

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opdualag 240 mg/80 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 12 mg de nivolumab y 4 mg de relatlimab.

Un vial de 20 ml contiene 240 mg de nivolumab y 80 mg de relatlimab.

Nivolumab y relatlimab son anticuerpos monoclonales humanos de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) producidos en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Líquido, de incoloro a ligeramente amarillo, de transparente a opalescente que está esencialmente libre de partículas.

La solución tiene un pH de aproximadamente 5,8 y una osmolalidad de aproximadamente 310 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Opdualag está indicado para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con expresión de PD-L1 < 1% en las células tumorales.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Los pacientes en tratamiento con Opdualag deben recibir la tarjeta de información para el paciente y deben ser informados sobre los riesgos de Opdualag (ver también el prospecto de este medicamento).

Prueba de PD-L1

Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento con Opdualag en función de la expresión de PD-L1 en el tumor confirmada mediante un test validado (ver secciones 4.4 y 5.1).

Posología

La dosis recomendada para adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad es de 480 mg de nivolumab y de 160 mg de relatlimab cada 4 semanas administrados como una perfusión intravenosa durante 30 minutos. Se ha establecido esta dosis para pacientes adolescentes que pesen al menos 30 kg (ver sección 5.2).

El tratamiento con Opdualag se debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente no tolere el tratamiento. No se recomienda el aumento ni la reducción de la dosis. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Las directrices para la suspensión permanente o temporal de alguna dosis se describen en la Tabla 1. Las directrices detalladas para el manejo de las reacciones adversas inmuno-relacionadas se describen en la sección 4.4.

Tabla 1: Modificaciones del tratamiento recomendadas para Opdualag

Reacción adversa inmuno-relacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmuno-relacionada	Neumonitis de Grado 2	Suspender temporalmente la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan, mejoren las anomalías radiográficas y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Neumonitis de Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Colitis inmuno-relacionada	Diarrea o colitis de Grado 2 o 3	Suspender temporalmente la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Diarrea o colitis de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Hepatitis inmuno-relacionada	Aumentos de la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) a más de 3 y hasta 5 veces el límite superior de normalidad (LSN) o Aumentos de la bilirrubina total a más de 1,5 y hasta 3 veces el LSN	Suspender temporalmente la(s) dosis hasta que los valores de laboratorio disminuyan hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Aumentos de AST o ALT a más de 5 veces el LSN independientemente del valor basal o Aumentos de la bilirrubina total a más de 3 veces el LSN o Aumento simultáneo de AST o ALT a más de 3 veces el LSN y de bilirrubina total a más de 2 veces el LSN	Suspender de forma permanente el tratamiento
Nefritis inmuno-relacionada e insuficiencia renal	Elevación de creatinina de Grado 2 o 3	Suspender temporalmente la(s) dosis hasta que el valor de creatinina disminuya hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Elevación de creatinina de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento

Reacción adversa inmuno-relacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Endocrinopatías inmuno-relacionadas	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis sintomáticos de Grado 2 o 3 Insuficiencia suprarrenal de Grado 2 Diabetes de Grado 3	Suspender temporalmente la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides (si fuese necesario para los síntomas de inflamación aguda) haya finalizado. Se debe continuar el tratamiento en presencia de tratamiento hormonal de sustitución ^a hasta que los síntomas desaparezcan
	Hipotiroidismo de Grado 4 Hipertiroidismo de Grado 4 Hipofisitis de Grado 4 Insuficiencia suprarrenal de Grado 3 o 4 Diabetes de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas	Erupción de Grado 3	Suspender temporalmente la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Sospecha de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender temporalmente la(s) dosis
	Erupción de Grado 4 SSJ/NET confirmado	Suspender de forma permanente el tratamiento (ver sección 4.4)
Miocarditis inmuno-relacionada	Miocarditis de Grado 2	Suspender temporalmente la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado ^b
	Miocarditis de Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Otras reacciones adversas inmuno-relacionadas	Grado 3 (la primera vez que ocurre)	Suspender temporalmente la(s) dosis
	Grado 4 o Grado 3 recurrente; Grado 2 o 3 persistente a pesar de la modificación del tratamiento; imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides hasta 10 mg de prednisona o equivalente por día	Suspender de forma permanente el tratamiento

Nota: Los grados de toxicidad se determinan de acuerdo con los criterios de terminología común para acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 5.0 (NCI-CTCAE v5).

^a La recomendación para el uso de tratamiento hormonal de sustitución se incluye en la sección 4.4.

^b No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Opdualag en pacientes que hayan experimentado previamente miocarditis inmuno-relacionada.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Opdualag en niños menores de 12 años de edad. No se dispone de datos (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). Los datos de pacientes con insuficiencia hepática grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Forma de administración

Opdualag se utiliza solo por vía intravenosa. Se debe administrar como una perfusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos.

Opdualag no se debe administrar en forma de inyección en bolo intravenoso.

Opdualag se puede utilizar sin diluir o se puede diluir con una solución inyectable de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución inyectable de glucosa a una concentración de 50 mg/ml (5%) (ver sección 6.6).

Para consultar las instrucciones de preparación y manejo del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Evaluación del estado de PD-L1

Cuando se evalúe el estado de PD-L1 en el tumor, es importante que se utilice una metodología correctamente validada y robusta.

Reacciones adversas inmuno-relacionadas

Con la administración de nivolumab en combinación con relatlimab, se pueden producir reacciones adversas inmuno-relacionadas que requieren un manejo adecuado, incluido el inicio de la administración de corticosteroides y modificaciones del tratamiento (ver sección 4.2).

Se pueden producir reacciones adversas inmuno-relacionadas que afectan a más de un sistema del organismo simultáneamente.

Se debe monitorizar a los pacientes de forma continuada (como mínimo hasta 5 meses después de la última dosis), ya que se puede producir una reacción adversa con Opdualag en cualquier momento durante o después de la suspensión del tratamiento.

En el caso de sospechas de reacciones adversas inmuno-relacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar su etiología o excluir otras causas. En función de la gravedad de la reacción adversa, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag y administrar corticosteroides. Si se emplea inmunosupresión con corticosteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una reducción progresiva de la dosis de al menos 1 mes de duración tras la mejoría. Una disminución rápida de la dosis puede provocar empeoramiento o recurrencia de la reacción adversa. Se debe añadir tratamiento inmunosupresor no corticosteroideo si se observa empeoramiento o no se produce mejoría a pesar del uso de corticosteroides.

No se debe reanudar el tratamiento con Opdualag mientras el paciente esté recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides u otro tratamiento inmunosupresor. Se pueden utilizar antibióticos profilácticos para prevenir la aparición de infecciones oportunistas en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag si se produce cualquier reacción adversa inmuno-relacionada grave recurrente y ante cualquier reacción adversa inmuno-relacionada que pueda ser potencialmente mortal.

Neumonitis inmuno-relacionada

Se ha observado neumonitis grave o enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo un caso mortal, con nivolumab en combinación con relatlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis, tales como cambios radiográficos (p. ej., opacidades focales en vidrio esmerilado, infiltrados en parches), disnea e hipoxia. Se deben descartar etiologías infecciosas y relacionadas con la enfermedad.

En el caso de neumonitis de Grado 3 o 4, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag y se debe iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona.

En el caso de neumonitis de Grado 2 (sintomática), se debe suspender temporalmente la administración de Opdualag e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se observe mejoría, se puede reiniciar el tratamiento con Opdualag tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produce empeoramiento o no se observa mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, la dosis de corticosteroides se debe aumentar hasta una dosis equivalente de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag.

Colitis inmuno-relacionada

Se ha observado diarrea o colitis grave con nivolumab en combinación con relatlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar diarrea y síntomas adicionales de colitis, como dolor abdominal y presencia de moco y/o sangre en las heces. Se ha notificado infección/reactivación de la infección por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmuno-relacionada refractaria a corticosteroides. Se deben descartar etiologías infecciosas y otras relacionadas con la diarrea, por lo tanto, se deben realizar pruebas de laboratorio adecuadas y otros exámenes adicionales. Si se confirma el diagnóstico de colitis inmuno-relacionada refractaria a corticosteroides, se debe considerar la adición de un agente inmunosupresor alternativo al tratamiento con corticosteroides, o la sustitución del tratamiento con corticosteroides.

Para diarrea o colitis de Grado 4, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Opdualag e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

Se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag en casos de diarrea o colitis de Grado 3 e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se observe mejoría, se puede reiniciar el tratamiento con Opdualag tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produce empeoramiento o no se observa mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag.

En el caso de diarrea o colitis de Grado 2, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag. Si persiste la diarrea o la colitis, se debe manejar con corticosteroides a una dosis equivalente de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se observe mejoría, se puede reiniciar el tratamiento con Opdualag tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si es necesario. Si se produce empeoramiento o no se observa mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, se debe aumentar la dosis de corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag.

Hepatitis inmuno-relacionada

Se ha observado hepatitis grave con nivolumab en combinación con relatlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis, tales como elevaciones de transaminasas y bilirrubina total. Se deben descartar etiologías infecciosas y relacionadas con la enfermedad.

En el caso de aumentos de AST o ALT a más de 5 veces el LSN, independientemente del valor basal, aumentos de bilirrubina total a más de 3 veces el LSN, o aumento simultáneo de AST o ALT a más de 3 veces el LSN y de bilirrubina total a más de 2 veces el LSN, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag y se debe iniciar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

En el caso de aumentos de AST/ALT a más de 3 y hasta 5 veces el LSN, o aumentos de la bilirrubina total a más de 1,5 y hasta 3 veces el LSN, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag. Si las elevaciones en estos parámetros de laboratorio persisten, se deben manejar con corticosteroides a una dosis equivalente de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se observe mejoría, se puede reiniciar el tratamiento con Opdualag tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si es necesario. Si se produce empeoramiento o no se observa mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, se debe aumentar la dosis de corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag.

Nefritis e insuficiencia renal inmuno-relacionadas

Se han observado nefritis e insuficiencia renal grave con nivolumab en combinación con relatlimab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de nefritis o insuficiencia renal. La mayoría de los pacientes presentan un aumento asintomático de la creatinina sérica. Se deben descartar etiologías relacionadas con la enfermedad.

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 4, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag e iniciar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 2 o 3, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se observe mejoría, se puede reiniciar el tratamiento con Opdualag tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produce empeoramiento o no se observa mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, se debe aumentar la dosis de corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag.

Endocrinopatías inmuno-relacionadas

Se han observado endocrinopatías graves, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal (incluyendo insuficiencia corticosuprarrenal secundaria), hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y diabetes mellitus con nivolumab en combinación con relatlimab. Se han observado casos de cetoacidosis diabética con nivolumab en monoterapia y se podrían producir potencialmente con nivolumab en combinación con relatlimab (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de endocrinopatías y para detectar hiperglucemias y cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica). Los pacientes pueden presentar fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión o síntomas no específicos que pueden parecerse a otras causas como metástasis cerebrales u otra enfermedad subyacente. A menos que se haya identificado otra etiología alternativa, los signos y síntomas de endocrinopatías se deben considerar inmuno-relacionados.

Disfunción tiroidea

En el caso de hipotiroidismo sintomático, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag e iniciar tratamiento de sustitución con hormona tiroidea si fuese necesario. En el caso de hipertiroidismo sintomático, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag e iniciar tratamiento antitiroideo si fuese necesario. Si se sospecha de inflamación aguda del tiroides, también se debe considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se observe mejoría, se puede reiniciar el tratamiento con Opdualag tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si es necesario. La monitorización de la función tiroidea se debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag por hipertiroidismo o hipotiroidismo que puedan resultar potencialmente mortales (Grado 4).

Insuficiencia suprarrenal

Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag por insuficiencia suprarrenal grave (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). En el caso de insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado 2, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag e iniciar tratamiento fisiológico de sustitución con corticosteroides si fuese necesario. La monitorización de la función suprarrenal y de los niveles hormonales se debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución con corticosteroides adecuado.

Hipofisitis

Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag en caso de hipofisitis que pueda resultar potencialmente mortal (Grado 4). En el caso de hipofisitis sintomática de Grado 2 o 3, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag e iniciar tratamiento de sustitución hormonal si fuese necesario. Si se sospecha inflamación aguda de la glándula pituitaria, también se debe considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se observe mejoría, se puede reiniciar el tratamiento con Opdualag tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si es necesario. La monitorización de la función de la hipófisis y de los niveles hormonales se debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado.

Diabetes mellitus

En el caso de diabetes sintomática, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag e iniciar tratamiento de sustitución con insulina si fuese necesario. La monitorización de la glucosa en sangre se debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución de insulina adecuado. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag en caso de diabetes que pueda resultar potencialmente mortal.

Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas

Se ha observado erupción grave con nivolumab en combinación con relatlimab (ver sección 4.8). Se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag si se produce erupción de Grado 3 y suspender de forma permanente en caso de erupciones de Grado 4. Las erupciones graves se deben manejar con dosis altas de corticosteroides equivalentes a dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

Se han observado casos raros de SSJ y NET, algunos de ellos con desenlace mortal, con nivolumab en monoterapia y se podrían producir potencialmente con nivolumab en combinación con relatlimab. Si existe sospecha de síntomas o signos de SSJ o NET, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag y se debe derivar al paciente a una unidad especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SSJ o NET con el uso de Opdualag, se recomienda la suspensión permanente del tratamiento (ver sección 4.2).

Se debe actuar con precaución cuando se considere el uso de Opdualag en un paciente que haya experimentado previamente reacciones adversas cutáneas graves o potencialmente mortales tras un tratamiento previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunoestimuladores.

Miocarditis inmuno-relacionada

Se ha observado miocarditis inmuno-relacionada grave con nivolumab en combinación con relatlimab. El diagnóstico de miocarditis requiere un alto índice de sospecha. Se debe evaluar a los pacientes con síntomas cardíacos o cardio-pulmonares para detectar una posible miocarditis. Si se sospecha de miocarditis, se debe iniciar precozmente tratamiento con dosis altas de corticosteroides (prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o metilprednisolona de 1 a 2 mg/kg/día) y solicitar lo antes posible una consulta con cardiología para realizar las pruebas diagnósticas de acuerdo a las guías clínicas vigentes. Una vez establecido el diagnóstico de miocarditis, se debe suspender temporal o permanentemente el tratamiento con Opdualag como se describe a continuación.

En el caso de miocarditis de Grado 3 o 4, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag y se debe iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona (ver sección 4.2).

Para miocarditis de Grado 2, se debe suspender temporalmente la administración de Opdualag e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se produzca mejoría, se puede considerar reiniciar el tratamiento con Opdualag tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produce empeoramiento o no se observa mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, se debe aumentar la dosis de corticosteroides a una dosis equivalente de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag (ver sección 4.2).

Otras reacciones adversas inmuno-relacionadas

Las siguientes reacciones adversas inmuno-relacionadas clínicamente significativas se han notificado en raras ocasiones en pacientes tratados con nivolumab en combinación con relatlimab: uveítis, pancreatitis, síndrome de Guillain-Barré, miositis/rabdomiólisis, encefalitis, anemia hemolítica y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

Las siguientes reacciones adversas inmuno-relacionadas adicionales clínicamente significativas se han notificado en raras ocasiones con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con otros agentes aprobados: desmielinización, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis del nervio facial y del nervio abducente), miastenia gravis, síndrome miasténico, meningitis aséptica, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, hipoparatiroidismo y cistitis no infecciosa.

En el caso de sospechas de reacciones adversas inmuno-relacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar su etiología o excluir otras causas. En función de la gravedad de la reacción adversa, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Opdualag y administrar corticosteroides. Una vez que se observe mejoría, se puede reiniciar el tratamiento con Opdualag tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag si se produce cualquier reacción adversa inmuno-relacionada grave recurrente y ante cualquier reacción adversa inmuno-relacionada que pueda ser potencialmente mortal.

Otras advertencias y precauciones importantes, incluidos efectos de clase

Tras la comercialización se ha notificado el rechazo de trasplantes de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. El tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estos pacientes se debe tener en cuenta el beneficio del tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab frente al riesgo de un posible rechazo del órgano.

Se ha observado linfocitosis hemofagocítica (LHH) con nivolumab en monoterapia, nivolumab en combinación con relatlimab y nivolumab en combinación con otros agentes, con la notificación de un acontecimiento mortal con nivolumab en combinación con relatlimab. Se debe tener precaución al administrar nivolumab en combinación con relatlimab. Si se confirma LHH, se debe suspender la administración de nivolumab en combinación con relatlimab y se debe iniciar el tratamiento para la LHH.

Se han notificado casos de inicio rápido y graves de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en pacientes tratados con nivolumab antes o después de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), algunos de ellos con resultado mortal. El tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab puede aumentar el riesgo de EICH grave y de muerte en pacientes que tuvieron un TPH alogénico previo, principalmente en aquellos con antecedentes previos de EICH. En estos pacientes se debe valorar el beneficio del tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab frente al posible riesgo.

Reacciones a la perfusión

Se han notificado reacciones graves a la perfusión en los ensayos clínicos de nivolumab en combinación con relatlimab (ver sección 4.8). En caso de una reacción a la perfusión grave o que pueda resultar potencialmente mortal, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Opdualag y administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden recibir Opdualag con una estrecha monitorización y tratamiento preventivo de acuerdo a las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión.

Pacientes excluidos del ensayo clínico pivotal de melanoma avanzado

Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requieran tratamiento sistémico con medicamentos inmunosupresores o corticosteroides a dosis moderadas o altas, melanoma uveal, metástasis leptomeníngicas o cerebrales activas o sin tratar y pacientes con antecedentes de miocarditis, niveles elevados de troponina >2 veces el LSN o una puntuación del estado funcional ECOG ≥ 2 , fueron excluidos del ensayo clínico pivotal de nivolumab en combinación con relatlimab. En ausencia de datos, nivolumab en combinación con relatlimab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo para cada paciente individual.

Tarjeta de información para el paciente

El prescriptor debe discutir con el paciente los riesgos del tratamiento con Opdualag. Se le proporcionará al paciente la tarjeta de información para el paciente y se le indicará que la lleve consigo en todo momento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nivolumab y relatlimab son anticuerpos monoclonales humanos y, por tanto, no se han realizado estudios de interacciones. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de principios activos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de relatlimab o nivolumab.

No se espera que nivolumab y relatlimab afecten a la farmacocinética de otros principios activos que son metabolizados por las enzimas del CYP, dada la falta de modulación significativa de citoquinas por nivolumab y relatlimab y, por tanto, la falta de efecto sobre la expresión de la enzima del citocromo P450.

Inmunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab, debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

No se recomienda el uso de Opdualag en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio clínico supere el posible riesgo. Se deben utilizar

métodos anticonceptivos efectivos al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de Opdualag.

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de nivolumab en combinación con relatlimab en mujeres embarazadas. En base a su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, nivolumab en combinación con relatlimab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los estudios en animales a los que se administró nivolumab han mostrado toxicidad embriofetal (ver sección 5.3). Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria y nivolumab y relatlimab son IgG4; por tanto, nivolumab y relatlimab tienen el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda el uso de Opdualag durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio clínico supere el posible riesgo.

Lactancia

Se desconoce si nivolumab y/o relatlimab se excretan en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento y que disminuyen a concentraciones bajas poco después; en consecuencia, no se puede excluir el riesgo para los lactantes durante este breve periodo. Después de este periodo, Opdualag se podría usar durante la lactancia si es clínicamente necesario.

Fertilidad

No se han realizado estudios que evalúen el efecto de nivolumab y/o relatlimab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de nivolumab y/o relatlimab sobre la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Opdualag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Debido a las posibles reacciones adversas como fatiga y mareo (ver sección 4.8), se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas hasta que estén seguros de que Opdualag no les afecta de forma negativa.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Nivolumab en combinación con relatlimab se asocia con reacciones adversas inmuno-relacionadas (ver más adelante “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”). Las directrices de manejo para estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

Las reacciones adversas más frecuentes son fatiga (41%), dolor musculoesquelético (32%), erupción (29%), artralgia (26%), diarrea (26%), prurito (26%), cefalea (20%), náuseas (19%), tos (16%), disminución del apetito (16%), hipotiroidismo (16%), dolor abdominal (14%), vitíligo (13%), pirexia (12%), estreñimiento (11%), infección del tracto urinario (11%), disnea (10%) y vómitos (10%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes son insuficiencia suprarrenal (1,4%), anemia (1,4%), dolor de espalda (1,1%), colitis (1,1%), diarrea (1,1%), miocarditis (1,1%), neumonía (1,1%) e infección del tracto urinario (1,1%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 en pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) fue del 43% para pacientes tratados con nivolumab en combinación con relatlimab y del 35% para pacientes tratados con nivolumab.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de nivolumab en combinación con relatlimab se ha evaluado en 355 pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) (ensayo CA224047). Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos de pacientes tratados con nivolumab en combinación con relatlimab, con una mediana de seguimiento de 19,94 meses, se presentan en la Tabla 2. Las frecuencias indicadas anteriormente y en la Tabla 2 se basan en las frecuencias de acontecimientos adversos por todas las causas. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y

sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas en ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección del tracto urinario
Frecuentes	infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes	foliculitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	anemia ^a , linfopenia ^a , neutropenia ^a , leucopenia ^a
Frecuentes	trombocitopenia ^a , eosinofilia
Poco frecuentes	anemia hemolítica
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, hipertiroidismo, tiroiditis
Poco frecuentes	hipopituitarismo, hipogonadismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito
Frecuentes	diabetes mellitus, hipoglucemia ^a , disminución de peso, hiperuricemia, hipoalbuminemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	estado confusional
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica, mareo, disgeusia
Poco frecuentes	encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica
Trastornos oculares	
Frecuentes	uveítis, alteración visual, ojo seco, aumento del lagrimeo
Poco frecuentes	enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, hiperemia ocular
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	miocarditis
Poco frecuentes	derrame pericárdico
Trastornos vasculares	
Frecuentes	flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	disnea, tos
Frecuentes	neumonitis ^b , congestión nasal
Poco frecuentes	asma, derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento
Frecuentes	colitis, pancreatitis, gastritis, disfagia, estomatitis, boca seca
Poco frecuentes	esofagitis
Raros	insuficiencia pancreática exocrina
Frecuencia no conocida	enfermedad celíaca
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	hepatitis
Poco frecuentes	colangitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción, vitíligo, prurito
Frecuentes	alopecia, queratosis liquenoide, reacción de fotosensibilidad, piel seca
Poco frecuentes	penfigoide, psoriasis, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético, artralgia
Frecuentes	artritis, espasmos musculares, debilidad muscular
Poco frecuentes	miositis, síndrome de Sjögren, polimialgia reumática, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	fallo renal, proteinuria
Poco frecuentes	nefritis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	azoospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, pirexia
Frecuentes	edema, síndrome pseudogripal, escalofríos
Raras	serositis
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	aumento de la AST ^a , aumento de la ALT ^a , hiponatremia ^a , aumento de la creatinina ^a , aumento de la fosfatasa alcalina ^a , hiperpotasemia ^a , hipocalcemia ^a , hipomagnesemia ^a , hipercalcemia ^a , hipopotasemia ^a
Frecuentes	aumento de la bilirrubina ^a , hipernatremia ^a , hipermagnesemia ^a , aumento de la troponina, aumento de la gamma-glutamil transferasa, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la lipasa, aumento de la amilasa
Poco frecuentes	aumento de la proteína C reactiva, aumento de la velocidad de sedimentación de glóbulos rojos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión

^a Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron empeoramiento de los valores basales de laboratorio.

^b Se ha notificado un caso mortal en el ensayo clínico.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neumonitis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con relatlimab, se produjo neumonitis, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial e infiltración pulmonar en el 5,1% de los pacientes. La incidencia de acontecimientos de Grado 3/4 fue del 0,8%. Se produjeron acontecimientos mortales en el 0,28% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 28 semanas (rango: 3,6-94,4). La resolución se produjo en el 83,3% de los pacientes, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,0 semanas (rango: 2,1-29,7⁺). La neumonitis inmuno-relacionada motivó la suspensión permanente del tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab en el 1,7% de los pacientes y requirió la administración de corticosteroides a dosis altas (≥ 40 mg de prednisona al día o equivalente) en el 55,6% de los pacientes con neumonitis inmuno-relacionada.

Colitis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con relatlimab, se produjo diarrea, colitis o defecación frecuente en el 15,8% de los pacientes. La incidencia de acontecimientos de Grado 3/4 fue del 2,0%. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 14 semanas (rango: 0,1-95,6). La resolución se produjo en el 92,7% de los pacientes, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 3,9 semanas (rango: 0,1-136,9⁺). La colitis inmuno-relacionada motivó la suspensión permanente del tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab en el 2,0% de los pacientes y requirió la administración de corticosteroides a dosis altas (≥ 40 mg de prednisona al día o equivalente) en el 33,9% de los pacientes con colitis inmuno-relacionada.

Hepatitis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con relatlimab, se produjeron anomalías en las pruebas de función hepática en el 13,2% de los pacientes. La incidencia de acontecimientos de Grado 3/4 fue del 3,9%. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 11 semanas (rango: 2,0-144,9). La resolución se produjo en el 78,7% de los pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,1 semanas (rango: 1,0-88,1⁺). La hepatitis inmuno-relacionada motivó la suspensión permanente del tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab en el 2,0% de los pacientes y requirió la administración de corticosteroides a dosis altas en el 38,3% de los pacientes con hepatitis inmuno-relacionada.

Nefritis e insuficiencia renal inmuno-relacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con relatlimab, se produjo nefritis o insuficiencia renal en el 4,5% de los pacientes. La incidencia de acontecimientos de Grado 3/4 fue del 1,4%. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 21 semanas (rango: 1,9-127,9). La resolución se produjo en el 81,3% de los pacientes con una mediana de tiempo hasta la resolución de 8,1 semanas (rango: 0,9-91,6⁺). La nefritis y la insuficiencia renal inmuno-relacionada motivaron la suspensión permanente del tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab en el 1,1% de los pacientes y requirió la administración de corticosteroides a dosis altas (≥ 40 mg de prednisona al día o equivalente) en el 25,0% de los pacientes con nefritis e insuficiencia renal inmuno-relacionadas.

Endocrinopatías inmuno-relacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con relatlimab, se produjeron endocrinopatías en el 26% de los pacientes.

Se produjeron trastornos de la función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo o hipertiroidismo, en el 20,8% de los pacientes. No hubo casos de trastorno de la función tiroidea de Grado 3/4. Se produjo insuficiencia suprarrenal (incluyendo insuficiencia corticosuprarrenal aguda) en el 4,8% de los pacientes. La incidencia de acontecimientos de insuficiencia suprarrenal de Grado 3/4 fue del 1,4%. No hubo casos de hipopituitarismo de Grado 3/4. Se produjo hipofisitis en el 1,1% de los pacientes. La incidencia de hipofisitis de Grado 3/4 fue del 0,3%. Se produjo diabetes mellitus (incluyendo diabetes mellitus tipo 1) en el 0,3% de los pacientes. La incidencia de diabetes mellitus de Grado 3/4 fue del 0,3%.

La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 13 semanas (rango: 1,0-73,0). La resolución se produjo en el 27,7% de los pacientes. El tiempo hasta la resolución varió de 0,4 a 176,0⁺ semanas. Las endocrinopatías inmuno-relacionadas motivaron la suspensión permanente del tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab en el 1,1% de los pacientes y requirió la administración de corticosteroides a dosis altas (≥ 40 mg de prednisona al día o equivalente) en el 7,4% de los pacientes con endocrinopatías inmuno-relacionadas.

Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con relatlimab, se produjo erupción, incluyendo prurito y vitíligo, en el 45,1% de los pacientes. La incidencia de acontecimientos de Grado 3/4 fue del 1,4%. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 8 semanas (rango: 0,1-116,4). La resolución se produjo en el 47,5% de los pacientes. El tiempo hasta la resolución varió de 0,1 a 166,9⁺ semanas. Las reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas motivaron la suspensión permanente del tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab en el 0,3% de los pacientes y requirió la administración de corticosteroides a dosis altas (≥ 40 mg de prednisona al día o equivalente) en el 3,8% de los pacientes con reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas.

Miocarditis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con relatlimab, se produjo miocarditis en el 1,4% de los pacientes. La incidencia de acontecimientos de Grado 3/4 fue del 0,6%. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 4,14 semanas (rango: 2,1-6,3). La resolución se produjo en el 100% de los pacientes, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 3 semanas (rango: 1,9-14,0). La miocarditis motivó la suspensión permanente del tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab en el 1,4% de los pacientes y requirió la administración de corticosteroides a dosis altas (≥ 40 mg de prednisona al día o equivalente) en el 100% de los pacientes con miocarditis inmuno-relacionada.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con relatlimab, se produjeron reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión en el 6,8% de los pacientes. Todos los acontecimientos fueron de Grado 1/2.

Anomalías de laboratorio

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con relatlimab, la proporción de pacientes que experimentaron un cambio desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 3,6% para anemia, 5,2% para linfopenia, 0,3% para neutropenia, 0,6% para aumento de la fosfatasa alcalina, 2,9% para aumento de la AST, 3,5% para aumento de la ALT, 0,3% para aumento de la bilirrubina total, 0,9% para aumento de la creatinina, 1,5% para hiponatremia, 1,8% para hiperpotasemia, 0,3% para hipopotasemia, 0,9% para hipercalcemia, 0,6% para hipocalcemia; 0,9% para hipermagnesemia y 0,6% para hipomagnesemia.

Inmunogenicidad

En el ensayo CA224047, entre los pacientes evaluables para la presencia de anticuerpos anti-medicamento, la incidencia de anticuerpos anti-relatlimab y de anticuerpos neutralizantes frente a relatlimab surgidos durante el tratamiento en el grupo de Opdualag fueron del 5,6% (17/301) y del 0,3% (1/301), respectivamente. La incidencia de anticuerpos anti-nivolumab y de anticuerpos neutralizantes frente a nivolumab surgidos durante el tratamiento en el grupo de Opdualag fueron del 4,0% (12/299) y del 0,3% (1/299), respectivamente, lo que fue similar a lo observado en el grupo de nivolumab (6,7% [19/283] y 0,4% [1/283], respectivamente). No se observaron indicios de alteración del perfil farmacocinético, de la eficacia o de la seguridad con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab o anti-relatlimab.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En general, no se han notificado diferencias en la seguridad entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) y pacientes más jóvenes (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas e instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FY02.

Mecanismo de acción

Opdualag es una combinación de dosis fija (CDF) de nivolumab, un inhibidor del receptor de muerte programada-1 (anti-PD-1) y relatlimab, un inhibidor del gen de activación de linfocitos-3 (anti-LAG-3).

La unión de los ligandos de PD-1 (PD-L1 y PD-L2) al receptor PD-1 que se encuentra en los linfocitos T, inhibe la proliferación de los linfocitos T y la producción de citoquinas. En algunos tumores se produce un incremento de la expresión de los ligandos de PD-1 y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunológica de tumores mediada por los linfocitos T activos. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano que se une al receptor PD-1, bloquea la interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 y reduce la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía de PD-1, incluida la respuesta inmunológica antitumoral. En modelos de tumores de ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 produjo una disminución del crecimiento del tumor.

Relatlimab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano que se une al receptor LAG-3, bloquea su interacción con sus ligandos, incluido el MHC II, y reduce la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía de LAG-3. El antagonismo de esta vía favorece la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas.

La combinación de nivolumab (anti-PD-1) y relatlimab (anti-LAG-3) da lugar a un aumento de la activación de linfocitos T en comparación con la actividad de cualquiera de los dos anticuerpos por sí solos. En modelos murinos de tumores singénicos, el bloqueo de LAG-3 potencia la actividad antitumoral del bloqueo de PD-1, inhibiendo el crecimiento tumoral y favoreciendo la regresión del tumor.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayo de fase 2/3 aleatorizado de nivolumab en combinación con relatlimab frente a nivolumab en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico que no han recibido tratamiento previo (CA224047)

La seguridad y eficacia de nivolumab en combinación con relatlimab para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico que no han recibido tratamiento previo se evaluaron en un ensayo de fase 2/3, aleatorizado y doble ciego (CA224047). En el ensayo se incluyeron pacientes con una puntuación del estado funcional ECOG de 0 o 1 y melanoma en estadio III (irreseccable) o estadio IV confirmado histológicamente según el American Joint Committee on Cancer (AJCC), versión 8. Los pacientes podían haber recibido previamente tratamiento adyuvante o neoadyuvante para el melanoma (se permitió tratamiento anti-PD-1, anti-CTLA-4 o BRAF-MEK siempre que hubieran transcurrido al menos 6 meses entre la última dosis del tratamiento y la fecha de la recurrencia; se permitió el tratamiento con interferón siempre que la última dosis se hubiera administrado al menos 6 semanas antes de la aleatorización). Se excluyeron del estudio a los pacientes con enfermedad autoinmune activa, antecedentes de miocarditis, niveles elevados de troponina > 2 veces el LSN, o una puntuación del estado funcional ECOG ≥ 2 , condiciones médicas que requirieran tratamiento sistémico con medicamentos inmunosupresores o corticosteroides a dosis moderadas o altas, melanoma uveal y metástasis leptomeningeas o cerebrales activas o sin tratar (ver sección 4.4).

Se aleatorizaron un total de 714 pacientes para recibir nivolumab en combinación con relatlimab (n = 355) o nivolumab (n = 359). Los pacientes del grupo de la combinación recibieron 480 mg de nivolumab/160 mg de relatlimab durante 60 minutos cada 4 semanas. Los pacientes del grupo de nivolumab recibieron 480 mg de nivolumab cada 4 semanas. La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 en el tumor ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$) usando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx y expresión de LAG-3 ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$) determinada mediante un ensayo de IHC de LAG-3 validado analíticamente, por estado de mutación BRAF V600 y por estadio M según el sistema de estadificación de la AJCC versión 8 (M0/M1 cualquiera[0] frente a M1 cualquiera[1]). Los pacientes recibieron tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las evaluaciones del tumor según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1, se realizaron 12 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 8 semanas hasta la semana 52 y posteriormente cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad o suspensión de tratamiento, lo que ocurriera más tarde. La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión determinada por un comité de revisión central independiente y ciego (BICR, por sus siglas en inglés). Las variables secundarias de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta global (TRG) determinadas por el BICR. El orden de análisis estadístico jerárquico fue la SLP seguido de la SG y después la TRG. Las variables primarias y secundarias se evaluaron en la

población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés). No se realizaron análisis formales de la TRG, puesto que la comparación formal de la SG no fue estadísticamente significativa.

Las características basales de la población con intención de tratar estaban equilibradas en los dos grupos. La mediana de edad fue 63 años (rango: 20-94) con un 47% \geq 65 años de edad y un 19% \geq 75 años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (97%) y varones (58%). El nivel basal del estado funcional ECOG fue 0 (67%) o 1 (33%). En el momento de entrar en el estudio, la mayoría de los pacientes tenían una enfermedad en estadio IV según el AJCC (92%); el 38,9% tenía enfermedad M1c, el 2,4% tenía enfermedad M1d, el 8,7% había recibido tratamiento sistémico previo, el 36% tenía un nivel basal de LDH por encima del LSN. El 39% de los pacientes tenía melanoma con mutación BRAF positiva, el 75% de los pacientes tenían expresión de LAG-3 \geq 1% y el 41% de los pacientes tenían expresión de PD-L1 \geq 1% en la membrana celular del tumor. Entre los pacientes con expresión cuantificable de PD-L1 en el tumor, la distribución de los pacientes estaba equilibrada en los dos grupos de tratamiento. Las características demográficas y basales de la enfermedad en los pacientes con expresión de PD-L1 $<$ 1% estaban generalmente equilibradas en los grupos de tratamiento.

En el análisis primario de la población con intención de tratar con una mediana de seguimiento de 13,21 meses (rango: 0-33,1 meses), se observó una mejora estadísticamente significativa en la SLP, con una mediana de SLP de 10,12 meses en el grupo de nivolumab en combinación con relatlimab en comparación con 4,63 meses en el grupo de nivolumab (HR = 0,75; IC 95%: 0,62; 0,92; p = 0,0055). En el momento del análisis final preespecificado de la SG en la población con intención de tratar, con una mediana de seguimiento de 19,3 meses, la SG no fue estadísticamente significativa (HR = 0,80; IC 95%: 0,64, 1,01).

Análisis de subgrupos preespecificados por expresión de PD-L1 $<$ 1%

Los resultados clave de eficacia para el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 $<$ 1% en el tumor de un análisis exploratorio con una mediana de seguimiento de 17,78 meses (rango: 0,26-40,64 meses) se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 $<$ 1% en las células tumorales (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Supervivencia libre de progresión		
Hazard ratio (IC 95%) ^a		0,68 (0,53; 0,86)
Mediana en meses (IC 95%)	6,7 (4,7; 12,0)	3,0 (2,8; 4,5)
Tasa (IC 95%) a los 12 meses	42,3 (35,1; 49,4)	26,9 (20,9; 33,3)
Supervivencia global^b		
Hazard ratio (IC 95%) ^a		0,78 (0,59; 1,04)
Mediana en meses (IC 95%)	NA (27,4; NA)	27,0 (17,1; NA)
Tasa (IC 95%) a los 12 meses	73,9 (67,4; 79,4)	67,4 (60,6; 73,3)
Tasa (IC 95%) a los 24 meses	59,6 (52,2; 66,2)	53,1 (45,8; 59,9)
Tasa de respuesta global (%)		
(IC 95%)	36,4 (29,8; 43,3)	24,1 (18,5; 30,4)
Tasa de respuesta completa (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Tasa de respuesta parcial (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Tasa de enfermedad estable (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Hazard ratio basado en un modelo no estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

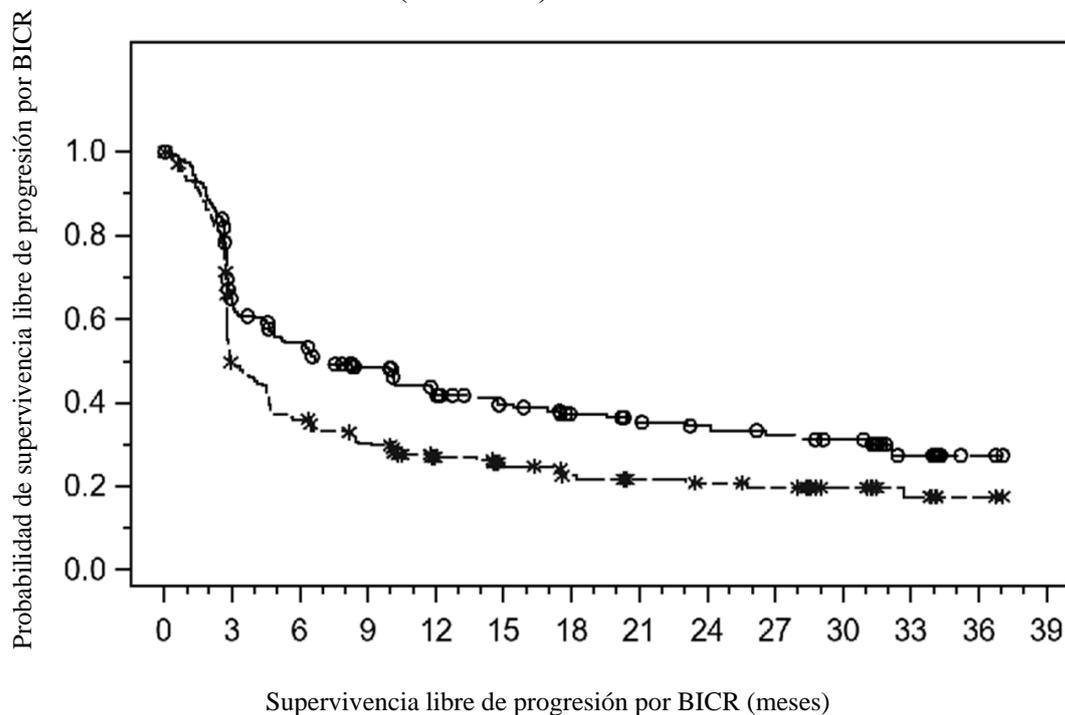
^b Los resultados de la SG aún no son maduros.

Mediana del seguimiento: 17,78 meses.

NA = no alcanzada.

Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la SG en pacientes con expresión de PD-L1 < 1% en las células tumorales se presentan en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Figura 1: Curvas de Kaplan Meier de la SLP en pacientes con expresión de PD-L1 < 1% en las células tumorales (CA224047)

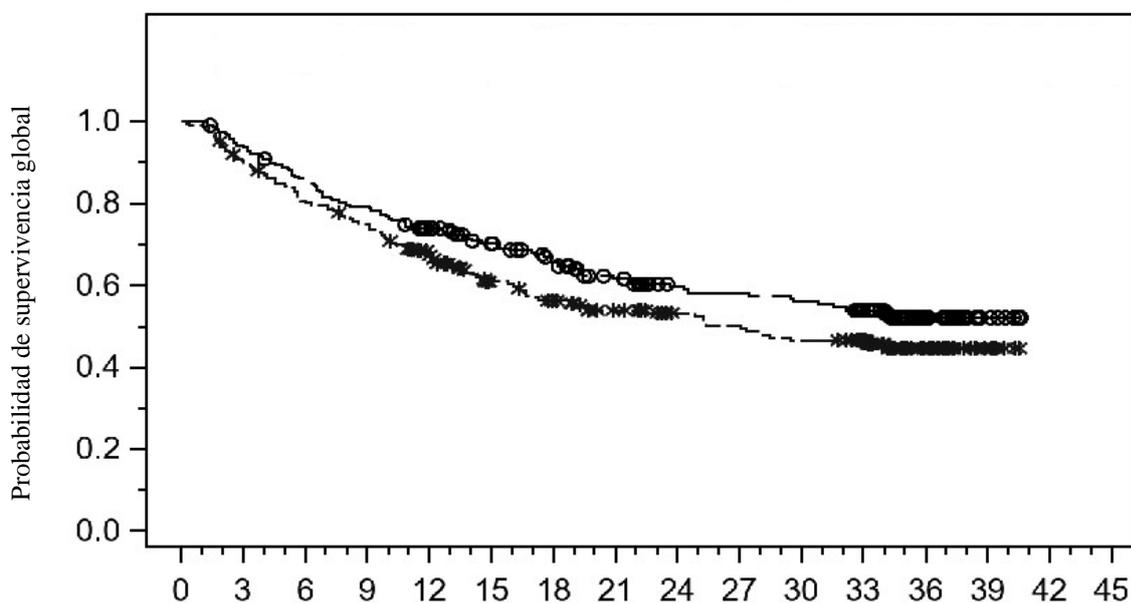


Número de sujetos en riesgo

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 (acontecimientos: 124/209), mediana (IC 95%): 6,67 meses (4,67, 11,99)
- *--- Nivolumab (acontecimientos: 155/212), mediana (IC 95%): 2,96 meses (2,79, 4,50)

Figura 2: Curvas de Kaplan Meier de la SG en pacientes con expresión de PD-L1 < 1% en las células tumorales (CA224047)



Supervivencia global (meses)

Número de sujetos en riesgo

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 (acontecimientos: 89/209), mediana (IC 95%): NA (27,43, NA)
- *--- Nivolumab (acontecimientos: 104/212), mediana (IC 95%): 27,04 meses (17,12, NA)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de relatlimab tras la administración de nivolumab en combinación con relatlimab se caracterizó en pacientes con diferentes tumores que habían recibido dosis de relatlimab de 20 a 800 mg cada 2 semanas y de 160 a 1 440 mg cada 4 semanas en monoterapia o en combinación con dosis de nivolumab de 80 o 240 mg cada 2 semanas o de 480 mg cada 4 semanas.

Las concentraciones de relatlimab en estado estacionario alcanzaron a las 16 semanas con una pauta de cada 4 semanas y la acumulación sistémica fue de 1,9 veces. La concentración media (C_{med}) de relatlimab después de la primera dosis aumentó de forma proporcional a las dosis ≥ 160 mg cada 4 semanas.

Tabla 4: Media geométrica (CV%) de las exposiciones de nivolumab y relatlimab en estado estacionario tras la administración de la combinación de dosis fija de 480 mg de nivolumab y 160 mg de relatlimab cada 4 semanas

	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{m\acute{i}n}$ ($\mu\text{g/ml}$)	C_{med} ($\mu\text{g/ml}$)
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)

Según los análisis de FC poblacional, se predijo que la perfusión de la CDF de nivolumab y relatlimab con una duración de 30 min y 60 min produciría exposiciones similares (diferencia < 1%) de nivolumab y relatlimab.

En el ensayo CA224047, la media geométrica de la $C_{m\acute{i}n}$ en estado estacionario en el grupo de nivolumab en combinación con relatlimab fue similar a la del grupo de nivolumab, con un cociente medio geométrico de 0,931 (IC 95%: 0,855-1,013).

Distribución

El valor de la media geométrica (CV%) del volumen de distribución de nivolumab en estado estacionario es de 6,65 l (19,2%) y el de relatlimab es de 6,65 l (19,8%).

Biotransformación

Nivolumab y relatlimab son anticuerpos monoclonales (MA, por sus siglas en inglés) IgG4 terapéuticos que se espera sean catabolizados en péptidos pequeños, aminoácidos e hidratos de carbono pequeños por los lisosomas o mediante endocitosis mediada por receptor.

Eliminación

El aclaramiento en estado estacionario de nivolumab es un 21,1% menor (media geométrica [CV%]: 7,57 ml/h [40,1%]) que el aclaramiento después de la primera dosis (9,59 ml/h [40,3%]) y la semivida terminal ($t_{1/2}$) es de 26,5 días (36,4%).

El aclaramiento en estado estacionario de relatlimab es un 9,7% menor (media geométrica [CV%]: 5,48 ml/h [41,3%]) que el aclaramiento después de la primera dosis (6,06 ml/h [38,9%]). Tras la administración de 160 mg de relatlimab y de 480 mg de nivolumab cada 4 semanas, la media geométrica (CV%) de la semivida efectiva ($t_{1/2}$) de relatlimab es de 26,2 días (37%).

Poblaciones especiales

Un análisis de FC poblacional sugirió que los siguientes factores no tenían efectos clínicamente importantes sobre el aclaramiento de nivolumab y relatlimab: edad (rango: 17 a 92 años), sexo (varones [1 056] y mujeres [657]) o raza (caucásica [1 655], afroamericana [167] y asiática [41]). El peso corporal (rango: 37 a 170 kg) fue una covariable significativa en la FC de nivolumab y relatlimab, aunque no existe un impacto clínicamente relevante según el análisis de la respuesta a la exposición.

Población pediátrica

Los datos limitados sugieren que el aclaramiento y el volumen de distribución de nivolumab en sujetos adolescentes con tumores sólidos fueron un 36% y un 16% menores, respectivamente, que los de pacientes adultos de referencia. Se desconoce si ocurre lo mismo con los pacientes de melanoma y si el aclaramiento y el volumen de distribución de relatlimab también son menores en adolescentes que en adultos. Sin embargo, según las simulaciones de FC poblacional, se espera que la exposición de nivolumab y relatlimab en adolescentes que pesan al menos 30 kg resulte en una seguridad y eficacia similar a la de adultos del mismo peso, a la misma dosis recomendada.

Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal en el aclaramiento de nivolumab y relatlimab se evaluó mediante un análisis de FC poblacional en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en comparación con los pacientes con una función renal normal. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de nivolumab o relatlimab entre pacientes con insuficiencia renal y pacientes con una función renal normal.

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en el aclaramiento de nivolumab y relatlimab se evaluó mediante un análisis de FC poblacional en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total [BT] menor o igual al límite superior de normalidad [LSN] y AST mayor que el LSN o BT 1 a 1,5 veces mayor que el LSN y cualquier valor de AST) o insuficiencia hepática moderada (BT 1,5 a 3 veces mayor que el LSN y cualquier valor de AST) en comparación con los pacientes con una función hepática normal. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de nivolumab o relatlimab entre pacientes con insuficiencia hepática y pacientes con una función hepática normal.

Inmunogenicidad

La baja tasa de incidencia observada de anticuerpos anti-nivolumab surgidos durante el tratamiento y anticuerpos anti-relatlimab surgidos durante el tratamiento no tuvieron efectos sobre la FC de nivolumab y relatlimab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Nivolumab en combinación con relatlimab

No se han realizado estudios en animales con nivolumab en combinación con relatlimab para evaluar la posible carcinogenicidad, genotoxicidad o toxicidad reproductiva y durante el desarrollo.

En un estudio de 1 mes de duración en monos a los que se administraron nivolumab y relatlimab, se observó inflamación en el sistema nervioso central (plexo coroideo, vasculatura, meninges, médula espinal) y el aparato reproductor (epidídimo, vesículas seminales y testículos). Aunque no se han establecido márgenes de seguridad para estos efectos con la combinación, se produjeron a dosis que suponen niveles de exposición significativamente más altos a los alcanzados en los pacientes (13 veces en el caso de nivolumab y 97 veces en el caso de relatlimab).

Relatlimab

No se dispone de datos en animales sobre el efecto de relatlimab en el embarazo y la reproducción. En un estudio de toxicidad embrionofetal en ratones usando anticuerpos anti-LAG3 murinos, no se observaron efectos maternos o en el desarrollo. No se han evaluado los efectos de relatlimab sobre el

desarrollo prenatal y postnatal; sin embargo, en base al mecanismo de acción, el bloqueo de LAG-3 con relatlimab puede tener un efecto negativo similar al de nivolumab sobre el embarazo. No se han realizado estudios de fertilidad con relatlimab.

Nivolumab

Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la vía de PD-1/PD-L1 altera la tolerancia al feto e incrementa la pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal se evaluaron en monos que recibieron nivolumab dos veces a la semana desde el inicio de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto, a niveles de exposición 8 o 35 veces superiores a los observados a la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (de acuerdo al AUC). Hubo un aumento dosis-dependiente en pérdidas de fetos y un incremento de la mortalidad neonatal, al inicio del tercer trimestre.

La progenie restante de las hembras tratadas con nivolumab sobrevivió a la terminación programada, sin signos clínicos, alteraciones respecto al desarrollo normal, efectos en el peso de los órganos o cambios patológicos macroscópicos o microscópicos asociados al tratamiento. Los resultados de los índices de crecimiento, así como de los parámetros teratogénicos, neuroconductuales, inmunológicos y de patología clínica a lo largo de un periodo postnatal de 6 meses, fueron comparables a los del grupo control. Sin embargo, en base al mecanismo de acción, la exposición del feto a nivolumab y, de forma similar, a relatlimab puede aumentar el riesgo de desarrollar alteraciones inmuno-relacionadas o alteraciones de la respuesta inmunitaria normal y se han notificado alteraciones inmuno-relacionadas en ratones knockout PD-1 y PD-1/LAG-3. No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina

Hidrocloreuro de histidina monohidrato

Sacarosa

Ácido pentético (ácido dietiltri Aminopentaacético)

Polisorbato 80 (E433)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. Opdualag no se debe perfundir simultáneamente a través de la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Tras la preparación de la perfusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso desde el momento de la preparación, como se describe a continuación (los tiempos incluyen el período de administración):

Preparación de la perfusión	Estabilidad física y química en uso	
	Almacenamiento entre 2 °C y 8 °C protegida de la luz	Almacenamiento a temperatura ambiente (≤ 25 °C) y expuesta a la luz ambiental
Perfusión sin diluir o diluida con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)	30 días	24 horas (del total de los 30 días de almacenamiento)
Diluida con solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%)	7 días	24 horas (del total de 7 días de almacenamiento)

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para perfusión, con independencia del diluyente utilizado, se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas (ver sección 6.6).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los viales sin abrir se pueden conservar a temperatura ambiente controlada (no superior a 25 °C) durante un máximo de 72 horas.

Para las condiciones de conservación tras la preparación de la perfusión, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de un vial de 25 ml (vidrio de Tipo I), con un tapón (caucho de butilo revestido) y un sello de aluminio de tipo *flip-off* de color amarillo. Cada vial contiene 21,3 ml de solución, lo que incluye un sobrellenado de 1,3 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Opdualag se suministra en un vial de dosis única y no contiene ningún conservante. La preparación debe ser realizada por personal cualificado de acuerdo con la normativa de buenas prácticas, especialmente con respecto a la asepsia.

Opdualag se puede utilizar para la administración intravenosa:

- sin dilución, después de transferir a un recipiente para perfusión utilizando una jeringa estéril adecuada; o
- tras su dilución de acuerdo a las siguientes instrucciones:
 - la concentración final de la perfusión debe oscilar entre 3 mg/ml de nivolumab y 1 mg/ml de relatlimab y 12 mg/ml de nivolumab y 4 mg/ml de relatlimab.
 - el volumen total de la perfusión no debe superar los 160 ml. Para pacientes cuyo peso sea menor de 40 kg, el volumen total de la perfusión no debe superar los 4 ml por kg de peso del paciente.

El concentrado de Opdualag se puede diluir con:

- solución inyectable de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (0,9%); o
- solución inyectable de glucosa a una concentración de 50 mg/ml (5%).

Preparación de la perfusión

- Inspeccionar el concentrado de Opdualag para la detección de partículas o cambios de color. No agitar el vial. Opdualag es una solución de transparente a opalescente, de incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas extrañas.

- Extraer el volumen necesario de concentrado de Opdualag empleando una jeringa estéril adecuada y transferir el concentrado a un envase estéril para administración intravenosa (acetato de etilvinilo [EVA], cloruro de polivinilo [PVC] o poliolefina).
- Si procede, diluir la solución de Opdualag con el volumen preciso de solución inyectable de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa a una concentración de 50 mg/ml (5%). Para facilitar la preparación, el concentrado también se puede pasar directamente a una bolsa pre-cargada que contiene el volumen adecuado de solución inyectable de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa a una concentración de 50 mg/ml (5%).
- Mezclar suavemente la perfusión por rotación manual. No agitar.

Administración

La perfusión de Opdualag no se debe administrar en forma de inyección en bolo intravenoso.

Administrar la perfusión de Opdualag por vía intravenosa durante un periodo de 30 minutos. Se recomienda el uso de un equipo de perfusión y un filtro estéril en línea o adicional, no pirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm).

La perfusión de Opdualag es compatible con contenedores de EVA, PVC y poliolefina, equipos de perfusión de PVC y filtros en línea con membranas de polietersulfona (PES), nailon y fluoruro de polivinilideno (PVDF) con tamaños de poro de 0,2 µm a 1,2 µm.

No administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.

Tras la administración de la dosis de Opdualag, purgar la vía con solución inyectable de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa a una concentración de 50 mg/ml (5%).

Eliminación

No conservar la solución para perfusión no utilizada para un nuevo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1679/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/septiembre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante de los principios activos biológicos

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC debe asegurar en cada Estado Miembro donde Opdualag se comercialice, que todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se espera prescriban y utilicen Opdualag tengan acceso a/se les facilite la tarjeta de información para el paciente.

La tarjeta de información para el paciente contendrá los siguientes mensajes clave:

- Que el tratamiento con Opdualag puede aumentar el riesgo de:
 - Neumonitis inmuno-relacionada
 - Colitis inmuno-relacionada
 - Hepatitis inmuno-relacionada
 - Endocrinopatías inmuno-relacionadas
 - Nefritis e insuficiencia renal inmuno-relacionadas
 - Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas
 - Miocarditis inmuno-relacionada
 - Otras reacciones adversas inmuno-relacionadas
- Signos y síntomas de las cuestiones de seguridad y cómo buscar la atención de un profesional sanitario
- Detalles para contactar con el prescriptor de Opdualag

El TAC acordará el formato y el contenido del material educativo anterior con la Autoridad Nacional Competente antes del lanzamiento de Opdualag en cada Estado Miembro.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opdualag 240 mg/80 mg concentrado para solución para perfusión
nivolumab/relatlimab

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Cada ml de concentrado contiene 12 mg de nivolumab y 4 mg de relatlimab.
Un vial de 20 ml contiene 240 mg de nivolumab y 80 mg de relatlimab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, hidrocloreuro de histidina monohidrato, sacarosa, ácido pentético, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.
1 vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1679/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Opdualag 240 mg/80 mg concentrado estéril
nivolumab/relatlimab

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Cada ml de concentrado contiene 12 mg de nivolumab y 4 mg de relatlimab.
Un vial de 20 ml contiene 240 mg de nivolumab y 80 mg de relatlimab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, hidrocloreuro de histidina monohidrato, sacarosa, ácido pentético, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado estéril
20 ml

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía IV.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1679/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Opdualag 240 mg/80 mg concentrado para solución para perfusión nivolumab/relatlimab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Es importante que lleve con usted la tarjeta de información para el paciente en todo momento
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Opdualag y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Opdualag
3. Cómo usar Opdualag
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Opdualag
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Opdualag y para qué se utiliza

Opdualag es un medicamento contra el cáncer que se utiliza para tratar el melanoma avanzado (un tipo de cáncer de piel que puede extenderse a otras partes del cuerpo). Se puede utilizar en adultos y en adolescentes a partir de 12 años de edad.

Opdualag contiene dos principios activos: nivolumab y relatlimab. Ambos principios activos son anticuerpos monoclonales, unas proteínas diseñadas para reconocer y unirse a una sustancia diana específica del organismo. Nivolumab se une a una proteína diana llamada PD-1. Relatlimab se une a una proteína diana llamada LAG-3.

PD-1 y LAG-3 pueden inhibir la actividad de las células T (un tipo de glóbulos blancos de la sangre que forman parte del sistema inmunitario, la defensa natural del organismo). Mediante la unión a las dos proteínas, nivolumab y relatlimab bloquean sus acciones y previenen la inhibición de las células T. Esto ayuda a aumentar la actividad de las células T frente a las células cancerosas del melanoma.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Opdualag

No se le debe administrar Opdualag

- si es alérgico a nivolumab, a relatlimab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). En caso de duda consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de recibir Opdualag, ya que puede producir:

- Problemas en sus pulmones como dificultad para respirar o tos. Estos pueden ser signos de inflamación de los pulmones (neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial)
- Diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas) o inflamación de los intestinos (colitis), con síntomas tales como dolor de estómago y presencia de moco o sangre en las heces

- Inflamación del hígado (hepatitis). Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir pruebas de función hepática anormales, amarilleamiento de los ojos o la piel (ictericia), dolor en la parte derecha del área de su estómago o cansancio
- Inflamación o problemas con sus riñones. Los signos y síntomas pueden incluir pruebas de función renal anormales o disminución de la cantidad de orina
- Problemas con sus glándulas productoras de hormonas (incluyendo la hipófisis, la tiroides y las glándulas suprarrenales) que pueden afectar al funcionamiento de estas glándulas. Los signos y síntomas de que estas glándulas no están funcionando adecuadamente pueden incluir fatiga (cansancio extremo), cambios de peso o dolor de cabeza y alteraciones visuales
- Diabetes, incluido un problema grave, a veces potencialmente mortal, debido al ácido en la sangre producido por la diabetes (cetoacidosis diabética). Los síntomas pueden incluir sentirse más hambriento o sediento de lo normal, necesidad de orinar con más frecuencia, pérdida de peso, sentirse cansado o tener dificultad para pensar con claridad, aliento con olor dulce o afrutado, un sabor dulce o metálico en su boca o un olor diferente en su orina o sudor, sentirse enfermo o estar enfermo, dolor de estómago y respiración profunda o rápida
- Inflamación de la piel que puede conducir a una reacción cutánea grave (conocida como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson). Los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves pueden incluir erupción, picor y descamación de la piel (posiblemente mortal)
- Inflamación del músculo cardíaco (miocarditis). Los signos y síntomas pueden incluir dolor de pecho, latido cardíaco irregular y/o rápido, fatiga, hinchazón de los tobillos o dificultad para respirar
- Linfocitosis hemofagocítica. Una enfermedad rara en la que su sistema inmunitario produce demasiadas células para combatir infecciones, por lo demás normales, denominadas histiocitos y linfocitos. Los síntomas pueden incluir un aumento del tamaño del hígado y/o del bazo, erupción cutánea, inflamación de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, tendencia a la formación de hematomas, anomalías renales y problemas cardíacos
- Rechazo de trasplantes de órganos sólidos
- Enfermedad del injerto contra huésped después del trasplante de médula ósea (en la que las células trasplantadas de un donante atacan a las propias células del organismo). Si ha recibido uno de estos trasplantes, su médico considerará si debe recibir tratamiento con Opdualag. La enfermedad del injerto contra huésped puede ser grave y resultar mortal
- Reacciones a la perfusión, que pueden incluir dificultad para respirar, picor o erupción, mareo o fiebre

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos signos o síntomas, o si estos empeoran. No intente tratar estos síntomas con otros medicamentos por su cuenta. Su médico puede

- administrarle otros medicamentos para prevenir complicaciones y reducir sus síntomas,
- suspender la administración de su siguiente dosis de Opdualag,
- o suspender de forma permanente su tratamiento con Opdualag.

Tenga en cuenta que estos signos y síntomas a veces se producen de forma tardía y podrían aparecer semanas o meses después de recibir su última dosis de tratamiento. Antes del tratamiento, su médico comprobará su estado de salud general. También se le realizarán análisis de sangre durante su tratamiento.

Compruebe con su médico o enfermero antes de recibir Opdualag si:

- tiene una enfermedad autoinmune activa (un trastorno en el que el organismo ataca a sus propias células)
- tiene melanoma ocular
- le han dicho que su cáncer se ha extendido a su cerebro
- ha estado tomando medicamentos que suprimen su sistema inmunitario

Niños y adolescentes

Opdualag no se debe usar en niños menores de 12 años de edad.

Otros medicamentos y Opdualag

Antes de recibir Opdualag informe a su médico si está tomando algún medicamento que suprima su sistema inmunitario, como corticosteroides, puesto que estos medicamentos pueden interferir con el

efecto de Opdualag. Sin embargo, una vez en tratamiento con Opdualag, su médico puede administrarle corticosteroides para reducir cualquier efecto adverso posible que pudiese tener durante su tratamiento.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o está planeando tomar cualquier otro medicamento. No tome ningún otro medicamento durante su tratamiento sin consultarlo primero con su médico.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No use Opdualag si está embarazada, a menos que su médico se lo diga específicamente. Se desconocen los efectos de Opdualag en mujeres embarazadas, pero es posible que los principios activos, nivolumab y relatlimab, puedan ocasionar daños fetales.

- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras recibe tratamiento con Opdualag y, como mínimo, hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de Opdualag, en caso de que sea una mujer que se podría quedar embarazada.
- Si se queda embarazada mientras usa Opdualag informe a su médico.

Se desconoce si Opdualag puede pasar a la leche materna y afectar a un bebé que está siendo amamantado. Consulte a su médico sobre los beneficios y riesgos antes de dar el pecho durante o después del tratamiento con Opdualag.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Opdualag sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña; no obstante, tenga precaución al realizar estas actividades, hasta que esté seguro de que Opdualag no le afecta de forma negativa.

Tarjeta de información para el paciente

También encontrará mensajes clave de este prospecto en la tarjeta de información para el paciente que le ha dado su médico. Es importante que lleve con usted esta tarjeta de información para el paciente en todo momento y se la muestre a su pareja o cuidadores.

3. Cómo usar Opdualag

Cuánto Opdualag se administra

La dosis recomendada mediante perfusión en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad es de 480 mg de nivolumab y de 160 mg de relatlimab cada 4 semanas. Se ha establecido esta dosis para pacientes adolescentes que pesen al menos 30 kg.

Dependiendo de su dosis, la cantidad adecuada de Opdualag se puede diluir antes de su uso con solución inyectable de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa a una concentración de 50 mg/ml (5%). Opdualag también se puede utilizar sin diluir.

Cómo se administra Opdualag

Usted recibirá tratamiento con Opdualag en un hospital o una clínica, bajo la supervisión de un médico experimentado.

Opdualag se le administrará en forma de perfusión (un gotero) en una vena, cada 4 semanas. Cada perfusión tarda aproximadamente 30 minutos en administrarse.

Su médico seguirá tratándole con Opdualag mientras se beneficie de él o hasta que los efectos adversos sean demasiado graves.

Si olvidó una dosis de Opdualag

Es muy importante que acuda a todas sus citas para recibir Opdualag. Si falta a alguna de ellas, consulte a su médico cuándo programar su siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Opdualag

La interrupción de su tratamiento puede detener el efecto del medicamento. No interrumpa el tratamiento con Opdualag a menos que lo haya comentado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico los comentará con usted y le explicará los riesgos y beneficios de su tratamiento.

Sea consciente de los síntomas importantes de inflamación (descritos en la sección 2 “Advertencias y precauciones”). Opdualag actúa sobre su sistema inmunitario y puede causar inflamación en alguna parte de su cuerpo. La inflamación puede causar un daño grave a su cuerpo y algunas afecciones inflamatorias pueden ser potencialmente mortales y necesitan tratamiento o la suspensión de Opdualag.

Se han notificado los siguientes efectos adversos con Opdualag:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- infección del tracto urinario (las partes del cuerpo que recogen y expulsan la orina)
- disminución del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno) y glóbulos blancos (linfocitos, neutrófilos y leucocitos, que son importantes para combatir infecciones)
- disminución de la función de la glándula tiroides (que puede provocar cansancio o aumento de peso)
- disminución del apetito
- cefalea
- dificultad para respirar, tos
- diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), vómitos, náuseas, dolor de estómago, estreñimiento
- erupción cutánea (en ocasiones con ampollas), cambio del color de la piel en parches (vitíligo), picor
- dolor en los músculos, huesos y articulaciones
- sensación de cansancio o debilidad, fiebre

Los cambios en los resultados de los análisis de laboratorio efectuados por su médico pueden mostrar:

- función hepática anormal (aumento de las concentraciones en sangre de las enzimas hepáticas fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa)
- función renal anormal (aumento de la concentración en sangre de creatinina)
- disminución de sodio y magnesio y disminución o aumento de calcio y potasio

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- infecciones del tracto respiratorio superior (nariz y vías respiratorias altas)
- disminución del número de plaquetas (las células que ayudan a la coagulación sanguínea), aumento de algunos glóbulos blancos
- disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (glándulas situadas encima de los riñones), inflamación de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro, aumento de la función de la glándula tiroides, inflamación de la glándula tiroides
- diabetes, niveles bajos de azúcar en sangre; pérdida de peso, niveles altos del producto de desecho ácido úrico en sangre, disminución de los niveles de la proteína albúmina en sangre, deshidratación
- estado de confusión

- inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón de los brazos y las piernas), mareo, cambios en el sentido del gusto
- inflamación del ojo (que causa dolor y enrojecimiento, problemas de visión o visión borrosa), problemas de visión, ojos secos, producción excesiva de lágrimas
- inflamación del músculo cardíaco
- inflamación de una vena, que puede causar enrojecimiento, sensibilidad e hinchazón
- inflamación de los pulmones (neumonitis), caracterizada por tos y dificultad para respirar; congestión nasal (nariz taponada)
- inflamación del intestino (colitis), inflamación del páncreas, inflamación del estómago (gastritis), dificultad para tragar, úlceras en la boca y herpes labial; boca seca
- inflamación del hígado (hepatitis)
- pérdida o debilitamiento inusual del cabello (alopecia), áreas aisladas de crecimiento de la piel que se enrojecen y pican (queratosis liquenoide), sensibilidad a la luz, piel seca
- articulaciones dolorosas (artritis), espasmos musculares, debilidad muscular
- fallo renal (cambios en la cantidad o el color de la orina, sangre en la orina, hinchazón de los tobillos, pérdida del apetito), niveles elevados de proteínas en la orina
- edema (hinchazón), síntomas pseudogripales, escalofríos
- reacciones relacionadas con la administración del medicamento

Los cambios en los resultados de los análisis de laboratorio efectuados por su médico pueden mostrar:

- función hepática anormal (niveles más altos en sangre del producto de desecho bilirrubina, niveles más altos en sangre de la enzima hepática gamma-glutamil transferasa)
- aumento de sodio y magnesio
- aumento de los niveles de troponina (una proteína que se libera en la sangre cuando el corazón está dañado)
- aumento de los niveles de la enzima que degrada la glucosa (azúcar) (lactato deshidrogenasa), la enzima que degrada las grasas (lipasa) y la enzima que degrada el almidón (amilasa)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- inflamación e infección de los folículos pilosos
- trastorno que causa que los glóbulos rojos se destruyan con más rapidez de lo que se producen (anemia hemolítica)
- disminución de la actividad de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro, disminución de la función de las glándulas productoras de hormonas sexuales
- inflamación del cerebro, que puede incluir confusión, fiebre, problemas de memoria o mareos (encefalitis), inflamación temporal de los nervios que causa dolor, debilidad y parálisis de las extremidades (síndrome de Guillain-Barré), inflamación del nervio óptico que puede causar una pérdida parcial o completa de la visión
- un trastorno inflamatorio, que afecta a los ojos, la piel y las membranas de los oídos, el cerebro y la médula espinal (enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada), ojo rojo
- líquido alrededor del corazón
- asma
- inflamación del esófago (conducto entre la garganta y el estómago)
- inflamación del conducto biliar
- erupciones cutáneas y ampollas en piernas, brazos y abdomen (penfigoide), enfermedad cutánea con parches engrosados de piel enrojecida, a menudo con escamas plateadas (psoriasis), urticaria (erupción abultada con picor)
- inflamación de los músculos que causa debilidad, hinchazón y dolor, enfermedad en la que el sistema inmunitario ataca a las glándulas que producen humedad en el cuerpo, como lágrimas y saliva (síndrome de Sjögren), inflamación de los músculos que causa dolor o rigidez, inflamación de las articulaciones (enfermedad articular dolorosa), enfermedad en la que el sistema inmunitario ataca a sus propios tejidos, causando inflamación generalizada y daño tisular en los órganos afectados, como articulaciones, piel, cerebro, pulmones, riñones y vasos sanguíneos (lupus eritematoso sistémico)
- inflamación del riñón
- ausencia de esperma en el semen
- líquido alrededor de los pulmones.

Los cambios en los resultados de los análisis de laboratorio efectuados por su médico pueden mostrar:

- aumento del nivel de proteína C reactiva
- aumento de la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas)

- ausencia o reducción de enzimas digestivas producidas por el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina).
- inflamación de los tejidos que rodean los pulmones (pleura), el corazón (pericardio) y el abdomen (peritoneo).

Otros efectos adversos que se han notificado con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- enfermedad celíaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón tras el consumo de alimentos que contienen gluten).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Opdualag

Se le administrará Opdualag en un hospital o una clínica y los profesionales sanitarios serán responsables de su almacenamiento.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

El vial sin abrir se puede conservar a temperatura ambiente controlada (no superior a 25 °C) durante un máximo de 72 horas.

No conservar la solución para perfusión no utilizada para un nuevo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Opdualag

- Los principios activos son nivolumab y relatlimab.
Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 12 mg de nivolumab y 4 mg de relatlimab.
Un vial de 20 ml de concentrado contiene 240 mg de nivolumab y 80 mg de relatlimab.
- Los demás componentes son histidina, hidrocloreuro de histidina monohidrato, sacarosa, ácido pentético, polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Opdualag concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) es un líquido de transparente a opalescente, de incoloro a ligeramente amarillo que está esencialmente libre de partículas. Está disponible en envases que contienen un vial de vidrio.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Opdualag se suministra en un vial de dosis única y no contiene ningún conservante. La preparación debe ser realizada por personal cualificado de acuerdo con la normativa de buenas prácticas, especialmente con respecto a la asepsia.

Opdualag se puede utilizar para la administración intravenosa:

- sin dilución, después de transferir a un recipiente para perfusión utilizando una jeringa estéril adecuada; o
- tras su dilución de acuerdo a las siguientes instrucciones:
 - la concentración final de la perfusión debe oscilar entre 3 mg/ml de nivolumab y 1 mg/ml de relatlimab y 12 mg/ml de nivolumab y 4 mg/ml de relatlimab;
 - el volumen total de la perfusión no debe superar los 160 ml. Para pacientes cuyo peso sea menor de 40 kg, el volumen total de la perfusión no debe superar los 4 ml por kg de peso del paciente.

El concentrado de Opdualag se puede diluir con:

- solución inyectable de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (0,9%); o
- solución inyectable de glucosa a una concentración de 50 mg/ml (5%).

Preparación de la perfusión

- Inspeccionar el concentrado de Opdualag para la detección de partículas o cambios de color. No agitar el vial. Opdualag es una solución de transparente a opalescente, de incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas extrañas.
- Extraer el volumen necesario de concentrado de Opdualag empleando una jeringa estéril adecuada y transferir el concentrado a un envase estéril para administración intravenosa (acetato de etilvinilo [EVA], cloruro de polivinilo [PVC] o poliolefina). Cada vial contiene 21,3 ml de solución, lo que incluye un sobrellenado de 1,3 ml.
- Si procede, diluir la solución de Opdualag con el volumen preciso de solución inyectable de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa a una concentración de 50 mg/ml (5%). Para facilitar la preparación, el concentrado también se puede pasar directamente a una bolsa pre-cargada que contiene el volumen adecuado de solución inyectable de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa a una concentración de 50 mg/ml (5%).
- Mezclar suavemente la perfusión por rotación manual. No agitar.

Administración

La perfusión de Opdualag no se debe administrar en forma de inyección en bolo intravenoso.

Administrar la perfusión de Opdualag por vía intravenosa durante un periodo de 30 minutos.

Se recomienda el uso de un equipo de perfusión y un filtro estéril en línea o adicional, no pirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm).

La perfusión de Opdualag es compatible con contenedores de EVA, PVC y poliolefina, equipos de perfusión de PVC y filtros en línea con membranas de polietersulfona (PES), nailon y fluoruro de polivinilideno (PVDF) con tamaños de poro de 0,2 µm a 1,2 µm.

No administrar conjuntamente con otros medicamentos a través de la misma línea de perfusión.

Tras la administración de la dosis de Opdualag, purgar la vía con solución inyectable de cloruro sódico a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa a una concentración de 50 mg/ml (5%).

Condiciones de conservación y periodo de validez

Vial sin abrir

Opdualag se debe **conservar en nevera** (entre 2 °C y 8 °C). Los viales se deben conservar en el embalaje original para protegerlos de la luz. Opdualag no se debe congelar.

El vial sin abrir se puede conservar a temperatura ambiente controlada (no superior a 25 °C) durante un máximo de 72 horas.

No utilice Opdualag después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Tras la preparación de la perfusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso desde el momento de la preparación, como se describe a continuación (los tiempos incluyen el período de administración):

Preparación de la perfusión	Estabilidad física y química en uso	
	Almacenamiento entre 2 °C y 8 °C protegida de la luz	Almacenamiento a temperatura ambiente (≤ 25 °C) y expuesta a la luz ambiental
Perfusión sin diluir o diluida con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)	30 días	24 horas (del total de los 30 días de almacenamiento)
Diluida con solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%)	7 días	24 horas (del total de 7 días de almacenamiento)

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para perfusión, con independencia del diluyente utilizado, se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Eliminación

No conservar la solución para perfusión no utilizada para un nuevo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para nivolumab / relatlimab, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos sobre serositis y derrame pleural de los ensayos clínicos y de las notificaciones espontáneas, el PRAC considera que una relación causal entre nivolumab + relatlimab y serositis y/o derrame pleural es, como mínimo, una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen nivolumab + relatlimab debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para nivolumab / relatlimab, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene nivolumab / relatlimab no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.