ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Opdualag 240 mg/80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține nivolumab 12 mg și relatlimab 4 mg.
Un flacon a 20 ml conține nivolumab 240 mg și relatlimab 80 mg.

Nivolumab și relatlimab sunt anticorpi monoclonali umani de tip imunoglobulină G4 (IgG4) produși în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, care practic nu conține particule. Soluția are un pH de aproximativ 5,8 și osmolalitate de aproximativ 310 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Opdualag este indicat pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul cancerului.

Pacienților tratați cu Opdualag trebuie să li se înmâneze cardul pentru pacient și să li se aducă la cunoștință riscurile administrării Opdualag (vezi, de asemenea, prospectul).

Testare PD-L1
Pacienții trebuie selectați pentru tratamentul cu Opdualag pe baza expresiei tumorale a PD-L1, confirmată printr-un test validat (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Doze
Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este nivolumab 480 mg și relatlimab 160 mg, la interval de 4 săptămâni, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe o durată de 30 minute. Această doză este stabilită pentru pacienți adolescenți cu greutatea de cel puțin 30 kg (vezi pct. 5.2).

Tratamentul cu Opdualag trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient. Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor. Poate fi necesară

amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate. Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor sunt prezentate în Tabelul 1. Recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate la pct. 4.4.

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu Opdualag

Reacție adversă mediată imun	**Severitate**	**Modificarea tratamentului**
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la rezoluția simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2 sau 3	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
Hepatită mediată imun	Creșteri ale valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) de mai mult de 3 ori și de până la 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau Creștere a valorii bilirubinemiei totale de mai mult de 1,5 ori și de până la 3 ori LSVN	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la revenirea la nivelul inițial a valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creșteri ale valorilor serice ale AST sau ALT de mai mult de 5 ori LSVN, indiferent de valoarea inițială. sau Creștere a valorii bilirubinemiei totale de mai mult de 3 ori LSVN sau Creșteri simultane ale valorilor serice ale AST sau ALT de mai mult de 3 ori LSVN și ale valorii bilirubinemiei totale de mai mult de 2 ori LSVN	Se oprește definitiv tratamentul
Nefrită și disfuncție renală mediate imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininemiei	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la revenirea creatininemiei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei
	Creștere de grad 4 a creatininemiei	Se oprește definitiv tratamentul

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Endocrinopatii mediate imun	Hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită simptomatice de grad 2 sau 3 Insuficiență suprarenală de grad 2 Diabet zaharat de grad 3	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală[a] în condițiile absenței simptomelor
	Hipotiroidism de grad 4 Hipertiroidism de grad 4 Hipofizită de grad 4 Insuficiență suprarenală de grad 3 sau 4 Diabet zaharat de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
Reacții adverse cutanate mediate imun	Erupții cutanate tranzitorii de grad 3	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectat(ă)	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor
	Erupții cutanate tranzitorii de grad 4 SSJ/NET confirmat(ă)	Se oprește definitiv tratamentul (vezi pct. 4.4)
Miocardită mediată imun	Miocardită de grad 2	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei[b]
	Miocardită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	De grad 3 (primul eveniment)	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor
	De grad 4 sau recurente de grad 3; de grad 2 sau 3 persistente în pofida modificării tratamentului; imposibilitatea scăderii dozei de corticosteroid la 10 mg prednison sau echivalent pe zi	Se oprește definitiv tratamentul

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Versiunea 5.0 (NCI-CTCAE v5).

[a] Recomandarea pentru utilizarea terapiei de substituție hormonală este prezentată la pct. 4.4.

[b] Siguranța reinițierii tratamentului cu Opdualag la pacienții care au avut anterior miocardită mediată imun nu este cunoscută.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea Opdualag la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.2).

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Mod de administrare

Opdualag este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, pe o durată de 30 minute.

Opdualag nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.
Opdualag poate fi utilizat fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind pregătirea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Evaluarea statusului PD-L1
La evaluarea statusului PD-L1 al tumorii, este important să se utilizeze o metodologie bine validată și riguroasă.

Reacții adverse mediate imun
Pot să apară reacții adverse mediate imun la tratamentul cu nivolumab în combinație cu relatlimab, care necesită o conduită terapeutică adecvată, inclusiv inițierea corticoterapiei și modificarea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze), deoarece o reacție adversă la tratamentul cu Opdualag poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată. În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar și trebuie administrați corticosteroizi. În cazul în care pentru tratamentul unei reacții adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacției adverse se va inția întreruperea treptată a corticoterapiei timp de cel puțin o lună. Întreruperea rapidă poate duce la agravarea sau recurența reacției adverse. Se va adăuga terapie imunosupresoare fără corticosteroizi dacă reacțiile adverse se agravează sau nu se ameliorează, în pofida utilizării corticosteroizilor.

Tratamentul cu Opdualag nu trebuie reluat în timpul imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare se poate utiliza profilaxia cu antibiotice pentru a preveni infecțiile oportuniste.

Tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun severe, cât și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Pneumonită mediată imun
În cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau boală pulmonară interstițială, inclusiv un deces (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 2-4 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (simptomatice), tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea Opdualag, după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare, în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 2-4 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv.

Colită mediată imun
În cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareii și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus și/sau sânge în materiile fecale. A fost raportată reactivare/infecție cu citomegalovirus (CMV) la pacienții cu colită mediată imun refractară la corticoterapie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și alte tipuri de cauze ale diareii, prin urmare trebuie efectuate teste de laborator adecvate și examinări suplimentare. Dacă se confirmă diagnosticul de colită mediată imun refractară la corticoterapie, trebuie avută în vedere asocierea altui medicament imunosupresor la corticoterapie sau înlocuirea corticoterapiei.

În cazul diareii sau colitei de grad 4, tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul diareii sau colitei de grad 3, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea Opdualag, după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare, în pofida inițierii corticoterapiei, tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv.

În cazul diareii sau colitei de grad 2, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea Opdualag, după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă este necesar. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare, în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv.

Hepatită mediată imun
În cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab, s-au observat cazuri severe de hepatită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul creșterilor valorilor serice ale AST sau ALT de mai mult de 5 ori LSVN, indiferent de valoarea inițială, al creșterilor valorii bilirubinemiei totale de mai mult de 3 ori LSVN sau al creșterii simultane a valorilor serice ale AST sau ALT de mai mult de 3 ori LSVN și a valorii bilirubinemiei

totale de mai mult de 2 ori LSVN, tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor valorilor serice ale AST/ALT de mai mult de 3 ori și de până la 5 ori LSVN sau al creșterilor valorii bilirubinemiei totale de mai mult de 1,5 ori și de până la 3 ori LSVN, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar. În cazul unor creșteri persistente ale acestor valori de laborator, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea Opdualag, după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă este necesar. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare, în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv.

Nefrită și disfuncție renală mediate imun
În cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab, s-au observat cazuri severe de nefrită și de disfuncție renală (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită sau disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea Opdualag, după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare, în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv.

Endocrinopatii mediate imun
În cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară), hipofizită (inclusiv hipopituritarism) și diabet zaharat. Cazuri de cetoacidoză diabetică s-au observat în cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie și pot apărea în cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și a hiperglicemiei, dar și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, durere abdominală, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi atribuite altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune preexistentă. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate a fi mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

Disfuncție tiroidiană
În cazul hipotiroidismului simptomatic, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. În cazul hipertiroidismului simptomatic, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar și trebuie inițiat tratamentul cu medicamente antitiroidiene, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea Opdualag, după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă este necesar. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală. Tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv în cazul hipertiroidismului sau hipotiroidismului care pune viața în pericol (de grad 4).

Insuficiență suprarenală
Tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv în cazul insuficienței suprarenale severe (de grad 3) sau care pune viața în pericol (de grad 4). În cazul insuficienței suprarenale simptomatice de grad 2, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroizi.

Hipofizită
Tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv în cazul hipofizitei care pune viața în pericol (de grad 4). În cazul hipofizitei simptomatice de grad 2 sau 3, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar și trebuie inițiată terapia de substituție hormonală, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea Opdualag, după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă este necesar. Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

Diabet zaharat
În cazul diabetului zaharat simptomatic, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar și trebuie inițiată terapia de substituție cu insulină, după cum este necesar. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu insulină. Tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv în cazul diabetului zaharat care pune viața în pericol.

Reacții adverse cutanate mediate imun
În cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab, s-au observat cazuri severe de erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar în cazul erupțiilor cutanate tranzitorii de grad 3, iar în cazul erupțiilor cutanate tranzitorii de grad 4 tratamentul trebuie oprit. În cazul erupțiilor cutanate tranzitorii severe, conduita terapeutică necesită administrarea corticoterapiei în doze mari, echivalente cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

S-au observat cazuri rare de SSJ și NET, unele dintre acestea cu evoluție letală, în cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie și pot apărea în cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab. Dacă se suspectează simptome sau semne de SSJ sau NET, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar și pacientul trebuie direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul are SSJ sau NET confirmat la utilizarea Opdualag, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Este necesară precauție atunci când se ia în considerare utilizarea Opdualag la un pacient care a avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Miocardită mediată imun
În cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab, s-au observat cazuri severe de miocardită mediată imun. Diagnosticul miocarditei necesită un grad înalt de suspiciune. Pacienții cu simptome cardiace sau cardio-pulmonare trebuie evaluați pentru posibila apariție a miocarditei. În cazul în care se suspectează miocardita, trebuie inițiată imediat terapia cu o doză mare de steroizi (prednison 1-2 mg/kg și zi sau metilprednisolon 1-2 mg/kg și zi) și trebuie efectuat cu promptitudine un consult cardiologic, cu teste de diagnostic în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. Odată stabilit diagnosticul de miocardită, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv, astfel cum se descrie mai jos.

În cazul miocarditei de grad 3 sau 4, tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 2-4 mg/kg și zi de metilprednisolon (vezi pct. 4.2).

În cazul miocarditei de grad 2, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate

lua în considerare reluarea administrării Opdualag, după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare, în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 2-4 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.2).

Alte reacții adverse mediate imun
Următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, au fost raportate rar la pacienți tratați cu nivolumab în combinație cu relatlimab: uveită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, miozită/rabdomioliză, encefalită, anemie hemolitică, sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

Următoarele reacții adverse mediate imun suplimentare, semnificative din punct de vedere clinic, au fost raportate rar în cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie sau al tratamentului cu nivolumab în asociere cu alte medicamente autorizate: demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), miastenia gravis, sindrom miastenic, meningită aseptică, gastrită, sarcoidoză, duodenită, hipoparatiroidism și cistită non-infecțioasă.

Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată. În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu Opdualag trebuie întrerupt temporar și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorare, se poate relua administrarea Opdualag, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu Opdualag trebuie oprit definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun severe, cât și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

<u>Alte atenționări și precauții importante, inclusiv efecte de clasă</u>
Ulterior punerii pe piață, a fost raportat rejetul de transplant de organ solid la pacienții tratați cu inhibitori ai PD-1. Tratamentul cu nivolumab în combinație cu relatlimab poate crește riscul de rejet la pacienții cu transplant de organ solid. La acești pacienți trebuie analizat beneficiul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab, raportat la riscul posibil de rejet de organ.

Limfohistiocitoza hemofagocitară (LHH) a fost observată în relație cu utilizarea de nivolumab în monoterapie, nivolumab în combinație cu relatlimab și cu utilizarea de nivolumab în asociere cu alte medicamente; s-a raportat un eveniment letal în cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab. Se recomandă precauție în cazul în care nivolumabul este administrat în combinație cu relatlimab. Dacă LHH este confirmată, trebuie întreruptă administrarea de nivolumab în combinație cu relatlimab și trebuie început tratamentul pentru LHH.

S-au raportat cazuri de boală grefă contra gazdă (BGCG) severe și cu debut rapid, unele cu evoluție letală, la pacienții tratați cu nivolumab înainte sau după transplantul alogen de celule stem hematopoietice (TACSH). Tratamentul cu nivolumab în combinație cu relatlimab poate crește riscul de BGCG severă și de deces la pacienți la care s-a efectuat anterior TACSH, în special la cei cu BGCG în antecedente. La acești pacienți trebuie analizat beneficiul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab, raportat la riscul posibil.

<u>Reacții legate de administrarea perfuziei</u>
În studiile clinice efectuate cu nivolumab în combinație cu relatlimab, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei (vezi pct. 4.8). În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legată de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu Opdualag și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate legate de administrarea perfuziei pot fi tratați cu Opdualag sub supraveghere atentă și tratament preventiv, conform cu ghidul local pentru profilaxia reacțiilor legate de administrarea perfuziei.

<u>Pacienți excluși din studiul clinic pivot efectuat pentru melanom în stadiu avansat</u>
Pacienții cu boală autoimună activă, afecțiuni medicale care necesită tratament sistemic cu corticosteroizi în doză moderată sau mare sau cu medicamente imunosupresoare, melanom uveal, metastaze cerebrale sau leptomeningeale active sau netratate și pacienții cu antecedente de miocardită, niveluri crescute de troponină > 2 ori LSVN sau scor de performanță ECOG ≥ 2 au fost excluși din

studiul clinic pivot efectuat cu nivolumab în combinație cu relatlimab. În absența datelor, nivolumab în combinație cu relatlimab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Card pentru pacient
Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile terapiei cu Opdualag. Pacientului i se va înmâna cardul pentru pacient și va fi instruit să poarte cardul în orice moment.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nivolumab și relatlimab sunt anticorpi monoclonali umani și, ca atare, nu au fost efectuate studii privind interacțiunile. Deoarece anticorpii monoclonali nu sunt metabolizați de enzimele citocromului P450 (CYP) sau de alte enzime cu rol în metabolizarea substanțelor active, nu se anticipează ca efectul inhibitor sau inductor asupra acestor enzime al medicamentelor administrate concomitent să influențeze profilul farmacocinetic al relatlimab sau nivolumab.

Nu se așteaptă ca nivolumab și relatlimab să influențeze profilul farmacocinetic al altor substanțe active care sunt metabolizate de enzimele CYP, având în vedere lipsa unei modulații semnificative a citokinelor de către nivolumab și relatlimab și, prin urmare, lipsa efectului asupra exprimării enzimelor citocromului P450.

Terapie imunosupresoare sistemică
Trebuie evitată utilizarea corticoterapiei sistemice și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Cu toate acestea, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab, în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție
Opdualag nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficace timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze de Opdualag.

Sarcina
Există un volum limitat de date privind utilizarea nivolumab în combinație cu relatlimab la femeile gravide. Pe baza mecanismului său de acțiune și a datelor din studiile la animale, nivolumab în combinație cu relatlimab poate dăuna fătului atunci când este administrat la o femeie gravidă. Studiile la animale cărora li s-a administrat nivolumab au evidențiat efecte toxice embriofetale (vezi pct. 5.3). Se știe că IgG4 umană traversează placenta, iar nivolumab și relatlimab sunt IgG4; prin urmare, există posibilitatea ca nivolumab și relatlimab să fie transferați de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Opdualag nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial.

Alăptarea
Nu se cunoaște dacă nivolumab și/sau relatlimab se excretă în laptele uman. Se cunoaște că IgG umane se excretă în laptele matern în primele zile după naștere, care scad la concentrații scăzute la scurt timp după aceea; în consecință, nu se poate exclude riscul pentru sugarul alăptat în această perioadă scurtă. Ulterior, Opdualag poate fi utilizat în timpul alăptării, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Fertilitatea
Nu s-au efectuat studii privind efectul nivolumab și/sau relatlimab asupra fertilității. Astfel, nu se cunoaște efectul tratamentului cu nivolumab și/sau relatlimab asupra fertilității la cele două sexe.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Opdualag are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum sunt fatigabilitatea și amețelile (vezi pct. 4.8), pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu Opdualag nu îi afectează negativ.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță
Tratamentul cu nivolumab în combinație cu relatlimab este asociat cu reacții adverse mediate imun (vezi mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate”). Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacții adverse sunt descrise la pct. 4.4.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt fatigabilitatea (41%), durerea musculo-scheletică (32%), erupțiile cutanate tranzitorii (29%), artralgia (26%), diareea (26%), pruritul (26%), cefaleea (20%), greața (19%), tusea (16%), scăderea apetitului alimentar (16%), hipotiroidismul (16%), durerea abdominală (14%), vitiligo (13%), febra (12%), constipația (11%), infecțiile tractului urinar (11%), dispneea (10%) și vărsăturile (10%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt insuficiența suprarenală (1,4%), anemia (1,4%), dorsalgia (1,1%), colita (1,1%), diareea (1,1%), miocardita (1,1%), pneumonia (1,1%) și infecțiile tractului urinar (1,1%). Incidența reacțiilor adverse de grad 3-5 la pacienți cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) a fost de 43% în cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab și de 35% în cazul pacienților tratați cu nivolumab.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel
Siguranța nivolumab în combinație cu relatlimab a fost evaluată la 355 pacienți cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) (studiul CA224047). Reacțiile adverse raportate în setul de date pentru pacienți tratați cu nivolumab în combinație cu relatlimab, cu o perioadă mediană de monitorizare de 19,94 luni, sunt prezentate în Tabelul 2. Frecvențele incluse mai sus și în Tabelul 2 se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse din toate cauzele. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100); rare (≥ 1/10000 și < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse în cadrul studiilor clinice

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	infecții ale tractului urinar
Frecvente	infecții ale tractului respirator superior
Mai puțin frecvente	foliculită
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	anemie[a], limfopenie[a], neutropenie[a], leucopenie[a]
Frecvente	trombocitopenie[a], eozinofilie
Mai puțin frecvente	anemie hemolitică
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente	hipotiroidism
Frecvente	insuficiență suprarenală, hipofizită, hipertiroidism, tiroidită
Mai puțin frecvente	hipopituitarism, hipogonadism

Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar
Frecvente	diabet zaharat, hipoglicemie[a], scădere în greutate, hiperuricemie, hipoalbuminemie, deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee
Frecvente	neuropatie periferică, amețeli, disgeuzie
Mai puțin frecvente	encefalită, sindrom Guillain-Barré, nevrită optică
Tulburări oculare	
Frecvente	uveită, tulburări de vedere, xeroftalmie, hipersecreție lacrimală
Mai puțin frecvente	boală Vogt-Koyanagi-Harada, hiperemie oculară
Tulburări cardiace	
Frecvente	miocardită
Mai puțin frecvente	revărsat pericardic
Tulburări vasculare	
Frecvente	flebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	dispnee, tuse
Frecvente	pneumonită[b], congestie nazală
Mai puțin frecvente	astm bronșic, revărsat pleural
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație
Frecvente	colită, pancreatită, gastrită, disfagie, stomatită, xerostomie
Mai puțin frecvente	esofagită
Rare	insuficiență pancreatică exocrină
Cu frecvență necunoscută	boală celiacă
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	hepatită
Mai puțin frecvente	colangită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii, vitiligo, prurit
Frecvente	alopecie, keratoză lichenoidă, reacție de fotosensibilitate, xerodermie
Mai puțin frecvente	pemfigoid, psoriazis, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică, artralgie
Frecvente	artrită, spasme musculare, slăbiciune musculară
Mai puțin frecvente	miozită, sindrom Sjogren, polimialgie reumatică, poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	insuficiență renală, proteinurie
Mai puțin frecvente	nefrită
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	azoospermie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră
Frecvente	edem, boală asemănătoare gripei, frisoane
Rare	serozită
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	creștere a valorii serice a AST[a], creștere a valorii serice a ALT[a], hiponatremie[a], creștere a valorii creatininemiei[a], creștere a valorii fosfatazei alcaline[a], hiperpotasemie[a], hipocalcemie[a], hipomagneziemie[a], hipercalcemie[a], hipopotasemie[a]
Frecvente	creștere a valorii bilirubinemiei[a], hipernatremie[a], hipermagneziemie[a], creștere a valorii troponinei, creștere a valorii serice a gama-glutamil transferazei, creștere a valorii lactat dehidrogenazei din sânge, creștere a valorii lipazemiei, creștere a valorii amilazemiei
Mai puțin frecvente	creștere a valorii proteinei C-reactive, creștere a vitezei de sedimentare a hematiilor
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente	reacție legată de administrarea perfuziei

[a] Frecvențele termenilor care redau rezultatele de laborator reflectă procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a valorilor parametrilor de laborator.

[b] A fost raportat un caz letal în studiul clinic.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pneumonită mediată imun
La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, pneumonita, inclusiv boala pulmonară interstițială și infiltratul pulmonar, a survenit la 5,1% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de grad 3/4 a fost de 0,8%. Evenimentele letale au survenit la 0,28% dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 28 săptămâni (interval: 3,6-94,4). Rezoluția s-a obținut la 83,3% dintre pacienți, intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 12,0 săptămâni (interval: 2,1-29,7^{+}). Pneumonita mediată imun a condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 1,7% dintre pacienți și a necesitat corticoterapie în doze mari (prednison ≥ 40 mg pe zi sau echivalent) la 55,6% dintre pacienții cu pneumonită mediată imun.

Colită mediată imun
La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, diareea, colita sau defecațiile frecvente au survenit la 15,8% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de grad 3/4 a fost de 2,0%. Intervalul median până la debut a fost de 14 săptămâni (interval: 0,1-95,6). Rezoluția s-a obținut la 92,7% dintre pacienți, intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 3,9 săptămâni (interval: 0,1-136,9^{+}). Colita mediată imun a condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 2,0% dintre pacienți și a necesitat corticoterapie în doze mari (prednison ≥ 40 mg pe zi sau echivalent) la 33,9% dintre pacienții cu colită mediată imun.

Hepatită mediată imun
La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, rezultatele anormale ale testelor funcției hepatice au survenit la 13,2% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de grad 3/4 a fost de 3,9%. Intervalul median până la debut a fost de 11 săptămâni (interval: 2,0-144,9). Rezoluția s-a obținut la 78,7% dintre pacienți, intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 1,0-88,1^{+}). Hepatita mediată imun a condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 2,0% dintre pacienți și a necesitat corticoterapie în doze mari la 38,3% dintre pacienții cu hepatită mediată imun.

Nefrită și disfuncție renală mediate imun
La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, nefrita sau disfuncția renală au survenit la 4,5% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de grad 3/4 a fost de 1,4%. Intervalul median până la debut a fost de 21 săptămâni (interval: 1,9-127,9). Rezoluția s-a obținut la 81,3% dintre pacienți, intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 8,1 săptămâni (interval: 0,9-91,6^{+}). Nefrita și disfuncția renală mediate imun au condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 1,1% dintre pacienți și au necesitat corticoterapie în doze

mari (prednison ≥ 40 mg pe zi sau echivalent) la 25,0% dintre pacienții cu nefrită și disfuncție renală mediate imun.

Endocrinopatii mediate imun
La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, endocrinopatiile au survenit la 26% dintre pacienți.
Tulburările tiroidiene, inclusiv hipotiroidismul sau hipertiroidismul, au survenit la 20,8% dintre pacienți. Nu au existat cazuri de tulburare tiroidiană de grad 3/4. Insuficiența suprarenală (inclusiv insuficiența corticosuprarenală acută) a survenit la 4,8% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de insuficiență suprarenală de grad 3/4 a fost de 1,4%. Nu au existat cazuri de hipopituitarism de grad 3/4. Hipofizita a survenit la 1,1% dintre pacienți. Incidența hipofizitei de grad 3/4 a fost de 0,3%. Diabetul zaharat (inclusiv diabetul zaharat de tip 1) a survenit la 0,3% dintre pacienți. Incidența diabetului zaharat de grad 3/4 a fost de 0,3%.
Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 13 săptămâni (interval: 1,0-73,0). Rezoluția s-a obținut la 27,7% dintre pacienți. Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,4 și 176,0^{+} săptămâni. Endocrinopatiile mediate imun au condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 1,1% dintre pacienți și au necesitat corticoterapie în doze mari (prednison ≥ 40 mg pe zi sau echivalent) la 7,4% dintre pacienții cu endocrinopatii mediate imun.

Reacții adverse cutanate mediate imun
La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, erupțiile cutanate tranzitorii, inclusiv pruritul și vitiligo, au survenit la 45,1% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de grad 3/4 a fost de 1,4%. Intervalul median până la debut a fost de 8 săptămâni (interval: 0,1-116,4). Rezoluția s-a obținut la 47,5% dintre pacienți. Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,1 și 166,9^{+} săptămâni. Reacțiile adverse cutanate mediate imun au condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 0,3% dintre pacienți și au necesitat corticoterapie în doze mari (prednison ≥ 40 mg pe zi sau echivalent) la 3,8% dintre pacienții cu reacții adverse cutanate mediate imun.

Miocardită mediată imun
La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, miocardita a survenit la 1,4% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de grad 3/4 a fost de 0,6%. Intervalul median până la debut a fost de 4,14 săptămâni (interval: 2,1-6,3). Rezoluția s-a obținut la 100% dintre pacienți, intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 3 săptămâni (1,9-14,0). Miocardita a condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 1,4% dintre pacienți și a necesitat corticoterapie în doze mari (prednison ≥ 40 mg pe zi sau echivalent) la 100% dintre pacienții cu miocardită mediată imun.

Reacții legate de administrarea perfuziei
La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, reacțiile de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei au survenit la 6,8% dintre pacienți. Toate incidentele au fost de grad 1/2.

Valori anormale ale testelor de laborator
La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, procentul de pacienți care a prezentat o modificare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 3,6% pentru anemie, 5,2% pentru limfopenie, 0,3% pentru neutropenie, 0,6% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 2,9% pentru creșterea valorii serice a AST, 3,5% pentru creșterea valorii serice a ALT, 0,3% pentru creșterea valorii bilirubinemiei totale, 0,9% pentru creșterea valorii creatininemiei, 1,5% pentru hiponatremie, 1,8% pentru hiperpotasemie, 0,3% pentru hipopotasemie, 0,9% pentru hipercalcemie, 0,6% pentru hipocalcemie, 0,9% pentru hipermagneziemie și 0,6% pentru hipomagneziemie.

Imunogenitate
În studiul CA224047, dintre pacienții evaluabili pentru anticorpi anti-medicament, incidența anticorpilor anti-relatlimab și a anticorpilor neutralizanți împotriva relatlimab asociați tratamentului în

grupul de tratament cu Opdualag a fost de 5,6% (17/301) și, respectiv, de 0,3% (1/301). Incidența anticorpilor anti-nivolumab și a anticorpilor neutralizanți împotriva nivolumab asociați tratamentului în grupul de tratament cu Opdualag a fost de 4,0% (12/299) și, respectiv, de 0,3% (1/299), similară cu cea observată în grupul de tratament cu nivolumab de 6,7% (19/283) și, respectiv, de 0,4% (1/283). Nu a existat nicio dovadă de modificare a profilului FC, a eficacității sau a siguranței în cazul dezvoltării anticorpilor anti-nivolumab sau anti-relatlimab.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
În general, nu au fost raportate diferențe privind siguranța între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și cei mai tineri (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și se va institui imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01FY02.

Mecanism de acțiune
Opdualag este o combinație cu doză fixă (CDF) de nivolumab, un inhibitor al morții celulare programate-1 (anti-PD-1), și de relatlimab, un inhibitor al genei de activare a limfocitelor-3 (anti-LAG-3).

Legarea liganzilor PD-1, PD-L1 și PDL-L2 la receptorul PD-1 regăsit pe celulele T, inhibă proliferarea celulelor T și producerea de citokine. Reglarea în sens pozitiv a liganzilor PD-1 are loc în unele tumori, iar semnalizarea prin această cale poate contribui la inhibarea supravegherii imune de către celulele T active asupra tumorilor. Nivolumab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care se leagă de receptorul PD-1, blochează interacțiunea cu liganzii săi PD-L1 și PD-L2 și reduce inhibarea răspunsului imun mediată de calea PD-1, inclusiv a răspunsului imun antitumoral. În modelele tumorale murine singenice, blocarea activității PD-1 a dus la reducerea creșterii tumorale.

Relatlimab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care se leagă de receptorul LAG-3, blochează interacțiunea acestuia cu liganzii, inclusiv MHC II, și reduce inhibarea răspunsului imun mediată de calea LAG-3. Antagonismul acestei căi promovează proliferarea celulelor T și secreția de citokine.

Combinația de nivolumab (anti-PD-1) cu relatlimab (anti-LAG-3) are ca rezultat intensificarea activării celulelor T, în comparație cu activitatea fiecărui anticorp în monoterapie. În modelele tumorale murine singenice, blocarea LAG-3 potențează activitatea antitumorală a blocării PD-1, inhibând creșterea tumorală și promovând regresia tumorală.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiu randomizat de fază 2/3 efectuat cu nivolumab în combinație cu relatlimab, comparativ cu nivolumab, la pacienți cu melanom nerezecabil sau metastazat, netratat anterior (CA224047)
Siguranța și eficacitatea nivolumab în combinație cu relatlimab pentru tratamentul pacienților cu melanom nerezecabil sau metastazat, netratat anterior au fost evaluate într-un studiu de fază 2/3, randomizat, dublu-orb (CA224047). Studiul a înrolat pacienți cu scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și melanom confirmat histologic, în stadiul III (nerezecabil) sau în stadiul IV conform sistemului de stadializare AJCC (*American Joint Committee on Cancer*, Comitetul American Comun pentru Cancer) versiunea 8. Pacienților li s-a permis utilizarea anterioară de tratament adjuvant sau neoadjuvant pentru melanom (terapia anti-PD-1, anti-CTLA-4 sau BRAF-MEK a fost permisă, atât timp cât au existat cel puțin 6 luni între ultima doză a terapiei și data recurenței; terapia cu interferon a fost permisă, atât timp cât ultima doză a fost administrată cu cel puțin 6 săptămâni înainte de randomizare). Pacienții cu boală autoimună activă, antecedente de miocardită, niveluri crescute de troponină > 2 ori LSVN sau scor de performanță ECOG ≥ 2, afecțiuni medicale care necesită tratament sistemic cu corticosteroizi în doză moderată sau mare sau cu medicamente imunosupresoare, melanom uveal și cei cu metastaze cerebrale sau leptomeningeale active sau netratate au fost excluși din studiu (vezi pct. 4.4).

În total, 714 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în combinație cu relatlimab (n = 355), fie nivolumab (n = 359). Pacienților din brațul de tratament cu terapie cu combinația în doză fixă li s-a administrat nivolumab 480 mg/relatlimab 160 mg pe o durată de 60 minute la interval de 4 săptămâni. Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab li s-a administrat nivolumab 480 mg la interval de 4 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii (≥ 1% comparativ cu < 1), determinată prin testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx și expresia LAG-3 (≥ 1% comparativ cu < 1), determinată prin un test LAG-3 IHC validat analitic, de statusul mutației BRAF V600 și de stadiul M conform sistemului de stadializare AJCC versiunea 8 (M0/M1any[0] comparativ cu M1any[1]). Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Evaluările tumorii, conform Criteriilor pentru Evaluarea Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), versiunea 1.1, au fost efectuate la 12 săptămâni după randomizare și continuate la interval de 8 săptămâni până la 52 săptămâni și apoi la interval de 12 săptămâni până la progresia bolii sau oprirea tratamentului, oricare dintre acestea a survenit mai târziu. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii determinată de către *Blinded Independent Central Review* (BICR, Analiză Centrală Independentă Oarbă). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea generală (SG) și rata generală de răspuns (RRO) conform evaluării de către BICR. Ordinea ierarhică a analizei statistice a fost SFP, urmată de SG și apoi RRO. Criteriile principale și secundare de evaluare a rezultatelor au fost evaluate în cadrul populației cu intenție de tratament (ITT). Nu a fost efectuată nicio analiză oficială a RRO, deoarece comparația oficială a SG nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Caracteristicile inițiale ale populației ITT au fost echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 20-94), 47% având vârsta ≥ 65 ani și 19% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (97%) și de sex masculin (58%). Scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (67%) sau 1 (33%). Majoritatea pacienților au avut boală în stadiul IV AJCC (92%); 38,9% au avut boală M1c, 2,4% au avut boală M1d, 8,7% au primit anterior terapii sistemice, 36% au avut un nivel inițial al LDH mai mare decât LSVN la înscrierea în studiu. Un procent de 39% dintre pacienți au avut melanom cu mutație BRAF; 75% au avut LAG-3 ≥ 1% și 41% dintre pacienți au avut expresie a PD-L1 la nivelul membranei celulelor tumorale ≥ 1%. Distribuția pacienților cu expresie a PD-L1 la nivelul tumorii cuantificabilă a fost echilibrată între cele două grupuri de tratament. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial la pacienții cu expresie a PD-L1 < 1% au fost în general echilibrate între brațele de tratament.

La analiza primară în cadrul populației ITT, cu o perioadă mediană de monitorizare de 13,21 luni (interval: 0-33,1 luni), s-a observat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP, cu o SFP mediană de 10,12 luni în grupul tratat cu nivolumab în combinație cu relatlimab, comparativ cu 4,63 luni în grupul tratat cu nivolumab (RR = 0,75, IÎ 95%: 0,62, 0,92; p = 0,0055). La momentul

analizei finale a SG predefinite, în cadrul populației ITT, cu o perioadă mediană de monitorizare de 19,3 luni, SG nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (RR = 0,80, IÎ 95%: 0,64, 1,01).

Analiză pe subgrup predefinit în funcție de expresia PD-L1 < 1%
Rezultatele cheie privind eficacitatea pentru subgrupul de pacienți cu expresie a PD-L1 la nivelul tumorii < 1%, dintr-o analiză exploratorie cu o perioadă mediană de monitorizare de 17,78 luni (interval: 0,26-40,64 luni), sunt rezumate în Tabelul 3.

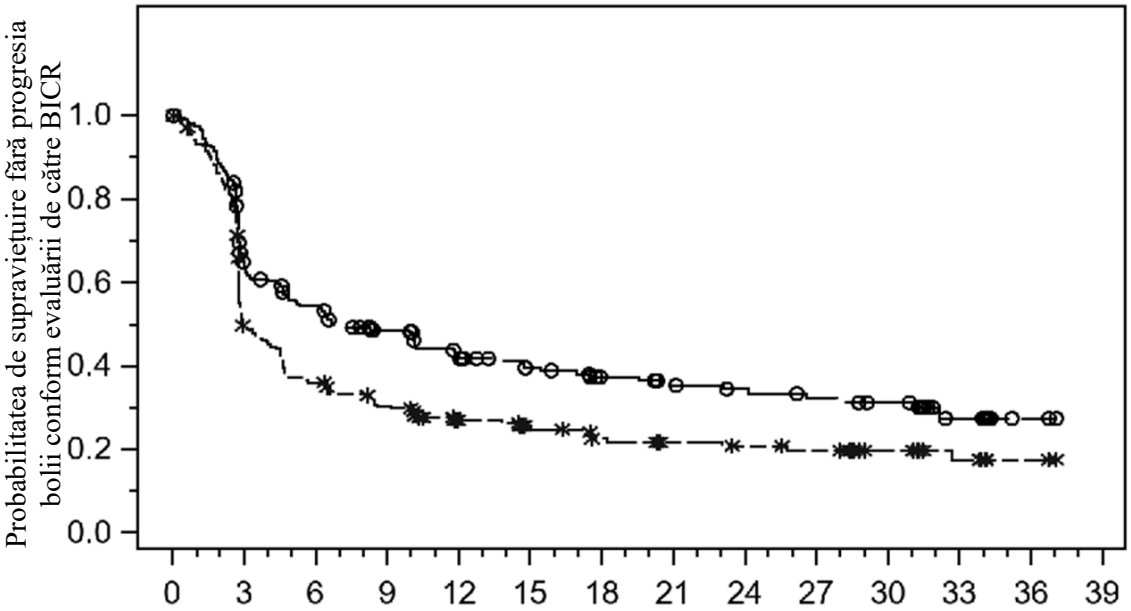
Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu expresie a PD-L1 < 1% la nivelul celulelor tumorale (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	**nivolumab (n = 212)**
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Riscul relativ (IÎ 95%)[a]	0,68 (0,53, 0,86)	
Valoarea mediană în luni (IÎ 95%)	6,7 (4,7, 12,0)	3,0 (2,8, 4,5)
Rata (IÎ 95%) la 12 luni	42,3 (35,1, 49,4)	26,9 (20,9, 33,3)
Supraviețuirea generală[b]		
Riscul relativ (IÎ 95%)[a]	0,78 (0,59, 1,04)	
Valoarea mediană în luni (IÎ 95%)	NR (27,4, NR)	27,0 (17,1, NR)
Rata (IÎ 95%) la 12 luni	73,9 (67,4, 79,4)	67,4 (60,6, 73,3)
Rata (IÎ 95%) la 24 luni	59,6 (52,2, 66,2)	53,1 (45,8, 59,9)
Rata generală de răspuns (%)	36,4	24,1
(IÎ 95%)	(29,8, 43,3)	(18,5, 30,4)
Rata de răspuns complet (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Rata de răspuns parțial (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Rata de boală stabilă (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

[a] Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.
[b] Rezultatele privind SG nu sunt concludente încă.
Perioada mediană de monitorizare: 17,78 luni.
NR = nu a fost atinsă.

Curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG la pacienții cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1% sunt prezentate în Figura 1 și, respectiv, Figura 2.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP la pacienții cu expresie a PD-L1 < 1% la nivelul celulelor tumorale (CA224047)



Supraviețuire fără progresia bolii conform evaluării de către BICR (luni)

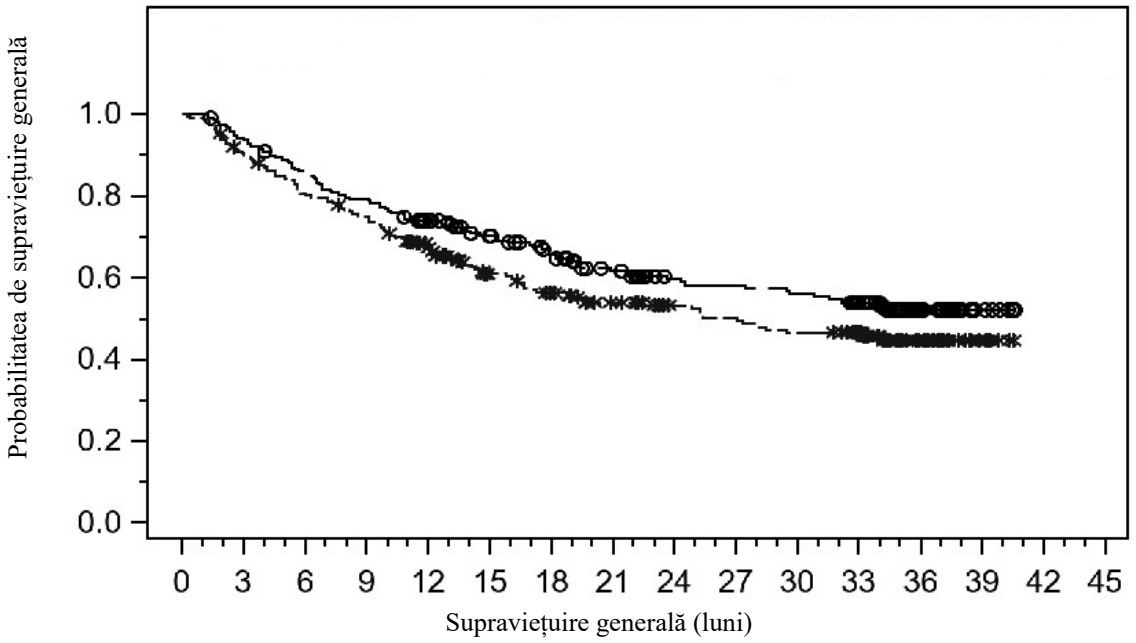
Număr de subiecți la risc

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

—O—— Nivolumab/relatlimab (evenimente: 124/209), valoare mediană (IÎ 95%): 6,67 luni (4,67, 11,99)

- - -∗- - - Nivolumab (evenimente: 155/212), valoare mediană (IÎ 95%): 2,96 luni (2,79, 4,50)

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu expresie a PD-L1 < 1% la nivelul celulelor tumorale (CA224047)



Număr de subiecți la risc

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

—O—— Nivolumab/relatlimab (evenimente: 89/209), valoare mediană (IÎ 95%): nedisponibil (27,43, nedisponibil)

- - -∗- - - Nivolumab (evenimente: 104/212), valoare mediană (IÎ 95%): 27,04 luni (17,12, nedisponibil)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

A fost caracterizat profilul farmacocinetic (FC) al relatlimab după administrarea nivolumab în combinație cu relatlimab la pacienți cu diferite tipuri de cancer cărora li s-au administrat doze de relatlimab de 20 până la 800 mg la interval de 2 săptămâni și de 160 până la 1440 mg la interval de 4 săptămâni, fie în monoterapie, fie în combinație cu doze de nivolumab de 80 sau 240 mg la interval de 2 săptămâni sau de 480 mg la interval de 4 săptămâni.

Concentrațiile de relatlimab la starea de echilibru au fost atinse după 16 săptămâni cu o schemă terapeutică cu administrare la interval de 4 săptămâni, iar acumularea sistemică a fost de 1,9 ori. Concentrația plasmatică medie (C_{medie}) de relatlimab după prima doză a crescut proporțional cu doza, la doze ≥ 160 mg administrate la interval de 4 săptămâni.

Tabelul 4: Media geometrică (CV%) a expunerilor la starea de echilibru pentru nivolumab și relatlimab în urma terapiei cu combinația cu doză fixă de nivolumab 480 mg și relatlimab 160 mg administrată la interval de 4 săptămâni

	C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	C_{medie} (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)

Pe baza analizelor de FC populațională, s-a estimat că durata perfuziei CDF de nivolumab și relatlimab de 30 min și 60 min va produce expuneri similare (diferență < 1%) la nivolumab și relatlimab.

În studiul CA224047, media geometrică a C_{min} pentru nivolumab la starea de echilibru în brațul de tratament cu nivolumab în combinație cu relatlimab a fost similară cu brațul de tratament cu nivolumab, cu un raport al mediei geometrice de 0,931 (IÎ 95%: 0,855-1,013).

Distribuție
Valoarea mediei geometrice (CV%) a volumului de distribuție pentru nivolumab la starea de echilibru este de 6,65 l (19,2%) și pentru relatlimab este de 6,65 l (19,8%).

Metabolizare
Nivolumab și relatlimab sunt mAb de tip IgG4 terapeutici, care se așteaptă să fie catabolizați în peptide mici, aminoacizi și carbohidrați mici prin sistemul lizozomal sau endocitoză mediată de receptor.

Eliminare
Clearance-ul nivolumab este cu 21,1% mai mic [media geometrică (CV%), 7,57 ml/oră (40,1%)] la starea de echilibru, comparativ cu cel de după prima doză [9,59 ml/oră (40,3%)] și timpul de înjumătățire plasmatică terminal (t1/2) este de 26,5 zile (36,4%).

Clearance-ul relatlimab este cu 9,7% mai mic [media geometrică (CV%), 5,48 ml/oră (41,3%)] la starea de echilibru, comparativ cu cel de după prima doză [6,06 ml/oră (38,9%)]. După administrarea relatlimab 160 mg și nivolumab 480 mg la interval de 4 săptămâni, media geometrică (CV%) a timpului de înjumătățire plasmatică efectiv (t1/2) pentru relatlimab este de 26,2 zile (37%).

Grupe speciale de pacienți
O analiză de FC populațională a sugerat că următorii factori nu au avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra clearance-ului nivolumab și relatlimab: vârstă (interval: 17 până la 92 ani), sex, [bărbați (1056) și femei (657)] sau rasă [caucaziană (1655), afro-americană (167) și asiatică (41)]. Greutatea corporală (interval: 37 până la 170 kg) a fost o covariabilă importantă pentru profilul FC al nivolumab și al relatlimab; cu toate acestea, nu există niciun impact relevant din punct de clinic pe baza analizei expunere-răspuns.

Copii și adolescenți
Datele limitate sugerează că clearance-ul și volumul de distribuție ale nivolumab la subiecți adolescenți cu tumori solide au fost cu 36% și, respectiv, cu 16% mai mici decât la pacienții adulți din grupul de referință. Nu se cunoaște dacă acest aspect este valabil și pentru pacienții cu melanom și dacă clearance-ul și volumul de distribuție ale relatlimab sunt, de asemenea, mai mici la adolescenți decât la adulți. Cu toate acestea, pe baza simulărilor de FC populațională, este preconizat ca expunerea la nivolumab și relatlimab în cazul adolescenților cu greutatea de cel puțin 30 kg să aibă ca rezultat un profil de siguranță și eficacitate similar cu cel al pacienților adulți cu aceeași greutate, la aceeași doză recomandată.

Insuficiență renală
Efectul insuficienței renale asupra clearance-ului nivolumab și relatlimab a fost evaluat printr-o analiză de FC populațională la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată, comparativ cu pacienți cu funcție renală normală. Nu s-au identificat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește clearance-ul nivolumab sau relatlimab între pacienții cu insuficiență renală și cei cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică
Efectul insuficienței hepatice asupra clearance-ului nivolumab și relatlimab a fost evaluat prin analiză de FC populațională la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (valoarea bilirubinemiei totale [BT] mai mică sau egală cu limita superioară a valorilor normale [LSVN] și valori serice ale AST mai mari decât LSVN sau valoarea BT mai mare de 1 până la 1,5 ori LSVN și orice valoare serică a AST) sau cu insuficiență hepatică moderată (valoarea BT mai mare de 1,5 până la 3 ori LSVN și orice valoare serică a AST), comparativ cu pacienți cu funcție hepatică normală. Nu s-au identificat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește clearance-ul nivolumab sau relatlimab între pacienții cu insuficiență hepatică și cei cu funcție hepatică normală.

Imunogenitate
Rata scăzută de incidență observată a anticorpilor anti-nivolumab asociați tratamentului și a anticorpilor anti-relatlimab asociați tratamentului nu a avut niciun efect asupra profilului FC al nivolumab și al relatlimab.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nivolumab în combinație cu relatlimab
Nu s-au efectuat studii la animale cu nivolumab în combinație cu relatlimab pentru a evalua potențialul de carcinogenitate, genotoxicitate sau toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

În cadrul unui studiu de 1 lună efectuat la maimuțe cărora li s-a administrat nivolumab și relatlimab, s-au observat inflamații la nivelul sistemului nervos central (plexul coroid, vascularizație, meninge, măduva spinării) și al aparatului reproducător (epididim, vezicule seminale și testicule). Deși nu au fost stabilite marje de siguranță pentru aceste efecte survenite în cazul administrării în combinație, efectele au survenit în cazul unor doze care presupun niveluri de expunere semnificativ mai mari (de 13 ori pentru nivolumab și de 97 de ori pentru relatlimab) decât cele atinse în cazul pacienților.

Relatlimab
Nu există date disponibile la animale cu privire la efectul relatlimab asupra sarcinii și funcției de reproducere. În cadrul unui studiu privind toxicitatea embrio-fetală efectuat la șoareci prin utilizarea de anticorpi anti-LAG-3 murini, nu s-au observat efecte asupra femelelor sau asupra dezvoltării. Efectele relatlimab asupra dezvoltării prenatale și postnatale nu au fost evaluate; cu toate acestea, pe baza mecanismului de acțiune, blocarea LAG-3 cu relatlimab poate avea un efect negativ similar cu cel al nivolumab asupra sarcinii. Nu au fost efectuate studii privind efectul relatlimab asupra fertilității.

Nivolumab
S-a demonstrat în modele gestaționale murine că blocarea căii PD-1/PD-L1 afectează toleranța față de fetus și crește incidența cazurilor de pierdere fetală. Efectele nivolumab asupra dezvoltării prenatale și postnatale au fost evaluate la maimuțe tratate cu nivolumab de două ori pe săptămână de la începutul organogenezei în primul trimestru până la naștere, la niveluri de expunere de 8 sau 35 ori mai mari decât cele observate pentru doza clinică de 3 mg/kg de nivolumab (pe baza ASC). S-a observat o creștere dependentă de doză a pierderilor fetale și mortalitate neonatală crescută începând cu al treilea trimestru.

Restul puilor născuți de femelele tratate cu nivolumab au supraviețuit până la eutanasia programată, fără semne clinice, afectare a dezvoltării normale, efecte asupra greutății organelor sau modificări patologice macroscopice și microscopice asociate tratamentului. Rezultatele privind indicii de creștere, dar și parametrii teratogeni, neurocomportamentali, imunologici și patologici clinici, pe durata perioadei postnatale de 6 luni, au fost comparabile cu grupul de control. Cu toate acestea, pe baza mecanismului de acțiune, expunerea fetală la nivolumab și, în mod similar, la relatlimab poate crește riscul de apariție a tulburărilor mediate imun sau de modificare a răspunsului imun normal și tulburări mediate imun au fost raportate la șoarecii la care gena care codifică PD-1 și PD-1/LAG-3 a fost inactivată. Nu s-au efectuat studii privind efectul nivolumab asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Sucroză
Acid pentetic (acid dietilentriaminopentaacetic)

Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Opdualag nu trebuie perfuzat concomitent prin aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După pregătirea soluției perfuzabile

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării, din momentul pregătirii, a fost demonstrată după cum urmează (intervalele de timp includ perioada de administrare):

Pregătirea soluției perfuzabile	**Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării**	
	Păstrare la 2 °C până la 8 °C, protejat de lumină	**Păstrare la temperatura camerei (≤ 25 °C) și în condițiile de iluminare a camerei**
Nediluată sau diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile	30 zile	24 ore (din totalul de 30 zile de păstrare)
Diluată cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile	7 zile	24 ore (din totalul de 7 zile de păstrare)

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă pregătită, indiferent de solventul utilizat, trebuie administrată imediat. Dacă nu poate fi administrată imediat, intervalele de timp și condițiile de păstrare în timpul utilizării, înainte de administrare, sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la 2 °C până la 8 °C, cu excepția cazului în care pregătirea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate (vezi pct. 6.6).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).
A nu se congela.
A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.
Flacoanele nedeschise pot fi păstrate la o temperatură controlată a camerei (de până la 25 °C) timp de până la 72 ore.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după pregătirea soluției perfuzabile, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon de 25 ml (sticlă de tip I), cu un dop (butil-cauciuc) și un capac de siguranță detașabil din aluminiu, de culoare galbenă. Fiecare flacon este umplut cu 21,3 ml de soluție, care include o supraumplere de 1,3 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Opdualag este furnizat ca flacon cu doză unică și nu conține conservanți. Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit, în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește asepsia.

Opdualag poate fi utilizat pentru administrare intravenoasă:
- fără diluare, după transferul într-un recipient pentru perfuzare, folosind o seringă sterilă adecvată; sau
- după diluare, conform instrucțiunilor următoare:
  - concentrația finală a soluției perfuzabile trebuie să fie cuprinsă între 3 mg/ml de nivolumab și 1 mg/ml de relatlimab până la 12 mg/ml de nivolumab și 4 mg/ml de relatlimab
  - volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 160 ml. În cazul pacienților cu greutatea corporală mai mică de 40 kg, volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 4 ml pe kilogram de greutate corporală a pacientului.

Concentratul Opdualag poate fi diluat cu:
- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile; sau
- soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Pregătirea soluției perfuzabile
- Inspectați concentratul Opdualag pentru depistarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Nu agitați flaconul. Opdualag este o soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Eliminați flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule străine.
- Extrageți volumul necesar de concentrat Opdualag folosind o seringă sterilă adecvată și transferați concentratul într-un recipient steril pentru soluție intravenoasă [din acetat de etilvinil (EVA), clorură de polivinil (PVC) sau poliolefină].
- Dacă este cazul, diluați soluția de Opdualag cu volumul necesar de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. Pentru ușurința preparării, concentratul poate fi transferat direct într-o pungă preumplută care conține volumul adecvat de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.
- Amestecați încet soluția perfuzabilă, prin mișcări manuale de rotație. Nu agitați.

Administrarea
Perfuzia cu Opdualag nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus.

Perfuzia cu Opdualag se administrează intravenos pe o durată de 30 minute.
Se recomandă utilizarea unui set perfuzabil și a unui filtru încorporat sau atașabil, steril, apirogen, cu legare redusă de proteine (dimensiune a porilor între 0,2 µm și 1,2 µm).

Soluția perfuzabilă de Opdualag este compatibilă cu recipiente din EVA, PVC și poliolefină, seturi pentru perfuzie din PVC și filtre încorporate cu membrane din polietersulfonă (PES), nailon și fluorură de poliviniliden (PVDF) cu dimensiune a porilor între 0,2 µm și 1,2 µm.
Nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
După administrarea dozei de Opdualag, spălați linia cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Eliminarea
Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1679/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanțelor biologic active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care Opdualag este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/îngrijitorii care se așteaptă să prescrie și să utilizeze Opdualag au acces la/li se pune la dispoziție cardul pentru pacient.

Cardul pentru pacient trebuie să conțină următoarele informații esențiale:

- Faptul că tratamentul cu Opdualag poate crește riscul de:
  - Pneumonită mediată imun
  - Colită mediată imun
  - Hepatită mediată imun
  - Endocrinopatii mediate imun
  - Nefrită și disfuncție renală mediate imun
  - RA cutanate mediate imun
  - Miocardită mediată imun
  - Alte RA mediate imun
- Semne sau simptome ale problemelor referitoare la siguranță și când să solicite asistență unui profesionist în domeniul sănătății
- Detaliile de contact ale medicului curant care a prescris Opdualag

DAPP va conveni asupra formatului și conținutului materialului educațional de mai sus cu autoritatea națională competentă înainte de lansarea Opdualag în fiecare stat membru.

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Opdualag 240 mg/80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
nivolumab/relatlimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține nivolumab 12 mg și relatlimab 4 mg.
Un flacon a 20 ml conține nivolumab 240 mg și relatlimab 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, sucroză, acid pentetic, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1679/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Opdualag 240 mg/80 mg concentrat steril
nivolumab/relatlimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține nivolumab 12 mg și relatlimab 4 mg.
Un flacon a 20 ml conține nivolumab 240 mg și relatlimab 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, sucroză, acid pentetic, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat steril
20 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare i.v.
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1679/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Opdualag 240 mg/80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
nivolumab/relatlimab

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați în permanență cu dumneavoastră cardul pentru pacient.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Opdualag și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Opdualag
3. Cum să utilizați Opdualag
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Opdualag
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Opdualag și pentru ce se utilizează

Opdualag este un medicament împotriva cancerului, utilizat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (un tip de cancer de piele care se poate răspândi în alte părți ale corpului). Poate fi utilizat la adulți și la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Opdualag conține două substanțe active: nivolumab și relatlimab. Ambele substanțe active sunt anticorpi monoclonali, proteine concepute pentru a recunoaște și a se lega de o anumită substanță țintă din organism. Nivolumab se leagă de o proteină țintă denumită PD 1. Relatlimab se leagă de o proteină țintă denumită LAG-3.

PD 1 și LAG-3 pot opri activitatea celulelor T (un tip de globule albe din sânge care sunt parte a sistemului imunitar, mecanism natural de apărare al organismului). Prin legarea de cele două proteine, nivolumab și relatlimab blochează acțiunile acestora și le împiedică să oprească activitatea celulelor T. Acest lucru ajută la intensificarea activității celulelor T împotriva celulelor canceroase de melanom.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Opdualag

Nu trebuie să vi se administreze Opdualag
- dacă sunteți alergic la nivolumab, relatlimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Opdualag, adresați-vă medicului dumneavoastră, deoarece ar putea cauza:
- Probleme ale plămânilor dumneavoastră, cum sunt respirație dificilă sau tuse. Acestea pot fi semne ale inflamației plămânilor (pneumonită sau boală pulmonară interstițială).

- Diaree (scaune apoase, nelegate sau moi) sau inflamație a intestinelor (colită) cu simptome cum sunt durere de stomac și prezența de mucus sau sânge în scaun.
- Inflamație a ficatului (hepatită). Semnele și simptomele hepatitei pot include rezultate anormale ale testelor de evaluare a funcției ficatului, colorarea în galben a albului ochiului sau a pielii (icter), durere în partea dreaptă a abdomenului sau oboseală.
- Inflamație sau probleme la nivelul rinichilor dumneavoastră. Semnele și simptomele pot include rezultate anormale ale testelor de evaluare a funcției rinichilor sau scăderea cantității de urină.
- Probleme ale glandelor dumneavoastră producătoare de hormoni (inclusiv glanda pituitară, tiroida și glandele suprarenale), care pot afecta funcționarea acestora. Semnele și simptomele care indică faptul că aceste glande nu funcționează corect pot include fatigabilitate (oboseală extremă), modificări ale greutății corporale sau durere de cap și tulburări de vedere.
- Diabet zaharat, inclusiv o problemă gravă, care uneori poate pune viața în pericol, determinată de prezența de acid în sânge, produs din cauza diabetului zaharat (cetoacidoză diabetică). Simptomele pot include senzație de foame sau de sete mai mare față de cea obișnuită, nevoie de a urina mai des, scădere în greutate, senzație de oboseală sau dificultate de a gândi clar, respirație cu miros dulceag sau fructat, gust metalic sau dulceag în gură sau modificare a mirosului urinei sau transpirației, greață sau vărsături, durere de stomac și respirație profundă sau rapidă.
- Inflamație a pielii care poate duce la reacție severă la nivelul pielii (cunoscută ca necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson). Semnele și simptomele reacției adverse severe la nivelul pielii pot include erupții pe piele, mâncărime și descuamare a pielii (posibil letală).
- Inflamație a mușchiului inimii (miocardită). Semnele și simptomele pot include durere în piept, bătăi neregulate și/sau rapide ale inimii, fatigabilitate, umflare a gleznelor sau dificultăți la respirație.
- Limfohistiocitoză hemofagocitară. O boală rară în care sistemul dumneavoastră imunitar produce prea multe celule, care în mod obișnuit combat infecțiile, numite histiocite și limfocite. Printre simptome se pot număra ficat mărit și/sau splină mărită, erupții trecătoare pe piele, ganglioni limfatici inflamați, probleme la respirație, vânătăi care apar cu ușurință, tulburări ale funcției rinichilor și probleme cardiace.
- Rejetul transplantului de organ solid.
- Boala grefă contra gazdă după transplantul de celule stem (situație în care celulele transplantate de la un donator vă atacă propriile celule). Dacă vi s-a efectuat un astfel de transplant, medicul dumneavoastră va lua în considerare dacă trebuie să vi se administreze tratament cu Opdualag. Boala grefă contra gazdă poate fi gravă și poate duce la deces.
- Reacții legate de administrarea perfuziei, care pot include dificultăți la respirație, mâncărime sau erupții trecătoare pe piele, amețeli sau febră.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste semne sau simptome sau dacă acestea se agravează. Nu încercați să vă tratați singur simptomele cu alte medicamente. Este posibil ca medicul dumneavoastră
- să vă recomande alte medicamente pentru a preveni apariția complicațiilor și pentru a vă ameliora simptomele,
- să nu vă administreze următoarea doză de Opdualag,
- sau să oprească definitiv tratamentul cu Opdualag.

Trebuie să știți faptul că aceste semne și simptome apar uneori cu întârziere și că pot apărea la câteva săptămâni sau luni după ultima doză administrată. Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va verifica starea generală de sănătate. De asemenea, pe durata tratamentului vi se vor efectua analize de sânge.

Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Opdualag dacă:
- aveți o boală autoimună (o boală în care organismul își atacă celulele proprii) activă;
- aveți melanom la nivelul ochiului;
- vi s-a spus că prezentați extinderea la nivelul creierului a cancerului pe care îl aveți;
- ați luat medicamente care vă suprimă sistemul imunitar.

Copii și adolescenți
Opdualag nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Opdualag împreună cu alte medicamente
Înainte să vi se administreze Opdualag, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente care vă suprimă sistemul imunitar, cum sunt corticosteroizii, deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul Opdualag. Cu toate acestea, după ce vi se administrează tratament cu Opdualag, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă administreze corticosteroizi, pentru a diminua orice reacții adverse care pot apărea pe durata tratamentului.
Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau intenționați să luați orice alte medicamente. Nu luați orice alte medicamente în timpul tratamentului fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu utilizați Opdualag dacă sunteți gravidă decât dacă medicul dumneavoastră vă spune în mod specific acest lucru. Nu se cunosc efectele tratamentului cu Opdualag la gravide, însă este posibil ca substanțele active, nivolumab și relatlimab, să aibă efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut.
- Trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție pe durata tratamentului cu Opdualag și timp de cel puțin 5 luni de la ultima doză de Opdualag, dacă sunteți femeie cu potențial fertil.
- Dacă rămâneți gravidă pe durata utilizării Opdualag spuneți medicului dumneavoastră.

Nu se știe dacă Opdualag poate trece în laptele matern și afecta un copil alăptat. Discutați cu medicul dumneavoastră despre beneficii și riscuri înainte de alăptare în timpul sau după tratamentul cu Opdualag.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Opdualag are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje; cu toate acestea, fiți precauți când efectuați aceste activități, până vă asigurați că Opdualag nu vă afectează negativ.

Card pentru pacient
Veți găsi informațiile esențiale din acest prospect și în cardul pentru pacient care v-a fost înmânat de către medicul dumneavoastră. Este important să păstrați în permanență acest card pentru pacient și să îl arătați partenerului/partenerei dumneavoastră sau persoanelor care vă acordă îngrijire.

3. Cum să utilizați Opdualag

Ce doză de Opdualag se administrează
Doza recomandată pentru administrare sub formă de perfuzie la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este nivolumab 480 mg și relatlimab 160 mg la interval de 4 săptămâni. Această doză este stabilită pentru pacienți adolescenți cu greutatea de cel puțin 30 kg.

În funcție de doza dumneavoastră, cantitatea necesară de Opdualag poate fi diluată înainte de utilizare cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. De asemenea, Opdualag poate fi utilizat și fără diluare.

Cum se administrează Opdualag
Vi se va administra tratamentul cu Opdualag într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență.

Opdualag vi se va administra sub formă de perfuzie într-o venă la interval de 4 săptămâni. Fiecare perfuzie durează aproximativ 30 minute.

Medicul dumneavoastră va continua să vă trateze cu Opdualag atât timp cât veți avea beneficii de pe urma tratamentului sau până când reacțiile adverse devin prea severe.

Dacă omiteți o doză de Opdualag
Este foarte important să vă prezentați la toate programările pentru administrarea Opdualag. Dacă nu vă prezentați la o programare, discutați cu medicul dumneavoastră când să programeze administrarea dozei următoare.

Dacă încetați să utilizați Opdualag
Oprirea tratamentului poate bloca efectul medicamentului. Nu opriți tratamentul cu Opdualag, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul dumneavoastră va discuta despre acestea cu dumneavoastră și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului dumneavoastră.

Fiți atenți la simptomele importante care indică prezența unei inflamații (descrise la pct. 2 în secțiunea „Atenționări și precauții”)**.** Opdualag acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar și poate cauza inflamație în anumite părți ale organismului dumneavoastră. Inflamația poate provoca o afectare gravă a organismului dumneavoastră și unele afecțiuni inflamatorii pot pune viața în pericol și necesită tratament sau oprirea utilizării Opdualag.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru Opdualag:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- infecții ale tractului urinar (organele care colectează și transportă urina)
- scădere a numărului de globule roșii din sânge (care transportă oxigen) și de globule albe din sânge (limfocite, neutrofile, leucocite, care sunt importante în combaterea infecțiilor)
- activitate insuficientă a glandei tiroide (care poate provoca oboseală sau creștere în greutate)
- scădere a poftei de mâncare
- durere de cap
- respirație dificilă, tuse
- diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), vărsături; greață; durere de stomac; constipație
- erupții trecătoare pe piele (uneori cu vezicule), modificare a culorii pielii sub formă de pete (vitiligo), mâncărime
- durere la nivelul mușchilor, oaselor și articulațiilor
- senzație de oboseală sau slăbiciune, febră.

Modificările rezultatelor analizelor efectuate de către medicul dumneavoastră pot arăta:
- funcție anormală a ficatului (creștere a concentrațiilor din sânge ale enzimelor hepatice fosfatază alcalină, aspartat aminotransferază, alanin aminotransferază)
- funcție anormală a rinichilor (creștere a valorilor creatininei în sânge)
- scădere a concentrațiilor de sodiu și magneziu și scădere sau creștere a concentrațiilor de calciu și potasiu.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- infecții ale tractului respirator superior (căile nazale și căile respiratorii superioare)
- scădere a numărului de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui), creștere a numărului unor globule albe din sânge

- scădere a secreției de hormoni produși de glandele suprarenale (glande situate deasupra rinichilor), inflamație a glandei pituitare situate la baza creierului, activitate excesivă a glandei tiroide, inflamație a glandei tiroide
- diabet zaharat, scădere a concentrațiilor de zahăr din sânge; scădere în greutate, concentrații mari în sânge ale produsului de degradare denumit acid uric, scădere a concentrațiilor din sânge ale proteinei denumite albumină, deshidratare
- stare de confuzie
- inflamație a nervilor (care provoacă amorțeală, slăbiciune, senzație de furnicături sau durere intensă la nivelul brațelor și picioarelor), amețeli, modificări ale simțului gustului
- inflamație a ochiului (care provoacă durere și înroșire, probleme de vedere sau vedere încețoșată), probleme de vedere, uscăciune a ochilor, producere excesivă de lacrimi
- inflamație a mușchiului inimii
- inflamație a unei vene, care poate provoca înroșire, sensibilitate și umflare
- inflamație a plămânilor (pneumonită), caracterizată prin tuse și respirație dificilă; congestie nazală (nas înfundat)
- inflamație a intestinelor (colită), inflamație a pancreasului, inflamație a stomacului (gastrită), dificultate la înghițire, ulcerații la nivelul gurii și afte; uscăciune a gurii
- inflamație a ficatului (hepatită)
- cădere sau subțiere neobișnuită a părului (alopecie), zonă izolată în care pielea crește în exces și devine roșie și cu mâncărime (keratoză lichenoidă), sensibilitate la lumină, uscăciune a pielii
- dureri de articulații (artrită), spasme musculare, slăbiciune musculară
- insuficiență renală (modificări în ceea ce privește cantitatea de urină sau culoarea urinei, sânge în urină, umflare a gleznelor, pierdere a poftei de mâncare), concentrații mari de proteine în urină
- edem (umflare), simptome asemănătoare gripei, frisoane
- reacții legate de administrarea medicamentului.

Modificările rezultatelor analizelor efectuate de către medicul dumneavoastră pot arăta:
- funcție anormală a ficatului (concentrații crescute în sânge ale produsului de degradare denumit bilirubină, concentrații crescute în sânge ale enzimei hepatice gama-glutamil transferaza)
- concentrații crescute de sodiu și magneziu
- niveluri crescute de troponină (o proteină eliberată în sânge atunci când inima este afectată)
- concentrații crescute ale enzimei care descompune glucoza (zahărul) (lactat dehidrogenaza), ale enzimei care descompune grăsimile (lipaza), ale enzimei care descompune amidonul (amilaza)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- inflamație și infecții la nivelul foliculilor de păr
- tulburare în care globulele roșii din sânge sunt distruse mai repede decât se pot produce (anemie hemolitică)
- activitate insuficientă a glandei pituitare situate la baza creierului; activitate insuficientă a glandelor producătoare de hormoni sexuali
- inflamație a creierului, care poate include confuzie, febră, probleme de memorie sau convulsii (encefalită), o inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie la nivelul extremităților (sindrom Guillain-Barré), inflamație a nervului optic, care poate provoca o pierdere totală sau parțială a vederii
- o tulburare inflamatorie, care afectează ochii, pielea și membranele de la nivelul urechilor, creierului și măduvei spinării (boală Vogt-Koyanagi-Harada), ochi roșii
- lichid în jurul inimii
- astm bronșic
- inflamație a esofagului (segmentul dintre faringe și stomac)
- inflamație a căilor biliare
- erupții trecătoare pe piele și vezicule pe picioare, brațe și abdomen (pemfigoid), boală a pielii cu zone de piele îngroșată și roșie, adesea cu scuame argintii (psoriazis), urticarie (erupții trecătoare pe piele, în relief, însoțite de mâncărime)

- inflamație a mușchilor care provoacă slăbiciune, umflare și durere, boală în care sistemul imunitar atacă glandele care produc lichidele necesare organismului, cum sunt lacrimile și saliva (sindrom Sjogren), inflamație a mușchilor care provoacă durere sau rigiditate, inflamație a articulațiilor (boală dureroasă a articulațiilor), boală în care sistemul imunitar își atacă propriile țesuturi, provocând inflamație extinsă și leziuni ale țesutului în organele afectate, cum ar fi articulațiile, pielea, creierul, plămânii, rinichii și vasele de sânge (lupus eritematos sistemic)
- inflamație a rinichilor
- absență a spermatozoizilor în spermă
- lichid în jurul plămânilor.

Modificările rezultatelor analizelor efectuate de către medicul dumneavoastră pot arăta:
- creștere a concentrațiilor proteinei c-reactive
- creștere a vitezei de sedimentare a globulelor roșii.

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)
- lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)
- inflamație a membranelor care învelesc plămânii (pleura), inima (pericardul) și abdomenul (peritoneul).

Alte reacții adverse raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
- boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten).

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Opdualag

Opdualag vă va fi administrat într-un spital sau într-o clinică, profesioniștii din domeniul sănătății fiind responsabili pentru păstrarea acestuia.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.
A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.
Flaconul nedeschis poate fi păstrat la o temperatură controlată a camerei (de până la 25 °C) timp de până la 72 ore.

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Opdualag

- Substanțele active sunt nivolumab și relatlimab.
  Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține nivolumab 12 mg și relatlimab 4 mg.
  Un flacon a 20 ml de concentrat conține nivolumab 240 mg și relatlimab 80 mg.

- Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, sucroză, acid pentetic, polisorbat 80 (E433) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Opdualag și conținutul ambalajului
Opdualag concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este un lichid limpede până la opalescent, incolor până la ușor gălbui, care practic nu conține particule.
Este disponibil în cutii care conțin un flacon de sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Opdualag este furnizat ca flacon cu doză unică și nu conține conservanți. Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit, în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește asepsia.

Opdualag poate fi utilizat pentru administrare intravenoasă:
- fără diluare, după transferul într-un recipient pentru perfuzare, folosind o seringă sterilă adecvată; sau
- după diluare, conform instrucțiunilor următoare:
  - concentrația finală a soluției perfuzabile trebuie să fie cuprinsă între 3 mg/ml de nivolumab și 1 mg/ml de relatlimab până la 12 mg/ml de nivolumab și 4 mg/ml de relatlimab.
  - volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 160 ml. În cazul pacienților cu greutatea corporală mai mică de 40 kg, volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 4 ml pe kilogram de greutate corporală a pacientului.

Concentratul Opdualag poate fi diluat cu:
- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile; sau
- soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Pregătirea soluției perfuzabile
- Inspectați concentratul Opdualag pentru depistarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Nu agitați flaconul. Opdualag este o soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Eliminați flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule străine.
- Extrageți volumul necesar de concentrat Opdualag folosind o seringă sterilă adecvată și transferați concentratul într-un recipient steril pentru soluție intravenoasă [din acetat de etilvinil (EVA), clorură de polivinil (PVC) sau poliolefină]. Fiecare flacon este umplut cu 21,3 ml de soluție, care include o supraumplere de 1,3 ml.
- Dacă este cazul, diluați soluția de Opdualag cu volumul necesar de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. Pentru ușurința preparării, concentratul poate fi transferat direct într-o pungă preumplută care conține volumul adecvat de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.
- Amestecați încet soluția perfuzabilă, prin mișcări manuale de rotație. Nu agitați.

Administrarea
Perfuzia cu Opdualag nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus.

Perfuzia cu Opdualag se administrează intravenos pe o durată de 30 minute.
Se recomandă utilizarea unui set perfuzabil și a unui filtru încorporat sau atașabil, steril, apirogen, cu legare redusă de proteine (dimensiune a porilor între 0,2 µm și 1,2 µm).

Soluția perfuzabilă de Opdualag este compatibilă cu recipiente din EVA, PVC și poliolefină, seturi pentru perfuzie din PVC și filtre încorporate cu membrane din polietersulfonă (PES), nailon și fluorură de poliviniliden (PVDF) cu dimensiune a porilor între 0,2 µm și 1,2 µm.

Nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
După administrarea dozei de Opdualag, spălați linia cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Condițiile de păstrare și perioada de valabilitate

Flacon nedeschis
Opdualag trebuie **păstrat la frigider** (2 °C-8 °C). Flacoanele trebuie păstrate în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină. Opdualag nu trebuie congelat.
Flaconul nedeschis poate fi păstrat la o temperatură controlată a camerei (de până la 25 °C) timp de până la 72 ore.

Nu utilizați Opdualag după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

După pregătirea soluției perfuzabile
Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării, din momentul pregătirii, a fost demonstrată după cum urmează (intervalele de timp includ perioada de administrare):

Pregătirea soluției perfuzabile	**Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării**	
	Păstrare la 2 °C până la 8 °C, protejat de lumină	**Păstrare la temperatura camerei (≤ 25 °C) și în condițiile de iluminare a camerei**
Nediluată sau diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile	30 zile	24 ore (din totalul de 30 zile de păstrare)
Diluată cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile	7 zile	24 ore (din totalul de 7 zile de păstrare)

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă pregătită, indiferent de solventul utilizat, trebuie administrată imediat. Dacă nu poate fi administrată imediat, intervalele de timp și condițiile de păstrare în timpul utilizării, înainte de administrare, sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să fie mai mari de 24 ore la 2 °C până la 8 °C, cu excepția cazului în care pregătirea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Eliminarea
Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru nivolumab / relatlimab, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile cu privire la serozită și revărsatul pleural provenind din studiile clinice și raportările spontane, PRAC consideră că o relație cauzală între nivolumab+relatlimab și serozită și/sau revărsatul pleural este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele ce conțin nivolumab+relatlimab trebuie modificate corespunzător.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru nivolumab / relatlimab, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin nivolumab / relatlimab este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.