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente, a prescindere dal diluente adoperato. Se non è utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero di norma superare 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

Smaltimento

Non conservare alcuna parte della soluzione per infusione inutilizzata per un successivo riutilizzo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.