ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Opdualag 240 mg/80 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml do concentrado para solução para perfusão contém 12 mg de nivolumab e 4 mg de relatlimab. Um frasco para injetáveis de 20 ml contém 240 mg de nivolumab e 80 mg de relatlimab.

Nivolumab e relatlimab são anticorpos monoclonais humanos de imunoglobulina G4 (IgG4) produzidos em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Líquido límpido a opalescente, incolor a ligeiramente amarelo que é, basicamente, isento de partículas. A solução tem um pH de aproximadamente 5,8 e uma osmolalidade deaproximadamente 310 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Opdualag é indicado para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com expressão PD-L1 < 1% das células tumorais.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento de cancro.

Aos doentes tratados com Opdualag tem de ser fornecido o cartão para o doente e informação dos riscos de Opdualag (ver também o folheto informativo).

Teste de PD-L1
Os doentes devem ser selecionados para o tratamento com Opdualag com base na expressão PD-L1 no tumor confirmada por um teste validado (ver secções 4.4 e 5.1).

Posologia
A dose recomendada para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos é 480 mg de nivolumab e 160 mg de relatlimab a cada 4 semanas administrados como perfusão intravenosa durante 30 minutos. Esta dose é estabelecida para doentes adolescentes que pesem, no mínimo, 30 kg (ver secção 5.2).

O tratamento com Opdualag deve ser mantido enquanto for observado benefício clínico ou até que o tratamento deixe de ser tolerado pelo doente. Não se recomenda o aumento ou a redução da dose. Pode ser necessário atrasar ou descontinuar a dose, com base na segurança e tolerabilidade individual. Na Tabela 1 estão descritas as orientações para a descontinuação permanente ou suspensão da dose. As orientações detalhadas para o controlo de reações adversas imunitárias estão descritas na secção 4.4.

Tabela 1: Alterações de tratamento recomendadas para Opdualag

Reações adversas imunitárias	**Gravidade**	**Alteração no tratamento**
Pneumonite imunitária	Pneumonite de Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam, as alterações radiológicas melhorem, e o controlo com corticosteroides termine
	Pneumonite de Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Colite imunitária	Diarreia ou colite de Grau 2 ou 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides, se necessário, termine
	Diarreia ou colite de Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Hepatite imunitária	Aumentos da aspartato aminotransferase (AST) ou da alanina aminotransferase (ALT) superiores a 3 e até 5 vezes o limite superior do normal (LSN) ou Aumentos da bilirrubina total superiores a 1,5 e até 3 vezes o LSN	Suspender a(s) dose(s) até que os valores laboratoriais regressem aos valores basais e o controlo com corticosteroides, se necessário, termine
	Aumentos da AST ou da ALT superiores a 5 vezes o LSN, independentemente dos valores basais. ou Aumentos da bilirrubina total superiores a 3 vezes o LSN ou Aumento concomitante da AST ou da ALT superior a 3 vezes o LSN e aumento da bilirrubina total superior a 2 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente o tratamento
Nefrite e disfunção renal imunitárias	Elevações de Grau 2 ou 3 da creatinina	Suspender a(s) dose(s) até que a creatinina regresse aos valores basais e o controlo com corticosteroides termine
	Elevações de Grau 4 da creatinina	Descontinuar permanentemente o tratamento

Reações adversas imunitárias	Gravidade	Alteração no tratamento
Endocrinopatias imunitárias	Hipotiroidismo sintomático de Grau 2 ou 3, hipertiroidismo, hipofisite Insuficiência suprarrenal de Grau 2 Diabetes de Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides (se necessário para sintomas de inflamação aguda) termine. O tratamento deve ser continuado na presença de terapia de substituição hormonal[a] desde que não se verifique a presença de sintomas
	Hipotiroidismo de Grau 4 Hipertiroidismo de Grau 4 Hipofisite de Grau 4 Insuficiência suprarrenal de Grau 3 ou 4 Diabetes de Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Reações adversas cutâneas imunitárias	Erupções cutâneas de Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides termine
	Suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Suspender a(s) dose(s)
	Erupções cutâneas de Grau 4 Confirmação de SSJ/NET	Descontinuar permanentemente o tratamento (ver secção 4.4.)
Miocardite imunitária	Miocardite de Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides termine[b]
	Miocardite de Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Outras reações adversas imunitárias	Grau 3 (primeira ocorrência)	Suspender a(s) dose(s)
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente; Grau 2 ou 3 persistente apesar da alteração ao tratamento; impossibilidade de reduzir a dose de corticosteroides para 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia	Descontinuar permanentemente o tratamento

Nota: Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 5.0 dos critérios de terminologia comuns para as reações adversas do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v5).

[a] As recomendações para a utilização de terapia de substituição hormonal são disponibilizadas na secção 4.4.

[b] Não é conhecida a segurança do reinício de Opdualag em doentes que previamente já tiveram miocardite imunitária.

Populações especiais

População pediátrica
A segurança e eficácia de Opdualag em crianças com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.2).

Doentes idosos
Não é necessário ajuste posológico para doentes idosos (≥ 65 anos) (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Os dados relativos a doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população.

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Os dados relativos a doentes com compromisso hepático grave são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população.

Modo de administração

Opdualag é apenas para administração por via intravenosa. É administrado como perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos.

Opdualag não pode ser administrado por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus. Opdualag pode ser utilizado sem diluição ou pode ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%) (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da preparação e do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Avaliação do estado de PD-L1
Ao avaliar o estado de PD-L1 do tumor, é importante que seja utilizada uma metodologia robusta e validada de forma adequada.

Reações adversas imunitárias
Podem ocorrer reações adversas imunitárias com nivolumab em associação com relatlimab que requerem um controlo apropriado, incluindo a iniciação de corticosteroides e alterações ao tratamento (ver secção 4.2).

Reações adversas imunitárias que afetem mais do que um sistema corporal podem ocorrer simultaneamente.

Os doentes devem ser monitorizados continuamente (pelo menos até 5 meses depois da última dose), pois uma reação adversa com Opdualag pode ocorrer em qualquer altura durante ou após descontinuação do tratamento.

Para suspeitas de reações adversas imunitárias, deve ser efetuada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade das reações adversas, Opdualag deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Se for utilizada a imunossupressão com corticosteroides para tratar uma reação adversa, após melhoria deve ser iniciada uma diminuição de dose com pelo menos 1 mês de duração. Uma diminuição rápida pode levar ao agravamento ou reincidência da reação adversa. Deve ser adicionada terapêutica imunossupressora não corticosteroide se, apesar da utilização dos corticosteroides, houver agravamento ou não houver melhoria.

Opdualag não deve ser retomado enquanto o doente receber doses imunossupressoras de corticosteroides ou de outra terapêutica imunossupressora. A profilaxia com antibióticos pode ser usada para prevenir infeções oportunistas em doentes a receber terapêutica imunossupressora.

Opdualag tem de ser permanentemente descontinuado para qualquer reação adversa imunitária grave recorrente, e para qualquer reação adversa imunitária potencialmente fatal.

Pneumonite imunitária
Foram observadas pneumonite ou doença intersticial pulmonar graves, incluindo um caso fatal, com nivolumab em associação com relatlimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite, tais como alterações radiológicas (por exemplo, opacidades em vidro fosco, infiltrados fragmentados), dispneia, e hipoxia. Deve ser excluída a possibilidade de etiologia infeciosa e etiologia relacionada com a doença.

Para pneumonite de Grau 3 ou 4, Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para pneumonite de Grau 2 (sintomática), Opdualag deve ser suspenso e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, Opdualag pode ser retomado após redução dos corticosteroides. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para o equivalente a 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona e Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente.

Colite imunitária
Foram observadas diarreia ou colite graves com nivolumab em associação com relatlimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a diarreia e sintomas adicionais de colite, tais como dor abdominal e presença de muco e/ou sangue nas fezes. Foi notificada infeção/reativação do citomegalovírus (CMV) em doentes com colite imunitária refratária a corticosteroides. Devem ser excluídas infeção e outras etiologias de diarreia, pelo que têm de ser efetuados testes laboratoriais adequados e exames adicionais. Caso se confirme o diagnóstico de colite imunitária refratária a corticosteroides deve ser considerado adicionar um agente imunossupressor alternativo à terapia corticosteroide, ou a substituição da terapia corticosteroide.

Para colite ou diarreia de Grau 4, Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Opdualag deve ser suspenso em situações de colite ou diarreia Grau 3, e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, Opdualag pode ser retomado após redução dos corticosteroides. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente.

Para colite ou diarreia de Grau 2, Opdualag deve ser suspenso. A diarreia ou colite persistentes devem ser controladas com corticosteroides numa dose equivalente a 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, Opdualag pode ser retomado após redução dos corticosteroides, se necessário. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para o equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona e Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente.

Hepatite imunitária
Observou-se hepatite grave com nivolumab em associação com relatlimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hepatite tais como elevações das transaminases e da bilirrubina total. Deve ser excluída a possibilidade de etiologia infeciosa e de etiologia relacionada com a doença.

Para aumentos da AST ou da ALT superiores a 5 vezes o LSN, independentemente dos valores basais, aumentos da bilirrubina total superiores a 3 vezes o LSN, ou aumento concomitante da AST ou da ALT superiores a 3 vezes o LSN e aumento da bilirrubina total superior a 2 vezes o LSN, Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para aumentos da AST ou da ALT superiores a 3 e até 5 vezes o LSN, ou aumentos da bilirrubina total superiores a 1,5 e até 3 vezes o LSN, Opdualag deve ser suspenso. Elevações persistentes destes valores laboratoriais devem ser controladas com corticosteroides numa dose equivalente a 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, Opdualag pode ser retomado após redução dos corticosteroides, se necessário. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para o equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona e Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente.

Nefrite e disfunção renal imunitárias
Foram observadas nefrite e disfunção renal graves com nivolumab em associação com relatlimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de nefrite ou disfunção renal. A maioria dos doentes apresenta aumentos assintomáticos da creatinina sérica. Deve ser excluída a possibilidade de etiologia relacionada com a doença.

Para elevação da creatinina sérica de Grau 4, Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para elevações da creatinina sérica de Grau 2 ou 3, Opdualag deve ser suspenso e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, Opdualag pode ser retomado após redução dos corticosteroides. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para o equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona e Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente.

Endocrinopatias imunitárias
Foram observadas endocrinopatias graves, incluindo hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiência suprarrenal (incluindo insuficiência adrenocortical secundária), hipofisite (incluindo hipopituitarismo) e diabetes mellitus com nivolumab em associação com relatlimab. Foram observados casos de cetoacidose diabética com nivolumab em monoterapia e que podem potencialmente ocorrer com nivolumab em associação com relatlimab (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados em relação aos sinais e sintomas clínicos de endocrinopatias e hiperglicemia e alterações na função da tiroide (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento, e como indicado com base na avaliação clínica). Os doentes podem apresentar-se com fadiga, cefaleia, alterações do estado mental, dor abdominal, alteração dos hábitos intestinais, e hipotensão, ou sintomas não específicos que podem assemelhar-se a outras causas tais como metástases cerebrais ou doença subjacente. A menos que uma etiologia alternativa tenha sido identificada, os sinais e sintomas de endocrinopatias devem ser considerados relacionados com o sistema imunitário.

Disfunção da tiroide
Para o hipotiroidismo sintomático, Opdualag deve ser suspenso, e deve ser iniciada a terapêutica de substituição da hormona da tiroide conforme necessário. Para o hipertiroidismo sintomático, Opdualag deve ser suspenso e deve ser iniciada medicação antitiroideia conforme necessário. Deve considerar-se a utilização de corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona se houver suspeitas de inflamação aguda da tiroide. Após melhoria, Opdualag pode ser retomado após redução dos corticosteroides, se necessário. A monitorização da função da tiroide deve ser continuada de modo a assegurar que é utilizada a reposição hormonal apropriada. Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente no caso de hipertiroidismo ou hipotiroidismo potencialmente fatais (Grau 4).

Insuficiência suprarrenal
Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente no caso de insuficiência suprarrenal grave (Grau 3) ou potencialmente fatal (Grau 4). Para insuficiência suprarrenal sintomática de Grau 2, Opdualag deve ser suspenso, e deve ser iniciada a substituição fisiológica de corticosteroides

conforme necessário. A monitorização da função suprarrenal e dos níveis hormonais deve ser continuada de modo a assegurar que é utilizada a reposição de corticosteroides apropriada.

Hipofisite
Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente no caso de hipofisite potencialmente fatal (Grau 4). Para hipofisite sintomática de Grau 2 ou 3, Opdualag deve ser suspenso, e deve ser iniciada a substituição hormonal conforme necessário. Deve considerar-se a utilização de corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona se houver suspeitas de inflamação aguda da hipófise. Após melhoria, Opdualag pode ser retomado após redução dos corticosteroides, se necessário. A monitorização da função hipofisária e dos níveis hormonais deve ser continuada de modo a assegurar a utilização da reposição hormonal apropriada.

Diabetes mellitus
Para diabetes sintomática, Opdualag deve ser suspenso, e deve ser iniciada a reposição com insulina conforme necessário. A monitorização de glicemia deve ser continuada de modo a assegurar que é utilizada a reposição de insulina apropriada. Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente no caso de diabetes potencialmente fatal.

Reações adversas cutâneas imunitárias
Foram observadas erupções cutâneas graves com nivolumab em associação com relatlimab (ver secção 4.8). Opdualag deve ser suspenso no caso de erupção cutânea de Grau 3 e descontinuado no caso de erupção cutânea de Grau 4. As erupções cutâneas graves devem ser controladas com uma dose elevada de corticosteroides equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Foram observados casos raros de SSJ e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns deles fatais, com nivolumab em monoterapia e que podem potencialmente ocorrer com nivolumab em associação com relatlimab. Caso haja suspeita de sinais e sintomas de SSJ ou de NET, Opdualag deve ser suspenso e o doente deve ser encaminhado para uma unidade especializada para avaliação e tratamento. Caso o doente tenha SSJ ou NET confirmada com o uso de Opdualag, é recomendada a descontinuação permanente do tratamento (ver secção 4.2).

Deve ter-se precaução ao considerar-se o uso de Opdualag num doente que experienciou previamente uma reação adversa cutânea grave ou potencialmente fatal no tratamento prévio com outros agentes estimulantes imunitários anticancerígenos.

Miocardite imunitária
Observou-se miocardite imunitária grave com nivolumab em associação com relatlimab. O diagnóstico de miocardite requer um índice de suspeição elevado. Os doentes com sintomas cardíacos ou cardiopulmonares devem ser avaliados quanto a uma potencial miocardite. Se houver suspeita de miocardite, deve ser prontamente iniciada uma dose elevada de esteroides (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona) e efetuada rapidamente uma consulta de cardiologia com estabelecimento de diagnóstico de acordo com orientações clínicas atuais. Após ser estabelecido o diagnóstico de miocardite, Opdualag deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente, conforme descrito abaixo.

Para miocardite de Grau 3 ou 4, Opdualag tem de ser descontinuado permanentemente e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona (ver secção 4.2).

Para miocardite de Grau 2, Opdualag deve ser suspenso e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, a retoma de Opdualag pode ser considerada após redução dos corticosteroides. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para o equivalente a 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona e Opdualag tem de descontinuado permanentemente (ver secção 4.2).

Outras reações adversas imunitárias
As seguintes reações adversas imunitárias clinicamente significativas foram raramente notificadas em doentes tratados com nivolumab em associação com relatlimab: uveíte, pancreatite, síndrome de Guillain-Barré, miosite/rabdomiólise, encefalite, anemia hemolítica, doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

As seguintes reações adversas imunitárias adicionais clinicamente significativas foram raramente notificadas com nivolumab em monoterapia ou nivolumab em associação com outros fármacos aprovados: desmielinização, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo facial e do nervo abducente), miastenia gravis, síndrome miasténico, meningite assética, gastrite, sarcoidose, duodenite, hipoparatiroidismo e cistite não infeciosa.

Para suspeitas de reações adversas imunitárias, deve ser efetuada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade das reações adversas, Opdualag deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Após melhoria, Opdualag pode ser retomado após redução dos corticosteroides. Opdualag tem de ser permanentemente descontinuado para qualquer reação adversa imunitária grave recorrente, e para qualquer reação adversa imunitária potencialmente fatal.

Outras advertências e precauções importantes, incluindo efeitos de classe
No período de pós-comercialização, foram notificadas rejeições de transplante de órgão sólido em doentes tratados com inibidores PD-1. O tratamento com nivolumab em associação com relatlimab pode aumentar o risco de rejeição nos recetores de transplante de órgão sólido. O benefício do tratamento com nivolumab em associação com relatlimab *versus* o risco de uma possível rejeição de órgão deverá ser considerado nestes doentes.

A linfohistiocitose hemofagocítica (LHH) tem sido observada com nivolumab em monoterapia, nivolumab em associação com relatlimab e nivolumab em associação com outros fármacos com um acontecimento fatal notificado com nivolumab em associação com relatlimab. Deve-se ter precaução ao administrar nivolumab em associação com relatlimab. Se a LHH for confirmada, a administração de nivolumab em associação com relatlimab deve ser interrompida e o tratamento para a LHH deve ser iniciado.

Em doentes tratados com nivolumab antes ou depois do transplante alogénico de células hematopoiéticas (HSCT) foi notificada doença de enxerto contra hospedeiro (GVHD) grave e de aparecimento rápido, em alguns casos com desfecho fatal. O tratamento com nivolumab em associação com relatlimab pode aumentar o risco de GVHD grave e de morte em doentes com transplante alogénico de células hematopoiéticas prévio, principalmente naqueles com GVHD prévia. Nestes doentes deve ser considerado o benefício do tratamento com nivolumab em associação com relatlimab *versus* o possível risco.

Reações relacionadas com perfusão
Nos estudos clínicos de nivolumab em associação com relatlimab, foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão (ver secção 4.8). No caso da ocorrência de reação grave ou potencialmente fatal relacionada com a perfusão, a perfusão de Opdualag tem de ser descontinuada e administrada terapêutica médica apropriada. Os doentes com reações ligeiras ou moderadas relacionadas com a perfusão, podem receber Opdualag com acompanhamento rigoroso e tratamento preventivo de acordo com as orientações locais para a profilaxia de reações relacionadas com a perfusão.

Doentes excluídos do estudo clínico principal do melanoma avançado
Os doentes com doença autoimune ativa, condições médicas que requeiram tratamento sistémico com medicamentos imunossupressores ou corticosteroides em dose moderada ou alta, melanoma da úvea, metástases leptomeníngeas ou cerebrais ativas ou não tratadas, e os doentes com história de miocardite, níveis elevados de troponina > 2 vezes o LSN ou pontuação do estado funcional ECOG ≥ 2 foram excluídos do estudo clínico principal de nivolumab em associação com relatlimab. Na

ausência de dados, nivolumab em associação com relatlimab deve ser utilizado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Cartão para o doente
O prescritor tem de discutir com o doente os riscos da terapêutica de Opdualag. O cartão para o doente será fornecido ao doente e este será instruído a trazer o cartão sempre consigo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nivolumab e relatlimab são ambos anticorpos monoclonais humanos e, como tal, não foram realizados estudos de interação. Como os anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) nem por outras enzimas que metabolizam substâncias ativas, não se antecipa que a inibição ou indução destas enzimas pela coadministração de medicamentos afete a farmacocinética de relatlimab ou nivolumab.

Não se espera que nivolumab e relatlimab afetem a farmacocinética de outras substâncias ativas que são metabolizadas pelas enzimas do CYP dada a falta de modulação significativa das citocinas por nivolumab e relatlimab e, por conseguinte, a falta de efeito na expressão da enzima do citocromo P450.

Imunossupressão sistémica
O uso de corticosteroides sistémicos e de outros imunossupressores no basal, antes de iniciar nivolumab em associação com relatlimab, deve ser evitado devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica. Contudo, os corticosteroides sistémicos e outros imunossupressores podem ser utilizados depois de iniciar nivolumab em associação com relatlimab, para o tratamento de reações adversas imunitárias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção
Opdualag não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contracetivos eficazes, a menos que o benefício clínico compense o potencial risco. Deve ser utilizada contraceção eficaz por, pelo menos, 5 meses após a última dose de Opdualag.

Gravidez
A quantidade de dados sobre a utilização de nivolumab em associação com relatlimab em mulheres grávidas é limitada. Com base no seu mecanismo de ação e dados de estudos realizados em animais, nivolumab em associação com relatlimab pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Os estudos em animais que receberam nivolumab revelaram toxicidade embriofetal (ver secção 5.3). A IgG4 humana é conhecida por atravessar a barreira placentária e nivolumab e relatlimab são uma IgG4, consequentemente nivolumab e relatlimab têm potencial para ser transmitidos da mãe para o feto em desenvolvimento. Opdualag não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contracetivos eficazes, a menos que o benefício clínico compense o potencial risco.

Amamentação
Desconhece-se se nivolumab e/ou relatlimab são excretados no leite humano. As IgG humanas são conhecidas por serem excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo para concentrações baixas logo a seguir; consequentemente, não se pode excluir um risco para o lactente que é amamentado durante este curto período de tempo. Posteriormente, Opdualag pode ser utilizado durante a amamentação se clinicamente necessário.

Fertilidade
Não foram realizados estudos para avaliar o efeito de nivolumab e/ou relatlimab na fertilidade. Consequentemente, o efeito de nivolumab e/ou relatlimab na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Opdualag sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Devido às potenciais reações adversas tais como a fadiga e as tonturas (ver secção 4.8), os doentes devem ser alertados para serem cautelosos quando conduzem ou operam máquinas até estarem certos que Opdualag não os afeta.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
Nivolumab em associação com relatlimab está associado com reações adversas imunitárias (ver "Descrição de reações adversas selecionadas" abaixo). As normas orientadoras para o controlo destas reações adversas estão descritas na secção 4.4.

As reações adversas mais frequentes são fadiga (41%), dor musculosquelética (32%), erupção cutânea (29%), artralgia (26%), diarreia (26%), prurido (26%), cefaleia (20%), náuseas (19%), tosse (16%), apetite diminuído (16%), hipotiroidismo (16%), dor abdominal (14%), vitiligo (13%), pirexia (12%), obstipação (11%), infeção do trato urinário (11%), dispneia (10%) e vómitos (10%).

As reações adversas graves mais frequentes são insuficiência suprarrenal (1,4%), anemia (1,4%), dorsalgia (1,1%), colite (1,1%), diarreia (1,1%), miocardite (1,1%), pneumonia (1,1%) e infeção do trato urinário (1,1%). As incidências de reações adversas de Grau 3-5 em doentes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) foram 43% para nivolumab em associação com relatlimab e 35% para os doentes tratados com nivolumab.

Lista tabelar de reações adversas
A segurança de nivolumab em associação com relatlimab foi avaliada em 355 doentes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) (estudo CA224047). As reações adversas notificadas no conjunto de dados para doentes tratados com nivolumab em associação com relatlimab, com uma mediana de seguimento de 19,94 meses, são apresentadas na Tabela 2. As frequências incluídas acima e na Tabela 2 baseiam-se nas frequências de acontecimentos adversos por todas as causas. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muito raros (< 1/10 000) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas em estudos clínicos

Infeções e infestações	
Muito frequentes	infeção do trato urinário
Frequentes	infeção das vias respiratórias superiores
Pouco frequentes	foliculite
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	anemia[a], linfopenia[a], neutropenia[a], leucopenia[a]
Frequentes	trombocitopenia[a], eosinofilia
Pouco frequentes	anemia hemolítica
Doenças endócrinas	
Muito frequentes	hipotiroidismo
Frequentes	insuficiência suprarrenal, hipofisite, hipertiroidismo, tiroidite
Pouco frequentes	hipopituitarismo, hipogonadismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	apetite diminuído
Frequentes	diabetes mellitus, hipoglicemia[a], peso diminuído, hiperuricemia, hipoalbuminemia, desidratação

Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	estado confusional
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	cefaleia
Frequentes	neuropatia periférica, tonturas, disgeusia
Pouco frequentes	encefalite, síndrome de Guillain-Barré, neurite ótica
Afeções oculares	
Frequentes	uveíte, insuficiência visual, olho seco, hipersecreção lacrimal
Pouco frequentes	doença de Vogt-Koyanagi-Harada, hiperemia ocular
Cardiopatias	
Frequentes	miocardite
Pouco frequentes	derrame pericárdico
Vasculopatias	
Frequentes	flebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	dispneia, tosse
Frequentes	pneumonite[b], congestão nasal
Pouco frequentes	asma, derrame pleural
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia, vómitos, náuseas, dor abdominal, obstipação
Frequentes	colite, pancreatite, gastrite, disfagia, estomatite, boca seca
Pouco frequentes	esofagite
Raros	insuficiência pancreática exócrina
Desconhecida	doença celíaca
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	hepatite
Pouco frequentes	colangite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	erupção cutânea, vitíligo, prurido
Frequentes	alopécia, queratose liquenóide, reação de fotossensibilidade, xerose cutânea
Pouco frequentes	penfigoide, psoríase, urticária
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	dor musculoesquelética, artralgia
Frequentes	artrite, espasmos musculares, fraqueza muscular
Pouco frequentes	miosite, síndrome de Sjogren, polimialgia reumática, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	insuficiência renal, proteinúria
Pouco frequentes	nefrite
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	azoospermia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	fadiga, pirexia
Frequentes	edema, estado gripal, arrepios
Raros	serosite

Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	AST aumentada[a], ALT aumentada[a], hiponatremia[a], creatinina aumentada[a], fosfatase alcalina aumentada[a], hipercaliemia[a], hipocalcemia[a], hipomagnesemia[a], hipercalcemia[a], hipocaliemia[a]
Frequentes	bilirrubina aumentada[a], hipernatremia[a], hipermagnesemia[a], troponina aumentada, gama-glutamiltransferase aumentada, lactato desidrogenase no sangue aumentada, lipase aumentada, amilase aumentada
Pouco frequentes	proteína C reativa aumentada, velocidade de sedimentação de eritrócitos aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Frequentes	reação relacionada com a perfusão

[a] As frequências de termos laboratoriais refletem a proporção de doentes que experienciaram agravamento desde o basal em medições laboratoriais.

[b] Foi notificado um caso fatal no estudo clínico.

Descrição de reações adversas selecionadas

Pneumonite imunitária
Em doentes tratados com nivolumab em associação com relatlimab, a pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial e infiltração pulmonar, ocorreu em 5,1% dos doentes. As incidências de acontecimentos de Grau 3/4 foram 0,8%. Ocorreram acontecimentos fatais em 0,28% dos doentes. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 28 semanas (intervalo: 3,6-94,4). A resolução ocorreu em 83,3% dos doentes com uma mediana de tempo para resolução de 12,0 semanas (intervalo: 2,1-29,7^{+}). A pneumonite imunitária levou à descontinuação permanente de nivolumab em associação com relatlimab em 1,7% dos doentes e requereu a administração de corticosteroides em dose alta (prednisona ≥ 40 mg por dia ou equivalente) em 55,6% dos doentes com pneumonite imunitária.

Colite imunitária
Em doentes tratados com nivolumab em associação com relatlimab, ocorreram diarreia, colite ou defecação frequente em 15,8% dos doentes. As incidências de acontecimentos de Grau 3/4 foram 2,0%. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 14 semanas (intervalo: 0,1-95,6). A resolução ocorreu em 92,7% dos doentes com uma mediana de tempo para resolução de 3,9 semanas (intervalo: 0,1-136,9^{+}). A colite imunitária levou à descontinuação permanente de nivolumab em associação com relatlimab em 2,0% dos doentes e requereu a administração de corticosteroides em dose alta (prednisona ≥ 40 mg por dia ou equivalente) em 33,9% dos doentes com colite imunitária.

Hepatite imunitária
Em doentes tratados com nivolumab em associação com relatlimab, ocorreram alterações nos testes de função hepática em 13,2% dos doentes. As incidências de acontecimentos de Grau 3/4 foram 3,9%. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 11 semanas (intervalo: 2,0-144,9). A resolução ocorreu em 78,7% dos doentes com uma mediana de tempo para resolução de 6,1 semanas (intervalo: 1,0-88,1^{+}). A hepatite imunitária levou à descontinuação permanente de nivolumab em associação com relatlimab em 2,0% dos doentes e requereu a administração de corticosteroides em dose alta em 38,3% dos doentes com hepatite imunitária.

Nefrite ou insuficiência renal imunitárias
Em doentes tratados com nivolumab em associação com relatlimab, ocorreram nefrite ou disfunção renal em 4,5% dos doentes. As incidências de acontecimentos de Grau 3/4 foram 1,4%. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 21 semanas (intervalo: 1,9-127,9). A resolução ocorreu em 81,3% dos doentes com uma mediana de tempo para resolução de 8,1 semanas (intervalo: 0,9-91,6^{+}). A nefrite e disfunção renal imunitárias levaram à descontinuação permanente de nivolumab em associação com relatlimab em 1,1% dos doentes e requereu a administração de corticosteroides em dose alta (prednisona ≥ 40 mg por dia ou equivalente) em 25,0% dos doentes com nefrite e disfunção renal imunitárias.

Endocrinopatias imunitárias
Em doentes tratados com nivolumab em associação com relatlimab, as endocrinopatias ocorreram em 26% dos doentes.
As doenças da tiroide, incluindo hipotiroidismo ou hipertiroidismo, ocorreram em 20,8% dos doentes. Não houve incidências de doenças da tiroide de Grau 3/4. Ocorreu insuficiência suprarrenal (incluindo insuficiência adrenocortical aguda) em 4,8% dos doentes. A incidência de acontecimentos de insuficiência suprarrenal de Grau 3/4 foi de 1,4%. Não houve incidências de hipopituitarismo de Grau 3/4. Ocorreu hipofisite em 1,1% dos doentes. A incidência de hipofisite de Grau 3/4 foi de 0,3%. Ocorreu diabetes mellitus (incluindo a diabetes mellitus do tipo 1) em 0,3% dos doentes. As incidências de diabetes mellitus de Grau 3/4 foram de 0,3%.
A mediana de tempo para o aparecimento destas endocrinopatias foi de 13 semanas (intervalo: 1,0-73,0). A resolução ocorreu em 27,7% dos doentes. O intervalo de tempo de resolução foi de 0,4 a 176,0^{+} semanas. As endocrinopatias imunitárias levaram à descontinuação permanente de nivolumab em associação com relatlimab em 1,1% dos doentes e requereu a administração de corticosteroides em dose alta (prednisona ≥ 40 mg por dia ou equivalente) em 7,4% dos doentes com endocrinopatias imunitárias.

Reações adversas cutâneas imunitárias
Em doentes tratados com nivolumab em associação com relatlimab, ocorreu erupção cutânea, incluindo prurido e vitíligo, em 45,1% dos doentes. As incidências de acontecimentos de Grau 3/4 foram 1,4%. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 8 semanas (intervalo: 0,1-116,4). A resolução ocorreu em 47,5% dos doentes. o intervalo de tempo de resolução foi de 0,1 a 166,9^{+} semanas. As reações adversas cutâneas imunitárias levaram à descontinuação permanente de nivolumab em associação com relatlimab em 0,3% dos doentes e requereu a administração de corticosteroides em dose alta (prednisona ≥ 40 mg por dia ou equivalente) em 3,8% dos doentes com reações adversas cutâneas imunitárias.

Miocardite imunitária
Em doentes tratados com nivolumab em associação com relatlimab, a miocardite ocorreu em 1,4% dos doentes. As incidências de acontecimentos de Grau 3/4 foram 0,6%. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 4,14 semanas (intervalo: 2,1-6,3). A resolução ocorreu em 100% dos doentes com uma mediana de tempo para resolução de 3 semanas (1,9-14,0). A miocardite levou à descontinuação permanente de nivolumab em associação com relatlimab em 1,4% dos doentes e requereu a administração de corticosteroides em dose alta (prednisona ≥ 40 mg por dia ou equivalente) em 100% dos doentes com miocardite imunitária.

Reações relacionadas com a perfusão
Em doentes tratados com nivolumab em associação com relatlimab, a hipersensibilidade/reações à perfusão ocorreu em 6,8% dos doentes. Todas as incidências foram de Grau 1/2.

Alterações laboratoriais
Em doentes tratados com nivolumab em associação com relatlimab, a proporção de doentes que apresentou uma alteração dos valores basais para alterações laboratoriais de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 3,6% para a anemia, 5,2% para a linfopenia, 0,3% para a neutropenia, 0,6% para o aumento da fosfatase alcalina, 2,9% para o aumento da AST, 3,5% para o aumento da ALT, 0,3% para o aumento da bilirrubina total, 0,9% para o aumento da creatinina, 1,5% para a hiponatremia, 1,8% para a hipercaliemia, 0,3% para a hipocaliemia, 0,9% para a hipercalcemia, 0,6% para a hipocalcemia, 0,9% para a hipermagnesemia e 0,6% para a hipomagnesemia.

Imunogenicidade
No estudo CA224047, dos doentes avaliados quanto à presença de anticorpos anti-fármacos, a incidência de anticorpos anti-relatlimab emergentes com o tratamento e de anticorpos neutralizantes contra relatlimab no grupo Opdualag foi de 5,6% (17/301) e de 0,3% (1/301), respetivamente. A incidência de anticorpos anti-nivolumab emergentes com o tratamento e de anticorpos neutralizantes contra nivolumab no grupo Opdualag foi de 4,0% (12/299) e de 0,3% (1/299), respetivamente, que foram semelhantes à observada no grupo nivolumab de 6,7% (19/283) e 0,4% (1/283), respetivamente.

Não houve evidência de alteração da PK, da eficácia ou do perfil de segurança com o desenvolvimento de anticorpos anti-nivolumab ou anti-relatlimab.

Populações especiais

Idosos
Não foram notificadas diferenças entre idosos (≥ 65 anos) e doentes com idade inferior (ver secção 5.1.).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, e instituído tratamento sintomático adequado imediatamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais, código ATC: L01FY02.

Mecanismo de ação
Opdualag é uma associação de dose fixa (ADF) de nivolumab, um inibidor de morte programada 1 (anti-PD-1) e relatlimab, um inibidor do gene de ativação linfocitária 3 (anti-LAG-3).

A ligação dos ligandos PD-1, PD-L1 e PD-L2 ao recetor PD-1 encontrado nas células T inibe a proliferação de células T e a produção de citocina. A regulação positiva dos ligandos PD-1 ocorre em alguns tumores, e a sinalização através desta via pode contribuir para a inibição da vigilância imunitária ativa dos tumores pelas células T. Nivolumab é um anticorpo monoclonal humano da IgG4 que se liga ao recetor PD-1, bloqueia a interação com os seus ligandos PD-L1 e PD-L2 e reduz a inibição da resposta imunitária mediada pela via PD-1, incluindo a resposta imunitária antitumoral. Em modelos tumorais de ratinhos singeneicos, o bloqueio da atividade PD-1 resultou numa diminuição do crescimento do tumor.

Relatlimab é um anticorpo monoclonal humano da IgG4 que se liga ao recetor LAG-3, bloqueia a sua interação com os ligandos, incluindo MHC II, e reduz a inibição da resposta imunitária mediada pela via LAG-3. O antagonismo desta via promove a proliferação de células T e a secreção de citocina.

A associação de nivolumab (anti-PD-1) e relatlimab (anti-LAG-3) resulta num aumento da ativação das células T em comparação com a atividade de qualquer um dos anticorpos isoladamente. Em modelos tumorais de murinos singeneicos, o bloqueio de LAG-3 potencia a atividade antitumoral do bloqueio de PD-1, o que inibe o crescimento tumoral e promove a regressão tumoral.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo de fase 2/3 aleatorizado de nivolumab em associação com relatlimab vs. nivolumab em doentes com melanoma metastático ou irressecável previamente não tratado (CA224047)
A segurança e eficácia de nivolumab em associação com relatlimab para o tratamento de doentes com melanoma metastático ou irressecável previamente não tratado foram avaliadas num estudo de fase 2/3 aleatorizado, em dupla ocultação (CA224047). O estudo incluiu doentes com uma pontuação

do estado funcional ECOG de 0 ou 1 e melanoma confirmado histologicamente de estádio III (irressecável) ou estádio IV de acordo com o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), versão 8. Foi permitido aos doentes terem recebido anteriormente uma terapia adjuvante ou neoadjuvante para o melanoma (a terapia anti-PD-1, anti-CTLA-4 ou BRAF-MEK foi permitida desde que tivessem decorrido pelo menos 6 meses entre a última dose de terapia e a data de recorrência; a terapia de interferão foi permitida desde que a última dose tivesse sido administrada pelo menos 6 semanas antes da aleatorização). Foram excluídos do estudo os doentes com doença autoimune ativa, história de miocardite, níveis elevados de troponina > 2 vezes o LSN, ou pontuação do estado funcional ECOG ≥ 2, condições médicas que requeiram tratamento sistémico com corticosteroides ou medicamentos imunossupressores de dose moderada ou alta, melanoma uveal e metástases cerebrais ou leptomeníngeas ativas ou não tratadas (ver secção 4.4).

Um total de 714 doentes foram aleatorizados para receber ou nivolumab em associação com relatlimab (n = 355) ou nivolumab (n = 359). Os doentes no braço da associação receberam 480 mg de nivolumab/160 mg de relatlimab durante 60 minutos a cada 4 semanas. Os doentes no braço de nivolumab receberam nivolumab 480 mg a cada 4 semanas. A aleatorização foi estratificada por PD-L1 do tumor (≥ 1% *vs.* < 1) utilizando o teste PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, e pela expressão de LAG-3 (≥ 1% *vs.* < 1), tal como determinado por um ensaio IHC de LAG-3 analiticamente validado, o estado de mutação BRAF V600 e o estádio M de acordo com o sistema de estadiamento do AJCC, versão 8 (M0/M1any[0] *vs.* M1any[1]). Os doentes foram tratados até à progressão da doença ou toxicidade não aceitável. As avaliações dos tumores, de acordo com o *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), versão 1.1, foram realizadas 12 semanas após a aleatorização e continuadas a cada 8 semanas até 52 semanas e depois a cada 12 semanas, até à progressão da doença ou descontinuação do tratamento, o que ocorrer mais tarde. A medida primária de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão determinada por revisão central independente e em ocultação (*Blinded Independent Central Review*, BICR). As medidas secundárias de eficácia incluíram a sobrevivência global (OS) e a taxa de resposta global (ORR) segundo a BICR. A ordem hierárquica dos testes estatísticos foi PFS seguida por OS e depois ORR. As medidas de resultados primários e secundários foram avaliadas na população com intenção para tratar (ITT). Não foi realizado qualquer teste formal da ORR, dado que a comparação formal da OS não foi estatisticamente significativa.

As características basais na população ITT estavam equilibradas entre os dois grupos. A mediana de idades foi de 63 anos (intervalo: 20-94), com 47% ≥ 65 anos e 19% ≥ 75 anos. A maioria dos doentes eram caucasianos (97%) e do sexo masculino (58%). A pontuação do estado funcional ECOG no basal foi 0 (67%) ou 1 (33%). A maioria dos doentes apresentava doença de estádio IV de acordo com o AJCC (92%); 38,9% apresentavam M1c; 2,4% apresentavam doença M1d; 8,7% tinham recebido previamente terapêuticas sistémicas; 36% apresentavam níveis de LDH no basal superiores ao LSN ao entrar no estudo. Trinta e nove por cento dos doentes apresentavam melanoma com mutações BRAF positivas; 75% apresentavam LAG-3 ≥ 1% e 41% apresentavam expressão de PD-L1 na membrana tumoral ≥ 1%. Entre os doentes com expressão quantificável de PD-L1 tumoral, a distribuição dos doentes foi equilibrada nos dois grupos de tratamento. Os dados demográficos e as características basais da doença em doentes com uma expressão de PD-L1 < 1% foi, regra geral, equilibrada entre os dois braços de tratamento.

Numa análise primária na população ITT com uma mediana de seguimento de 13,21 meses (intervalo: 0-33,1 meses), observou-se uma melhoria estatisticamente significativa da PFS com uma mediana da PFS de 10,12 meses no grupo de nivolumab em associação com relatlimab, em comparação com 4,63 meses no grupo de nivolumab (HR = 0,75; IC 95%: 0,62; 0,92; p = 0,0055). No momento da análise OS final pré-especificada na população ITT, com uma mediana de seguimento de 19,3 meses, a OS não foi estatisticamente significativa (HR = 0,80, IC 95%: 0,64; 1,01).

Análise de subgrupos pré-especificados por expressão PD-L1 no tumor < 1%

Os resultados de eficácia principais para o subgrupo de doentes com uma expressão PD L1 no tumor < 1% de uma análise exploratória com mediana de seguimento de 17,78 meses (intervalo: 0,26-40,64 meses) estão resumidos na Tabela 3.

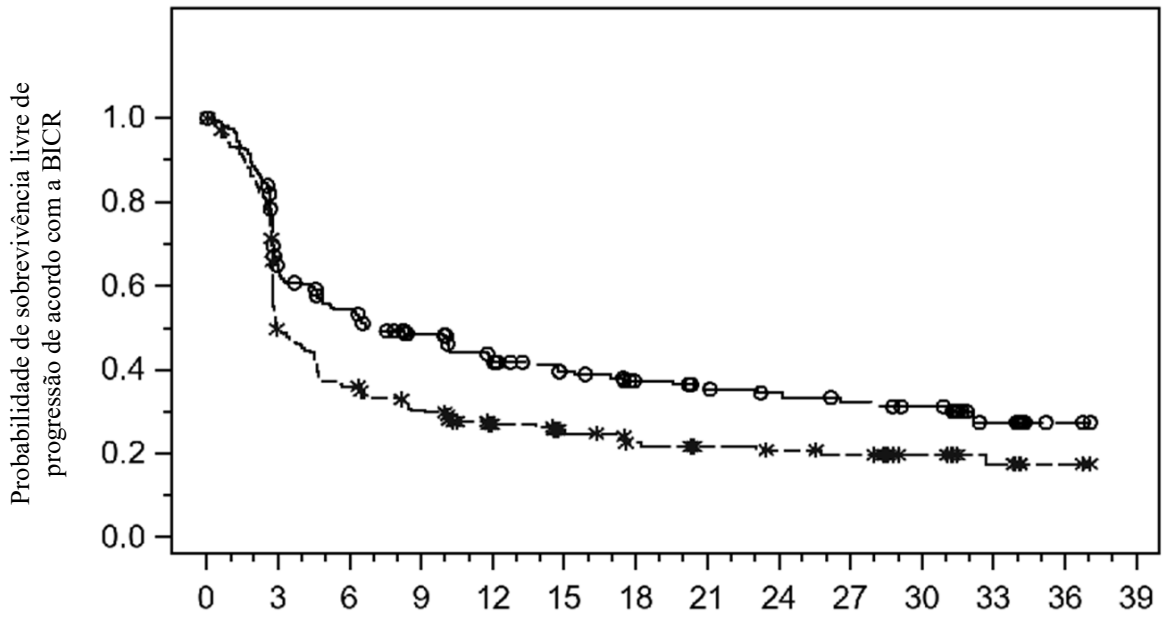
Tabela 3: Resultados de eficácia em doentes com expressão PD L1 < 1% da célula tumoral

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	**nivolumab (n = 212)**
Sobrevivência livre de progressão		
Taxa de risco (IC 95%)[a]	0,68 (0,53; 0,86)	
Mediana em meses	6,7	3,0
(IC 95%)	(4,7; 12,0)	(2,8; 4,5)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	42,3 (35,1; 49,4)	26,9 (20,9; 33,3)
Sobrevivência global[b]		
Taxa de risco (IC 95%)[a]	0,78 (0,59; 1,04)	
Mediana em meses	NA	27,0
(IC 95%)	(27,4; NA)	(17,1; NA)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	73,9 (67,4; 79,4)	67,4 (60,6; 73,3)
Taxa (IC 95%) aos 24 meses	59,6 (52,2; 66,2)	53,1 (45,8; 59,9)
Taxa de resposta global (%)	36,4	24,1
(IC 95%)	(29,8; 43,3)	(18,5; 30,4)
Taxa de resposta completa (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Taxa de resposta parcial (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Taxa de resposta estável (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

[a] Taxa de risco baseada no modelo de risco proporcional Cox não estratificado.
[b] Os resultados da OS ainda não eram passíveis de análise.
Mediana de seguimento: 17,78 meses.
NA = não alcançada.

As curvas de Kaplan-Meier da PFS e da OS em doentes com expressão PD L1 < 1% da célula tumoral são apresentadas nas Figuras 1 e 2, respetivamente.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da PFS em doentes com expressão PD-L1 < 1% da célula tumoral (CA224047)



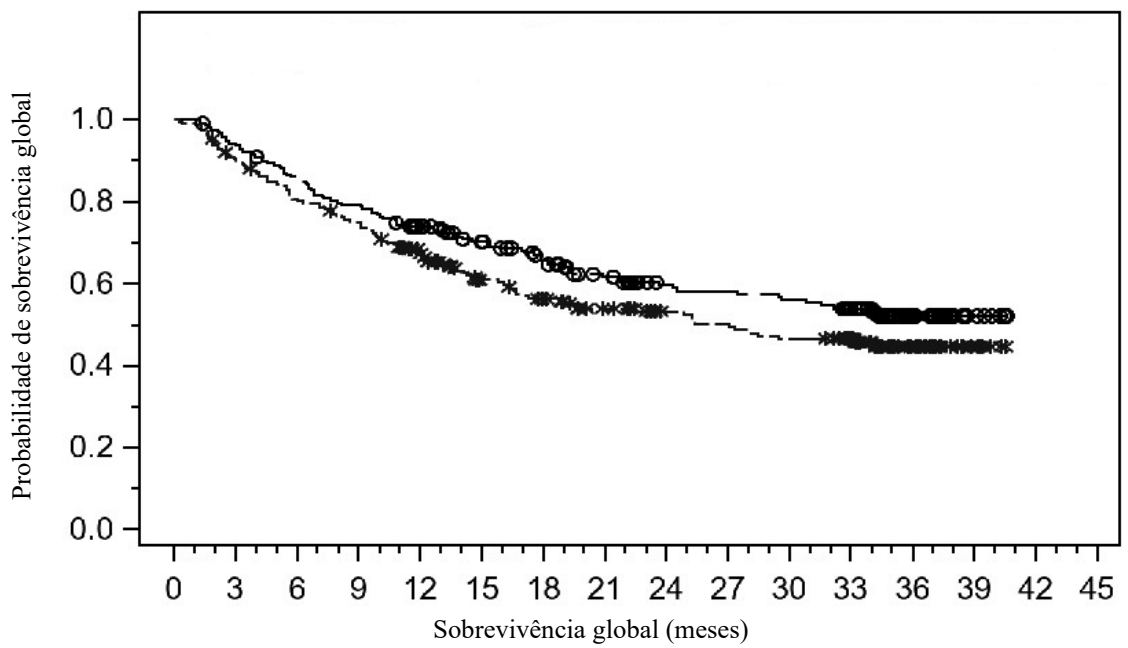
Número de indivíduos em risco

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 (acontecimentos: 124/209), mediana (IC 95%): 6,67 meses (4,67; 11,99)

- - -∗- - - Nivolumab (acontecimentos: 155/212), mediana (IC 95%): 2,96 meses (2,79; 4,50)

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier da OS em doentes com expressão PD-L1 < 1% da célula tumoral (CA224047)



Número de indivíduos em risco

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de relatlimab após a administração de nivolumab em associação com relatlimab foi caracterizada em doentes com vários cancros que receberam doses de relatlimab de 20 a 800 mg a cada 2 semanas e 160 a 1440 mg a cada 4 semanas como monoterapia ou em associação com doses de nivolumab de 80 ou 240 mg a cada 2 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas.

As concentrações em estado estacionário de relatlimab foram alcançadas às 16 semanas com um regime a cada 4 semanas e a acumulação sistémica foi de 1,9 vezes. A concentração média (C_{med}) de relatlimab após a primeira dose aumentou proporcionalmente em doses ≥ 160 mg a cada 4 semanas.

Tabela 4: Média geométrica (CV%) das exposições em estado estacionário de nivolumab e relatlimab após a associação de dose fixa de 480 mg de nivolumab e 160 mg de relatlimab a cada 4 semanas

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

Com base em análises PK da população, previu-se que a duração da perfusão ADF de nivolumab e relatlimab de 30 minutos e 60 minutos produziria exposições semelhantes (< 1% de diferença) de nivolumab e relatlimab.

No CA224047, a C_{min} da média geométrica de nivolumab em estado estacionário no braço de nivolumab em associação com relatlimab foi semelhante à observada no braço de nivolumab com uma taxa de média geométrica de 0,931 (IC 95%: 0,855-1,013).

Distribuição
O valor da média geométrica (CV%) para o volume de distribuição em estado estacionário de nivolumab é de 6,65 l (19,2%) e o de relatlimab é de 6,65 l (19,8%).

Biotransformação
Nivolumab e relatlimab são mAb de IgG4 terapêuticos que se espera que sejam catabolizados em pequenos péptidos, aminoácidos e pequenos hidratos de carbono por lisossoma ou endocitose mediada por recetores.

Eliminação
A depuração de nivolumab é 21,1% mais baixa [média geométrica (CV%), 7,57 ml/h (40,1%)] em estado estacionário do que aquela após a primeira dose [9,59 ml/h (40,3%)] e a semivida terminal (t1/2) é de 26,5 dias (36,4%).

A depuração de relatlimab é 9,7% mais baixa [média geométrica (CV%), 5,48 ml/h (41,3%)] em estado estacionário do que aquela após a primeira dose [6,06 ml/h (38,9%)]. Após a administração de relatlimab 160 mg e nivolumab 480 mg administrados a cada 4 semanas, a semivida efetiva (t1/2) da média geométrica (CV%) de relatlimab é de 26,2 dias (37%).

Populações especiais
Uma análise PK da população sugeriu que os seguintes fatores não tiveram qualquer efeito clinicamente importante na depuração de nivolumab e relatlimab: idade (intervalo: 17 a 92 anos), sexo [masculino (1 056) e feminino (657)] ou raça [caucasiana (1 655), afroamericana (167) e asiática (41)]. O peso corporal (intervalo: 37 a 170 kg) foi uma covariável significativa na PK de nivolumab e relatlimab, contudo, não ocorre qualquer impacto clinicamente relevante com base na análise da resposta à exposição.

População pediátrica
Os dados limitados sugerem que a depuração e o volume de distribuição de nivolumab em adolescentes com tumores sólidos foram 36% e 16% mais baixos, respetivamente, do que os dos doentes adultos de referência. Desconhece-se se o mesmo também se verifica em doentes com melanoma e se a depuração e o volume de distribuição de relatlimab também são mais baixos em adolescentes do que em adultos. Contudo, com base em simulações PK da população, espera-se que a exposição de nivolumab e relatlimab em adolescentes que pesem, no mínimo, 30 kg resulte em segurança e eficácia semelhantes às dos adultos com o mesmo peso, na mesma dose recomendada.

Compromisso renal
O efeito do compromisso renal na depuração de nivolumab e relatlimab foi avaliado por uma análise PK da população em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado em comparação com doentes com função renal normal. Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas na depuração de nivolumab ou relatlimab entre doentes com compromisso renal e doentes com função renal normal.

Compromisso hepático
O efeito do compromisso hepático na depuração de nivolumab e relatlimab foi avaliado por uma análise PK da população em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total [BT] inferior ou igual ao limite superior do normal [LSN] e AST superior ao LSN ou BT superior a 1 a 1,5 vezes o LSN e qualquer AST) ou compromisso hepático moderado (BT superior a 1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST) em comparação com os doentes com função hepática normal. Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas na depuração de nivolumab ou relatlimab entre doentes com compromisso hepático e doentes com função hepática normal.

Imunogenicidade
A baixa taxa de incidência observada de anticorpos anti-nivolumab emergentes com o tratamento e anticorpos anti-relatlimab emergentes com o tratamento não teve quaisquer efeitos na PK de nivolumab e relatlimab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nivolumab em associação com relatlimab
Não foram realizados estudos em animais com nivolumab em associação com relatlimab para avaliar a potencial carcinogenicidade, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

Num estudo de 1 mês em macacos aos quais foi administrado nivolumab e relatlimab, foi observada inflamação no sistema nervoso central (plexo coroide, vasculatura, meninges, medula espinal) e no trato reprodutivo (epidídimo, vesículas seminais e testículos). Embora não tenham sido estabelecidas margens de segurança para estes efeitos com a associação, estas ocorreram em doses que supõem níveis de exposição significativamente mais elevados (13 vezes no caso de nivolumab e 97 vezes no caso de relatlimab) do que os alcançados em doentes.

Relatlimab
Não existem dados disponíveis sobre o efeito de relatlimab na gravidez e reprodução. Num estudo de toxicidade embriofetal em ratinhos utilizando anticorpos murinos anti-LAG3, não foram observados efeitos maternos ou de desenvolvimento. Os efeitos de relatlimab no desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram avaliados; contudo, com base no mecanismo de ação, o bloqueio de LAG-3 com relatlimab pode ter um efeito negativo semelhante ao de nivolumab na gravidez. Não foram realizados estudos de fertilidade com relatlimab.

Nivolumab
Em modelos murinos de gravidez o bloqueio da via PD-L1 tem demonstrado interromper a tolerância para o feto e aumentado a perda fetal. Os efeitos de nivolumab no desenvolvimento pré-natal e pós-natal foram avaliados em macacos que receberam nivolumab duas vezes por semana desde o início da organogénese no primeiro trimestre até ao parto, em níveis de exposição 8 ou 35 vezes superiores aos observados na dose clínica de 3 mg/kg de nivolumab (com base na AUC). Verificou-se um aumento de perda fetal dependente da dose e aumento da mortalidade neonatal a partir do terceiro trimestre.

A restante descendência das fêmeas tratadas com nivolumab sobreviveu até ao término da gravidez sem sinais clínicos relacionados com o tratamento, alterações no desenvolvimento normal, efeitos no peso dos órgãos, nem alterações patológicas macro ou microscópicas. Os resultados para os índices de crescimento, tal como para os parâmetros teratogénicos, neurocomportamentais, imunológicos e clínicos patológicos ao longo do período de 6 meses pós-natal foram comparáveis aos do grupo de controlo. Contudo, com base no seu mecanismo de ação, a exposição fetal a nivolumab e, de forma semelhante, a relatlimab, pode aumentar o risco de desenvolvimento de doenças imunitárias ou alterar a resposta imunitária normal, tendo sido notificadas doenças imunitárias em ratinhos *knockout* PD-1 e PD-1/LAG-3. Não foram realizados estudos de fertilidade com nivolumab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Cloridrato de histidina monoidratado
Sacarose
Ácido pentético (Dietilenotriamina do ácido penta acético)
Polissorbato 80 (E433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos. A perfusão de Opdualag não deve ser administrada concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Após preparação da perfusão

A estabilidade química e física durante a utilização desde o tempo de preparação foi demonstrada da seguinte forma (os tempos incluem o período de administração):

Preparação da perfusão	**Estabilidade química e física durante a utilização**	
	Conservação de 2 °C a 8 °C protegido da luz	**Conservação a temperatura ambiente (≤ 25 °C) e com luz ambiente**
Sem diluição ou diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	30 dias	24 horas (do total de 30 dias de conservação)
Diluição com solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%)	7 dias	24 horas (do total de 7 dias de conservação)

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada, independentemente do solvente, deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem exceder 24 horas a 2 °C a 8 °C, a menos que a preparação tenha tido lugar em condições assépticas controladas e validadas (ver secção 6.6).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.
Os frascos para injetáveis fechados podem ser conservados a temperatura ambiente controlada (até 25 °C) até 72 horas.
Condições de conservação do medicamento após preparação da perfusão, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de um frasco para injetáveis de 25 ml (vidro do tipo I), com uma rolha (borracha de butilo revestida) e um selo de alumínio de abertura fácil amarelo. Cada frasco para injetáveis tem 21,3 ml de solução, o que inclui um excesso de 1,3 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Opdualag é fornecido como um frasco para injetáveis de dose única e não contém quaisquer conservantes. A preparação deve ser realizada por pessoal com formação de acordo com as regras de boas práticas, especialmente no que diz respeito à assepsia.

Opdualag pode ser utilizado para administração intravenosa quer:
- sem diluição, após ser transferido para um recipiente de perfusão utilizando uma seringa estéril apropriada; ou
- após diluição de acordo com as seguintes instruções:
  - a concentração final para perfusão deve estar entre 3 mg/ml de nivolumab e 1 mg/ml de relatlimab para 12 mg/ml de nivolumab e 4 mg/ml de relatlimab
  - o volume total de perfusão não pode exceder 160 ml. Para doentes com peso inferior a 40 kg, o volume total de perfusão não deve exceder 4 ml por quilograma de peso corporal do doente.

Para diluir o concentrado de Opdualag, pode ser utilizado quer:
- solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%); ou
- solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Preparação da perfusão
- Inspecionar o concentrado de Opdualag quanto a partículas ou alteração de cor. Não agitar o frasco para injetáveis. Opdualag é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela. Deite fora o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada, ou caso contenha partículas estranhas.
- Retirar o volume necessário de concentrado de Opdualag utilizando uma seringa estéril apropriada e transferir o concentrado para um recipiente estéril para administração intravenosa (acetato de etilvinilo (EVA), policloreto de vinilo [PVC] ou poliolefina).
- Se aplicável, diluir a solução de Opdualag com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Para facilitar a preparação, o concentrado pode também ser transferido diretamente para um saco pré-cheio contendo o volume apropriado de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).
- Misturar suavemente a perfusão por rotação manual. Não agitar.

Administração
A perfusão de Opdualag não pode ser administrada por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus.

Administrar a perfusão de Opdualag por via intravenosa durante um período de 30 minutos. Recomenda-se utilizar um recipiente de perfusão e um filtro em linha ou suplementar estéril, não pirogénico, de baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A perfusão de Opdualag é compatível com recipientes de EVA, PVC e poliolefinas, conjuntos de perfusão em PVC e filtros em linha com membrana de polietersulfona (PES), nylon e polifluoreto de vinilideno (PVDF) com tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm.
Não administrar outros medicamentos concomitantemente através da mesma linha de perfusão.
No final da perfusão de Opdualag, fazer correr na linha a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Eliminação
Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada de solução para perfusão. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1679/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de setembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante das substâncias ativas de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado-Membro onde o Opdualag é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/prestadores de cuidados que se espera virem a prescrever e utilizar Opdualag tenham acesso a/recebam o cartão para o doente.

O Cartão para o doente deve conter as seguintes mensagens-chave:
- Que o tratamento com Opdualag pode aumentar o risco de:
  - Pneumonite imunitária
  - Colite imunitária
  - Hepatite imunitária
  - Endocrinopatias imunitárias
  - Nefrite imunitária e disfunção renal
  - Reações adversas cutâneas imunitárias
  - Miocardite imunitária
  - Outras RAM imunitárias
- Sinais ou sintomas de questões de segurança e quando deverá ser consultado um Profissional de saúde
- Detalhes dos contactos do prescritor de Opdualag

O Titular da AIM deve acordar com a Autoridade Nacional Competente o formato e conteúdo do material educacional acima referido antes do lançamento do Opdualag em cada Estado-Membro.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Opdualag 240 mg/80 mg concentrado para solução para perfusão
nivolumab/relatlimab

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada ml de concentrado contém 12 mg de nivolumab e 4 mg de relatlimab.
Um frasco para injetáveis de 20 ml contém 240 mg de nivolumab e 80 mg de relatlimab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, ácido pentético, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1679/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Opdualag 240 mg/80 mg concentrado estéril
nivolumab/relatlimab

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada ml de concentrado contém 12 mg de nivolumab e 4 mg de relatlimab.
Um frasco para injetáveis de 20 ml contém 240 mg de nivolumab e 80 mg de relatlimab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, ácido pentético, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado estéril
20 ml

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via IV.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1679/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Opdualag 240 mg/80 mg concentrado para solução para perfusão
nivolumab/relatlimab

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante que guarde sempre consigo o cartão para o doente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Opdualag e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Opdualag
3. Como utilizar Opdualag
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Opdualag
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Opdualag e para que é utilizado

Opdualag é um medicamento para o cancro utilizado para o tratamento do melanoma avançado (um tipo de cancro da pele que pode alastrar-se para outras zonas do corpo). Pode ser utilizado em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

Opdualag contém duas substâncias ativas: nivolumab e relatlimab. Ambas as substâncias ativas são anticorpos monoclonais, proteínas concebidas para reconhecerem e se ligarem a uma substância alvo específica do organismo.Nivolumab liga-se a uma proteína alvo designada PD 1. Relatlimab liga-se a uma proteína alvo designada LAG-3.

PD 1 e LAG-3 podem bloquear a atividade das células T (um tipo de glóbulos brancos que faz parte do sistema imunitário, as defesas naturais do organismo). Pela fixação às duas proteínas, nivolumab e relatlimab bloqueiam as suas ações e previnem que bloqueiem as células T. Isto ajuda no aumento da atividade das células T contra as células cancerígenas do melanoma.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Opdualag

Opdualag não lhe deve ser administrado
- se tem alergia a nivolumab, relatlimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Opdualag, pois pode causar:
- Problemas com os seus pulmões tais como dificuldade em respirar ou tosse. Estes podem ser sinais de inflamação dos pulmões (pneumonite ou doença pulmonar intersticial).
- Diarreia (fezes aquosas, soltas ou moles) ou inflamação dos intestinos (colite), com sintomas tais como dor de estômago, e muco ou sangue nas fezes.

- Inflamação do fígado (hepatite). Os sinais e sintomas de hepatite podem incluir testes da função hepática alterados, amarelecimento da pele ou olhos (icterícia), dor na zona direita do estômago, ou cansaço.
- Inflamação ou problemas com os seus rins. Os sinais e sintomas podem incluir testes da função renal alterados, ou diminuição da quantidade de urina.
- Problemas das glândulas que produzem hormonas (incluindo a hipófise, a tiroide e as glândulas suprarrenais), que podem afetar o funcionamento destas glândulas. Os sinais e sintomas de que estas glândulas não estão a funcionar devidamente podem incluir fadiga (cansaço extremo), alterações no peso ou dor de cabeça e distúrbios visuais.
- Diabetes, incluindo um problema grave, por vezes potencialmente fatal devido ao ácido no sangue produzido pela diabetes (cetoacidose diabética). Os sintomas podem incluir sentir mais apetite ou sede do que habitualmente, necessidade de urinar com mais frequência, perda de peso, sensação de cansaço ou ter dificuldade em pensar com clareza, hálito com cheiro doce ou frutado, gosto doce ou metálico na boca, urina ou transpiração com cheiro diferente do habitual, sensação de doença ou estar doente, dor no estômago, respiração profunda ou rápida.
- Inflamação da pele que pode levar a reações graves da pele (conhecidas como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson). Os sinais e sintomas de reações graves da pele podem incluir erupção na pele, comichão, e descamação da pele (possivelmente fatal).
- Inflamação do músculo do coração (miocardite). Os sinais e sintomas podem incluir dor no peito, batimentos cardíacos irregulares e/ou rápidos, cansaço, inchaço dos tornozelos ou falta de ar.
- Linfohistiocitose hemofagocítica. Uma doença rara em que o seu sistema imunitário produz demasiadas células normais de combate à infeção denominadas histiócitos e linfócitos. Os sintomas podem incluir aumento do fígado e/ou baço, erupção da pele, inchaço dos gânglios linfáticos, problemas respiratórios, facilidade no aparecimento de nódoas negras, anomalias nos rins e problemas de coração.
- Rejeição de transplante de órgão sólido.
- Doença de enxerto contra hospedeiro após um transplante de células estaminais (em que as células transplantadas de um dador atacam as suas próprias células). Se recebeu um destes transplantes, o seu médico irá considerar se deve receber tratamento com Opdualag. A doença do enxerto contra hospedeiro pode ser grave e fatal.
- Reações relacionadas com a perfusão, que podem incluir falta de ar, comichão ou erupção na pele, tonturas ou febre.

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes sinais ou sintomas ou se estes se agravarem. Não tente tratar os seus sintomas com outros medicamentos. O seu médico poderá
- dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações e para diminuir os seus sintomas,
- omitir a sua dose seguinte de Opdualag,
- ou parar por completo o seu tratamento com Opdualag.

Ter em atenção que estes sinais e sintomas são por vezes retardados, e podem-se desenvolver semanas ou meses após a última dose. Antes do tratamento, o seu médico irá avaliar o seu estado de saúde geral. Também terá de realizar análises ao sangue durante o tratamento.

Confirme com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Opdualag se:
- tiver uma doença autoimune ativa (uma condição em que o organismo ataca as suas próprias células);
- tiver melanoma do olho;
- lhe tiver sido informado que o cancro alastrou para o cérebro;
- lhe foram administrados previamente medicamentos para suprimir o sistema imunitário.

Crianças e adolescentes
Opdualag não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos de idade.

Outros medicamentos e Opdualag
Antes de lhe ser administrado Opdualag, informe o seu médico se está a tomar algum medicamento que suprima o seu sistema imunitário, tal como os corticosteroides, pois estes medicamentos podem interferir com o efeito de Opdualag. Contudo, quando estiver a ser tratado com Opdualag, o seu

médico poderá dar-lhe corticosteroides para reduzir qualquer efeito indesejável que possa ter durante o seu tratamento.
Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou estiver a planear tomar outros medicamentos. Não tome quaisquer outros medicamentos durante o seu tratamento sem falar primeiro com o seu médico.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não utilize Opdualag se estiver grávida, a não ser que o seu médico tenha dito para o fazer. Os efeitos de Opdualag na mulher grávida não são conhecidos, mas é possível que as substâncias ativas, nivolumab e relatlimab, possam prejudicar um bebé ainda por nascer.
- Se estiver em risco de engravidar, tem de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com Opdualag e durante pelo menos 5 meses após a última dose de Opdualag.
- Se engravidar durante o tratamento com Opdualag, informe o seu médico.

Não se sabe se Opdualag pode passar para o leite materno e afetar um bebé a ser amamentado. Fale com o seu médico sobre os benefícios e riscos antes de amamentar durante ou após o tratamento com Opdualag.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Opdualag tem uma influência reduzida na capacidade de conduzir e utilizar máquinas; no entanto, tenha precaução quando realiza essas atividades até estar certo de que Opdualag não o afeta.

Cartão para o doente
Também encontrará informação relevante deste folheto informativo no cartão para o doente que lhe foi dado pelo seu médico. É importante que guarde sempre este cartão para o doente e que o mostre ao seu parceiro ou ao prestador de cuidados.

3. Como utilizar Opdualag

Que quantidade de Opdualag é administrada
A dose recomendada por perfusão em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos é 480 mg de nivolumab e 160 mg de relatlimab a cada 4 semanas. Esta dose é estabelecida para doentes adolescentes que pesem, no mínimo, 30 kg.

Dependendo da sua dose, a quantidade apropriada de Opdualag pode ser diluída, antes da administração, com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Opdualag pode também ser utilizado sem diluição.

Como Opdualag é administrado
Opdualag será administrado num hospital ou numa clínica sob a supervisão de um médico com experiência.

Opdualag será administrado como perfusão (gota a gota) numa veia, a cada 4 semanas. Cada perfusão demora cerca de 30 minutos s ser administrada.

O seu médico continuará a tratá-lo com Opdualag enquanto beneficiar dele ou até os efeitos indesejáveis se tornarem demasiado graves.

Se lhe faltar uma dose de Opdualag
É muito importante que receba todas as doses de Opdualag. Se falhou uma administração da dose, pergunte ao médico quando deverá receber a dose seguinte.

Se parar de utilizar Opdualag
A interrupção do tratamento pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com Opdualag a não ser que o tenha discutido com o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico discutirá o assunto consigo e explicará os riscos e benefícios do tratamento.

Tenha conhecimento de sintomas de inflamação importantes (descritos na secção 2 sob "advertências e precauções")**.** Opdualag atua no seu sistema imunitário e pode causar inflamação em algumas partes do seu organismo. A inflamação pode causar lesões graves ao seu organismo e algumas situações inflamatórias podem ser potencialmente fatais necessitando de tratamento ou que Opdualag seja retirado.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com Opdualag:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- infeção do trato urinário (as zonas do corpo que recolhem e expulsam a urina)
- diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue (que transportam o oxigénio) e de glóbulos brancos no sangue (linfócitos, neutrófilos, leucócitos; que são importantes no combate às infeções)
- função diminuída da glândula tiroide (que pode causar cansaço ou ganho de peso)
- diminuição do apetite
- dor de cabeça
- dificuldade em respirar, tosse
- diarreia (fezes aquosas, soltas ou moles), vómitos; náuseas; dor no estômago; obstipação
- erupção na pele (por vezes com bolhas), alteração da coloração da pele em manchas (vitiligo), comichão
- dor nos músculos, ossos e articulações
- sentir-se cansado ou fraco, febre.

As alterações nos resultados dos testes realizados pelo seu médico podem mostrar:
- função hepática alterada (aumentos das enzimas hepáticas fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase no sangue)
- função renal alterada (níveis aumentados de creatinina no sangue)
- diminuição de sódio e magnésio, e diminuição ou aumento de cálcio e potássio.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- infeções do trato respiratório superior (nariz e vias respiratórias superiores)
- diminuição do número de plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular), aumento de alguns glóbulos brancos no sangue
- redução da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais (glândulas situadas por cima dos rins), inflamação da hipófise situada na base do cérebro, função aumentada da glândula tiroide, inflamação da glândula tiroide
- diabetes, níveis baixos de açúcar no sangue; perda de peso, níveis altos do produto residual de ácido úrico no sangue, diminuição dos níveis da proteína albumina no sangue, desidratação
- estado de confusão
- inflamação dos nervos (causando dormência, fraqueza, formigueiro ou dor ardente nos braços e pernas), tonturas, alteração do paladar
- inflamação do olho (que causa dor e vermelhidão, problemas de visão ou visão turva), problemas de visão, olhos secos, produção excessiva de lágrimas
- inflamação do músculo do coração
- inflamação de uma veia, que pode causar vermelhidão, sensibilidade e inchaço

- inflamação dos pulmões (pneumonite), caracterizada por tosse e dificuldade em respirar; congestão nasal (nariz entupido)
- inflamação dos intestinos (colite), inflamação do pâncreas, inflamação do estômago (gastrite), dificuldade em engolir, úlceras na boca e herpes labial, boca seca
- inflamação do fígado (hepatite)
- perda ou enfraquecimento do cabelo não habitual (alopécia), zona isolada de crescimento de pele que se torna vermelha e causa comichão (queratose liquenóide), sensibilidade à luz, pele seca
- articulações dolorosas (artrite), espasmos musculares, fraqueza muscular
- insuficiência renal (alterações na quantidade ou cor da urina, sangue na urina, tornozelos inchados, perda de apetite), níveis elevados de proteínas na urina
- edema (inchaço), estado gripal, arrepios
- reações relacionadas com a administração do medicamento.

As alterações nos resultados dos testes realizados pelo seu médico podem mostrar:
- função hepática alterada (níveis aumentados do produto residual bilirrubina no sangue, níveis aumentados da enzima hepática gama-glutamiltransferase no sangue)
- aumento de sódio e magnésio
- aumento dos níveis de troponina (uma proteína libertada para o sangue quando o coração está danificado)
- aumento dos níveis da enzima que degrada a glucose (açúcar) (lactato desidrogenase), a enzima que degrada as gorduras (lipase), a enzima que degrada o amido (amilase)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- inflamação e infeção nos folículos pilosos
- distúrbio em que os glóbulos vermelhos no sangue são destruídos mais rapidamente do que podem ser produzidos (anemia hemolítica)
- função hipoativa da hipófise situada na base do cérebro; função hipoativa das glândulas produtoras das hormonas sexuais
- inflamação do cérebro, que pode incluir confusão, febre, problemas de memória ou convulsões (encefalite), uma inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades (síndrome de Guillain-Barré), inflamação do nervo ótico que pode causar uma perda completa ou parcial da visão
- um distúrbio inflamatório que afeta os olhos, a pele e as membranas das orelhas, cérebro e medula espinal (doença de Vogt-Koyanagi-Harada), olhos vermelhos
- fluidos em volta do coração
- asma
- inflamação do esófago (passagem entre a garganta e o estômago)
- inflamação do ducto biliar
- erupções na pele e bolhas nas pernas, braços e abdómen (penfigoide), doença da pele com manchas vermelhas engrossadas, muitas vezes com escamas prateadas (psoríase), urticária (prurido, erupção na pele irregular)
- inflamação dos músculos que causa fraqueza, inchaço e dor, doença em que o sistema imunitário ataca algumas glândulas do organismo que têm a finalidade de libertar substâncias para o exterior, tais como as que produzem lágrimas e saliva (síndrome de Sjogren), inflamação dos músculos que causa dor ou rigidez, inflamação das articulações (doença dolorosa das articulações), doença em que o sistema imunitário ataca os próprios tecidos, causando inflamação generalizada e danos nos tecidos dos órgãos afetados, como articulações, pele, cérebro, pulmões, rins e vasos sanguíneos (lúpus eritematoso sistémico)
- inflamação do rim
- ausência de esperma no sémen
- fluidos em volta dos pulmões.

As alterações nos resultados dos testes realizados pelo seu médico podem mostrar:
- aumento do nível de proteína C reativa
- velocidade de sedimentação dos glóbulos vermelhos aumentada.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)
- falta ou redução das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas (insuficiência pancreática exócrina)
- inflamação dos tecidos que revestem os pulmões (pleura), o coração (pericárdio) e o abdómen (peritoneu).

Outros efeitos indesejáveis que foram notificados com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- doença celíaca (caracterizada por sintomas como dor de estômago, diarreia e inchaço após o consumo de alimentos que contêm glúten)

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Opdualag

Opdualag irá ser-lhe administrado num hospital ou numa clínica e os profissionais de saúde serão responsáveis pela sua conservação.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.
O frasco para injetáveis fechado pode ser conservado a temperatura ambiente controlada (até 25 °C) até 72 horas.

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada da solução para perfusão. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Opdualag
- As substâncias ativas são nivolumab e relatlimab.
  Cada ml do concentrado para solução para perfusão contém 12 mg de nivolumab e 4 mg de relatlimab.
  Um frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 240 mg de nivolumab e 80 mg de relatlimab.

- Os outros componentes são histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, ácido pentético, polissorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Opdualag e conteúdo da embalagem
Opdualag concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é um líquido límpido a opalescente, incolor a ligeiramente amarelo que é, basicamente, isento de partículas.
Está disponível em embalagens contendo um frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Opdualag é fornecido como um frasco para injetáveis de dose única e não contém quaisquer conservantes. A preparação deve ser realizada por pessoal com formação de acordo com as regras de boas práticas, especialmente no que diz respeito à assepsia.

Opdualag pode ser utilizado para administração intravenosa quer:
- sem diluição, após ser transferido para um recipiente de perfusão utilizando uma seringa estéril apropriada; ou

- após diluição de acordo com as seguintes instruções:
  - a concentração final da perfusão deve estar entre 3 mg/ml de nivolumab e 1 mg/ml de relatlimab e 12 mg/ml de nivolumab e 4 mg/ml de relatlimab.
  - o volume total de perfusão não pode exceder 160 ml. Para doentes com peso inferior a 40 kg, o volume total de perfusão não deve exceder 4 ml por quilograma de peso corporal do doente.

Para diluir o concentrado de Opdualag, pode ser utilizado quer:
- solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%); ou
- solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Preparação da perfusão
- Inspecionar o concentrado de Opdualag quanto a partículas ou alteração de cor. Não agitar o frasco para injetáveis. Opdualag é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela. Deite fora o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada, ou caso contenha partículas estranhas.
- Retirar o volume necessário de concentrado de Opdualag utilizando uma seringa estéril apropriada e transferir o concentrado para um recipiente estéril para administração intravenosa (acetato de etilvinilo (EVA), policloreto de vinilo (PVC) ou poliolefina). Cada frasco para injetáveis tem 21,3 ml de solução, o que inclui um excesso de 1,3 ml.
- Se aplicável, diluir a solução de Opdualag com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Para facilitar a preparação, o concentrado pode também ser transferido diretamente para um saco pré-cheio contendo o volume apropriado de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).
- Misturar suavemente a perfusão por rotação manual. Não agitar.

Administração
A perfusão de Opdualag não pode ser administrada por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus.

Administrar a perfusão de Opdualag por via intravenosa durante um período de 30 minutos. Recomenda-se utilizar um recipiente de perfusão e um filtro em linha ou suplementar estéril, não pirogénico, de baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A perfusão de Opdualag é compatível com recipientes de EVA, PVC e poliolefinas, conjuntos de perfusão em PVC e filtros em linha com membrana de polietersulfona (PES), nylon e polifluoreto de vinilideno (PVDF) com tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm.

Não administrar outros medicamentos concomitantemente através da mesma linha de perfusão.
No final da perfusão de Opdualag, fazer correr na linha a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Condições de conservação e prazo de validade

<u>Frasco para injetáveis antes da abertura</u>

Opdualag tem de ser **conservado no frigorífico** (2 °C a 8 °C). Os frascos para injetáveis têm de ser conservados na embalagem de origem para proteger da luz. Opdualag não deve ser congelado.
O frasco para injetáveis fechado pode ser conservado a temperatura ambiente controlada (até 25 °C) até 72 horas.

Não utilize Opdualag após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Após preparação da perfusão

A estabilidade química e física durante a utilização desde o tempo de preparação foi demonstrada da seguinte forma (os tempos incluem o período de administração):

Preparação da perfusão	**Estabilidade química e física durante a utilização**	
	Conservação de 2 °C a 8 °C protegido da luz	**Conservação a temperatura ambiente (≤ 25 °C) e com luz ambiente**
Sem diluição ou diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	30 dias	24 horas (do total de 30 dias de conservação)
Diluição com solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%)	7 dias	24 horas (do total de 7 dias de conservação)

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada, independentemente do solvente, deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem exceder 24 horas a 2 °C a 8 °C, a menos que a preparação tenha tido lugar em condições assépticas controladas e validadas.

Eliminação
Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada de solução para perfusão. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para nivolumab / relatlimab, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Considerando os dados disponíveis de serosite e derrame pleural de ensaios clínicos e notificações espontâneas, o PRAC considera que uma relação causal entre nivolumab+relatlimab e serosite e/ou derrame pleural é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento contendo nivolumab+relatlimab deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a nivolumab / relatlimab, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do medicamento que contém nivolumab / relatlimab se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.