

OPDUALAG®
(nivolumabe + relatlimabe)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.
Solução injetável
12 mg/mL + 4 mg/mL

Bula para o Profissional de Saúde



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÃO

OPDUALAG® (nivolumabe + relatlimabe) é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável concentrada em combinação de dose fixa para uso intravenoso na concentração de 12 mg de nivolumabe e 4 mg de relatlimabe. É apresentado em frasco de 20 mL, de dose única.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

COMPOSIÇÃO

OPDUALAG® (nivolumabe + relatlimabe):

Cada frasco de 20 mL contém 240 mg de nivolumabe e 80 mg de relatlimabe (cada mL contém 12 mg de nivolumabe e 4 mg de relatlimabe) e os seguintes excipientes: sacarose, ácido pentético, polissorbato 80, histidina, cloridrato de histidina monoidratado e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 INDICAÇÕES

OPDUALAG® (nivolumabe + relatlimabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais) com melanoma irressecável ou metastático.

CID C43 – melanoma maligno da pele

2 RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia de nivolumabe em combinação com relatlimabe foram avaliadas em um estudo de fases 2/3, randomizado e duplo-cego (CA224047) para o tratamento de melanoma metastático ou irressecável não tratado anteriormente. O estudo incluiu pacientes que apresentavam uma pontuação de capacidade funcional do ECOG de 0 ou 1 e melanoma em estágio III (irressecável) ou estágio IV histologicamente confirmado, de acordo com o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, versão 8.

Foi permitido que os pacientes tivessem recebido terapia adjuvante ou neoadjuvante anterior para melanoma (foi permitida terapia anti-PD-1, anti-CTLA-4 ou direcionada a BRAF-MEK, contanto que houvesse pelo menos 6 meses entre a última dose da terapia e a data da recorrência; foi permitida terapia com interferon, contanto que a última dose tivesse ocorrido pelo menos 6 semanas antes da randomização). Pacientes com doença autoimune ativa, condições médicas com necessidade de tratamento sistêmico com corticosteroides ou medicações imunossupressoras em doses moderadas ou altas, melanoma uveal, metástases cerebrais ou leptomeníngias ativas ou não tratadas, histórico de miocardite ou níveis elevados de troponina >2 vezes o limite superior normal (LSN) ou pontuação de capacidade funcional pelo ECOG ≥ 2 na linha basal foram excluídos do estudo.

No total, 714 pacientes foram randomizados para receber OPDUALAG[®] (n = 355) ou nivolumabe (n = 359). Os pacientes no braço de OPDUALAG[®] receberam 480 mg de nivolumabe/160 mg de relatlimabe ao longo de 60 minutos a cada 4 semanas. Os pacientes no braço de nivolumabe receberam 480 mg de nivolumabe a cada 4 semanas. A randomização foi estratificada por expressão tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), usando o teste PD-L1 IHC 28-8 pharmDx de IHC [imuno-histoquímica] para PD-L1, e de LAG-3 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), conforme determinada por um ensaio de IHC para LAG-3 analiticamente validado, *status* de mutação V600 em BRAF e estágio M, de acordo com o sistema de estadiamento do AJCC, versão 8 (M0/M1 qualquer [0] vs. M1 qualquer [1]). Os pacientes foram tratados com OPDUALAG[®] até a ocorrência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável. As avaliações tumorais, de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1, foram conduzidas 12 semanas após a randomização e continuaram a cada 8 semanas até 52 semanas e, depois, a cada 12 semanas até a progressão da doença ou a descontinuação do tratamento, o que ocorresse antes. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão determinada por Revisão Central Independente Cega (BICR). Os desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida global (SG) e a taxa de resposta global (ORR) por BICR. Em uma análise pré-especificada no momento da análise primária da sobrevida livre de progressão (SLP), os dados de SG não estavam maduros.

As características da linha basal foram equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana era de 63 anos (faixa: 20-94), 58% eram homens e 97% eram caucasianos. A capacidade funcional do ECOG da linha basal era de 0 (67%) ou 1 (33%). A maioria dos pacientes apresentava doença em estágio IV do AJCC (92%); 38,9% apresentavam doença em M1c, 2,4% apresentavam doença em M1d, 36% apresentavam um nível de lactato desidrogenase (LDH) da linha basal acima do que o limite superior normal (LSN) na entrada no estudo. Trinta e nove por cento dos pacientes apresentavam melanoma positivo para mutação em BRAF.

O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa na SLP para pacientes randomizados para o braço de OPDUALAG[®] comparados ao braço de nivolumabe. A análise final de SG não foi estatisticamente significativa.

As curvas de Kaplan-Meier para a SLP são mostradas na Figura 1. Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados de eficácia (CA224047)

	OPDUALAG® (n = 355)	Nivolumabe (n = 359)
Sobrevida livre de progressão (SLP)^{a,b}		
Eventos n (%)	180 (51)	211 (59)
Razão de risco ^c IC de 95%	0,75 (0,62, 0,92)	
Valor p ^d	0,0055	
Mediana (IC de 95%) ^d	10,1 (6,4, 15,7)	4,6 (3,4, 5,6)
Taxa (IC de 95%) em 6 meses	57,2 % (51,5, 62,5)	44,1% (38,5, 49,5)
Taxa (IC de 95%) em 12 meses	47,7% (41,8, 53,2)	36,0% (30,5, 41,6)
Sobrevida Global^f		
Mortes (%)	137 (39)	160 (45)
Mediana em meses (IC de 95%)	NA (34,2, NA)	34,1 (25,2, NA)
Razão de Risco ^c (IC de 95%)	0,80 (0,64, 1,01)	
Valor-p ^d	Não Significativo ^g	
Taxa de Resposta Global^{a,f, h, n (%)} (IC de 95%)	153 (43) (38, 48)	117 (33) (28, 38)
Resposta Completa (%)	58 (16)	51 (14)
Resposta Parcial (%)	95 (27)	66 (18)

^a Avaliada por BICR

^b Análise final de SLP (acompanhamento mediano de 13,21 meses [variação: 0-33,1])

^c Com base no modelo de riscos proporcionais estratificado

^d Com base no teste de log-rank estratificado

^e Estimativa de Kaplan-Meier

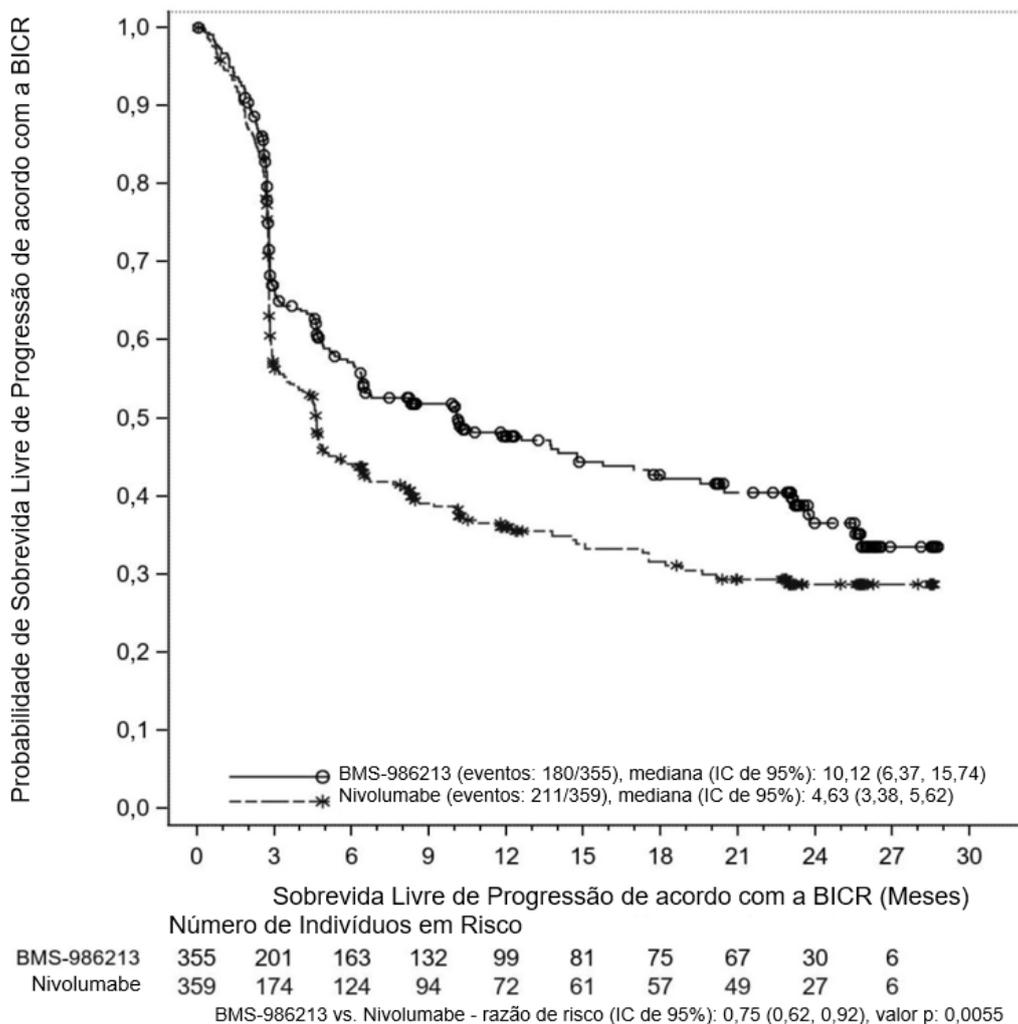
^f No momento da análise final de SG, que foi orientada por eventos e ocorreu após o final da análise de SLP com um acompanhamento mediano de 19,3 meses (variação 0,3-41,4)

^g Não significativo no nível alfa 0.04302

^h Não testado formalmente com base na hierarquia de teste

NA = Não atingida.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão (CA224047)



A análise primária da SLP considerou a terapia subsequente ao realizar a censura na última avaliação tumoral avaliável na data da terapia subsequente ou antes dessa data. Uma análise secundária da SLP, independentemente da terapia subsequente, foi consistente com a análise primária da SLP.

3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

LAG-3 é um receptor de células T que se conecta aos seus ligantes, como as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade Classe II e regula uma via imunológica inibitória que inibe a proliferação, a função efetora e a produção de citocinas pelas células T, assim como o desenvolvimento das células T de memória. O relatlimabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humano que se liga ao receptor LAG-3 e libera a inibição da resposta imune mediada por LAG-3, bloqueando sua interação com ligantes. O relatlimabe exibe atividade funcional *in vitro* na restauração da função efetora de células T, promovendo a sinalização de citocinas.

A ligação dos ligantes de PD-1, PD-L1 e PD-L2, ao receptor de PD-1 encontrado nas células T, inibe a proliferação de células T e a produção de citocinas. A regulação positiva de ligantes de PD-1 ocorre em alguns tumores e a sinalização por meio dessa via pode contribuir para a inibição da vigilância imune de células T ativas de tumores. O nivolumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humano que se liga ao receptor PD-1 e

bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2, liberando a inibição mediada pela via PD-1 da resposta imune, incluindo a resposta imune antitumoral. Em modelos de tumor de camundongo singênico, o bloqueio da atividade de PD-1 resultou na diminuição do crescimento do tumor.

LAG-3 e PD-1 são duas vias distintas de checkpoint imunológico inibitórios e agem sinergicamente nas células T efetoras, levando ao desenvolvimento da exaustão de células T e comprometimento da sua função citotóxica. A inibição mediada por relatlimabe (anti-LAG-3) e nivolumabe (anti-PD-1), combinados, permitem a ativação de células T, restaurando a função efetora de células T. O efeito da combinação é maior do que qualquer um dos anticorpos isoladamente, melhorando a resposta imune antitumoral. Em modelos de tumor murino singênico, o bloqueio de LAG-3 potencializou a atividade antitumoral do bloqueio de PD-1, inibindo o crescimento e promovendo a regressão do tumor.

Propriedades Farmacodinâmicas

Alterações Farmacodinâmicas no Interferon- γ (IFN γ)

No estudo RELATIVITY-047, o nível de IFN γ no sangue aumentou após a administração de OPDUALAG[®] (nivolumabe + relatlimabe) ou nivolumabe. O aumento dos níveis de IFN γ foi maior no braço de OPDUALAG[®] (aumentos medianos em relação ao período basal de 105,6% e 108,0% no vale após a primeira e segunda doses, respectivamente) do que no braço de nivolumabe (aumentos medianos de 56,3% e 50,7% no vale após a primeira e segunda doses, respectivamente). Esses dados corroboram com a ativação de células T e da produção de IFN γ aumentadas por OPDUALAG[®].

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) do relatlimabe após a administração de OPDUALAG[®] foi caracterizada em pacientes com vários cânceres que receberam doses de relatlimabe de 20 a 800 mg a cada 2 semanas e de 160 a 1440 mg a cada 4 semanas, na forma de monoterapia ou em combinação com doses de nivolumabe de 80 ou 240 mg a cada 2 semanas ou de 480 mg a cada 4 semanas.

As concentrações de relatlimabe em estado de equilíbrio foram alcançadas em 16 semanas com um regime a cada 4 semanas e o acúmulo sistêmico foi de 1,9 vezes. A concentração média (C_{avg}) de relatlimabe após a primeira dose aumentou proporcionalmente à dose com doses \geq 160 mg a cada 4 semanas.

Tabela 2: Média Geométrica (CV%) das Exposições em Estado de Equilíbrio de Nivolumabe e Relatlimabe Após a Combinação de Dose Fixa de 480 mg de Nivolumabe e 160 mg de Relatlimabe a Cada 4 Semanas

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

No CA224047, a C_{min} média geométrica de nivolumabe em estado de equilíbrio no braço de OPDUALAG[®] foi semelhante àquela no braço de nivolumabe, com uma razão de médias geométricas de 0,931 (IC de 95%: 0,855-1,013).

Distribuição

O valor médio geométrico (CV%) para o volume de distribuição do nivolumabe em estado de equilíbrio é de 6,65 L (19,2%) e do relatlimabe é de 6,65 L (19,8%).

Eliminação

O *clearance* do relatlimabe é 9,7% menor [média geométrica (CV%), 5,48 mL/h (41,3%)] em estado de equilíbrio do que aquele após a primeira dose [6,06 mL/h (38,9%)]. Após a administração de OPDUALAG® (480 mg de nivolumabe e 160 mg de relatlimabe administrados a cada quatro semanas), prevê-se que aproximadamente 97% da concentração máxima em estado de equilíbrio de relatlimabe sejam eliminados com uma média geométrica (CV%) de 68,6 dias (35,7%).

O *clearance* do nivolumabe é 21,1% menor [média geométrica (CV%), 7,57 mL/h (40,1%)] em estado de equilíbrio do que aquele após a primeira dose [9,59 mL/h (40,3%)] e a meia-vida terminal ($t_{1/2}$) é de 26,5 dias (36,4%).

Populações Especiais

Os seguintes fatores não tiveram nenhum efeito clinicamente importante sobre o CL do nivolumabe e do relatlimabe: idade (faixa: 17 a 92 anos), sexo ou raça.

Insuficiência Renal

O efeito da insuficiência renal sobre o *clearance* do nivolumabe e do relatlimabe foi avaliado por uma análise farmacocinética (PK) da população em pacientes com insuficiência renal leve* ou moderada* em comparação a pacientes com função renal normal*. Não foi constatada nenhuma diferença clinicamente importante no *clearance* do nivolumabe ou do relatlimabe entre pacientes com insuficiência renal e pacientes com função renal normal. Os dados de pacientes com insuficiência renal grave* são limitados demais para que se chegue a conclusões a respeito dessa população (veja seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Insuficiência renal**).

* Definições:

- Normal: TFG [taxa de filtração glomerular] de ≥ 90 mL/min/1,73 m²
- Leve: TFG de < 90 e ≥ 60 mL/min/1,73 m²
- Moderado: TFG de < 60 e ≥ 30 mL/min/1,73 m²
- Grave: TFG de < 30 e ≥ 15 mL/min/1,73 m²

Insuficiência Hepática

O efeito da insuficiência hepática sobre o *clearance* do nivolumabe e do relatlimabe foi avaliado por análise da farmacocinética (PK) da população em pacientes com insuficiência hepática leve* ou moderada* em comparação a pacientes com função hepática normal*. Não foi constatada nenhuma diferença clinicamente importante no *clearance* do nivolumabe ou do relatlimabe entre pacientes com insuficiência hepática e pacientes com função hepática normal. Os dados de pacientes com insuficiência hepática severa* são

limitados demais para que se chegue a conclusões a respeito dessa população (veja seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Insuficiência hepática**).

**De acordo com os critérios de disfunção hepática do National Cancer Institute:*

- *Normal: bilirrubina total e AST (aspartato aminotransferase) de \leq limite superior de normalidade (LSN)*
- *Leve: bilirrubina total de $> 1,0$ a $1,5$ vezes o LSN ou AST de $> \text{LSN}$*
- *Moderado: bilirrubina total de $> 1,5$ a 3 vezes o LSN e qualquer AST*
- *Grave: bilirrubina total de > 3 vezes o LSN e qualquer AST*

Toxicologia Animal

Nivolumabe em combinação com relatlimabe

Nenhum estudo com animal foi conduzido com nivolumabe em combinação com relatlimabe para avaliar a potencial carcinogenicidade, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. Em um estudo de 1 mês em macacos dosados com nivolumabe e relatlimabe, foi observada inflamação no sistema nervoso central (plexo coroide, vasculatura, meninges, medula espinhal) e no trato reprodutivo (epidídimo, vesículas seminais e testículos). Embora não tenham sido estabelecidas margens de segurança para esses efeitos com a combinação, elas ocorreram em doses que supõem níveis de exposição significativamente mais elevados (13 vezes para nivolumabe e 97 vezes para relatlimabe) do que aqueles alcançados em pacientes.

Nivolumabe

O bloqueio da via PD-1/PD-L1 mostrou, em modelos murinos de gestação, interromper a tolerância ao feto e aumentar a perda fetal. Os efeitos do nivolumabe sobre o desenvolvimento pré-natal e pós-natal foram avaliados em macacos que receberam nivolumabe duas vezes por semana desde o início da organogênese no primeiro trimestre até o parto, com níveis de exposição 8 ou 35 vezes mais altos do que aqueles observados com a dose clínica de 3 mg/kg de nivolumabe (com base na AUC). Houve um aumento dependente da dose em perdas fetais e mortalidade neonatal aumentada com início no terceiro trimestre.

A prole restante de fêmeas tratadas com nivolumabe sobreviveu até o sacrifício programado, sem quaisquer sinais clínicos, alterações no desenvolvimento normal, efeitos sobre os pesos dos órgãos ou alterações de patologia macroscópica e microscópica relacionados ao tratamento. Os resultados para os índices de crescimento, bem como para parâmetros teratogênicos, neurocomportamentais, imunológicos e de patologia clínica, durante todo o período pós-natal de 6 meses foram comparáveis àqueles do grupo de controle. No entanto, com base no seu mecanismo de ação, a exposição fetal ao nivolumabe e, semelhantemente, ao relatlimabe pode aumentar o risco de desenvolvimento de distúrbios relacionados ao sistema imunológico ou de alteração da resposta imunológica normal, sendo que distúrbios relacionados ao sistema imunológico foram relatados em camundongos com deficiência [*knockout*] de PD-1 e PD-1/LAG-3. Estudos de fertilidade não foram realizados com o nivolumabe.

Relatlimabe

Não há nenhum dado disponível em animais em relação ao efeito do relatlimabe sobre a gestação e a reprodução. No entanto, os efeitos de anticorpos anti-LAG-3 murinos foram avaliados em camundongos usando modelos de criações singênicas e alogênicas. Os anticorpos anti-LAG-3 foram bem tolerados quando administrados com início no dia de gestação 6 com níveis de exposição até aproximadamente 13 vezes mais altos do que aqueles observados para o relatlimabe com a dose clínica de 160 mg (com base na AUC), sem

quaisquer efeitos maternos ou no desenvolvimento em criações singênicas ou alogênicas. Os efeitos do relatlimabe sobre o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram avaliados; no entanto, com base no mecanismo de ação, o bloqueio do LAG-3 com o relatlimabe pode apresentar um efeito negativo semelhante àquele do nivolumabe sobre a gestação. Não houve nenhum estudo de fertilidade realizado com o relatlimabe.

4 CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando houver suspeita de uma reação adversa imunorrelacionada, uma etiologia alternativa deve ser descartada e o uso de terapia imunossupressora deve ser considerado. Os pacientes devem ser monitorados continuamente, uma vez que uma reação adversa com OPDUALAG® pode ocorrer a qualquer momento durante ou após a descontinuação da terapia. Se imunossupressão com corticosteroides for utilizada para tratar uma reação adversa, uma redução gradual com duração de pelo menos 1 mês deve ser iniciada em caso de melhora. Uma redução gradual rápida pode levar ao agravamento ou à recorrência da reação adversa. Uma terapia imunossupressora sem corticosteroides deve ser adicionada se houver agravamento ou se não houver nenhuma melhora com o uso de corticosteroides. OPDUALAG® não deve ser reiniciado enquanto o paciente estiver recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides ou outra terapia imunossupressora. Antibióticos profiláticos devem ser usados para prevenir infecções oportunistas em pacientes que receberem terapia imunossupressora.

Pneumonite imunorrelacionada

Pneumonite ou doença pulmonar intersticial grave, incluindo um caso fatal, foi observada com OPDUALAG® (veja seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pneumonite, como alterações radiográficas (por exemplo, opacidades focais com aspecto de vidro fosco, infiltrados irregulares), dispneia e hipóxia. Etiologias infecciosas e relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para pneumonite de Grau 3 ou 4, OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente e corticosteroides devem ser iniciados com uma dose de 2 a 4 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona.

Para pneumonite de Grau 2 (sintomática), OPDUALAG® deve ser suspenso e corticosteroides devem ser iniciados com uma dose de 1 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona. Em caso de melhora, OPDUALAG® pode ser reiniciado após a redução gradual de corticosteroides. Se ocorrer agravamento ou se não ocorrer nenhuma melhora, apesar do início de corticosteroides, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para 2 a 4 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona e o OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente.

Colite imunorrelacionada

Diarreia ou colite grave foi observada com OPDUALAG® (veja seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Os pacientes devem ser monitorados quanto a diarreia e sintomas adicionais de colite, como dor abdominal e muco e/ou sangue nas fezes. Etiologias infecciosas e relacionadas à doença devem ser descartadas. Infecção por citomegalovírus (CMV)/reativação do citomegalovírus foram relatadas em pacientes com colite

relacionada ao sistema imunológico refratária a corticosteroides. Exames quanto a infecções de fezes (incluindo CMV, outra etiologia viral, cultura, *Clostridium difficile*, ovos e parasitas) devem ser realizados em caso de apresentação de diarreia ou colite para excluir etiologias infecciosas ou outras alternativas.

Para diarreia ou colite de Grau 4, OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente e corticosteroides devem ser iniciados com uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona.

OPDUALAG® deve ser suspenso para diarreia ou colite de Grau 3 e corticosteroides devem ser iniciados com uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona. Em caso de melhora, OPDUALAG® pode ser reiniciado após a redução gradual de corticosteroides. Se ocorrer agravamento ou se não ocorrer nenhuma melhora, apesar do início de corticosteroides, OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente.

Para diarreia ou colite de Grau 2, OPDUALAG® deve ser suspenso. Diarreia ou colite persistente deve ser manejada com corticosteroides com uma dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona. Em caso de melhora, OPDUALAG® pode ser reiniciado após a redução gradual de corticosteroides, se necessário. Se ocorrer agravamento ou se não ocorrer nenhuma melhora, apesar do início de corticosteroides, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona e o OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente.

A adição de um agente imunossupressor alternativo à terapia com corticosteroides ou a substituição da terapia com corticosteroides deve ser considerada em colite relacionada ao sistema imunológico refratária a corticosteroides se outras causas forem excluídas (incluindo infecção por CMV/reativação do CMV avaliadas com PCR viral em biópsia e outra etiologia viral, bacteriana e parasitária).

Hepatite imunorrelacionada

Hepatite grave foi observada com OPDUALAG® (veja seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de hepatite, como elevações de transaminases e bilirrubina total. Etiologias infecciosas e relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para aumentos da AST ou da ALT para mais de 5 vezes o limite superior normal (LSN), independentemente do valor da linha basal, aumentos da bilirrubina total para mais de 3 vezes o LSN ou aumento da AST ou da ALT para mais de 3 vezes o LSN e aumento da bilirrubina total para mais de 2 vezes o LSN concomitantes, OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente e corticosteroides devem ser iniciados com uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona.

Para aumentos da AST/ALT para mais de 3 e até 5 vezes o LSN ou aumentos da bilirrubina total para mais de 1,5 e até 3 vezes o LSN, OPDUALAG® deve ser suspenso. Elevações persistentes nesses valores laboratoriais devem ser manejadas com corticosteroides com uma dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona. Em caso de melhora, OPDUALAG® pode ser reiniciado após a redução gradual de corticosteroides, se necessário. Se ocorrer agravamento ou se não ocorrer nenhuma melhora, apesar do

início de corticosteroides, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona e o OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente.

Nefrite e disfunção renal imunorrelacionada

Nefrite e disfunção renal graves foram observadas com OPDUALAG® (veja seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de nefrite e disfunção renal. A maioria dos pacientes apresenta aumentos assintomáticos na creatinina sérica. Etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para elevação da creatinina sérica de Grau 4, OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente e corticosteroides devem ser iniciados com uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona. Para elevação da creatinina sérica de Grau 2 ou 3, OPDUALAG® deve ser suspenso e corticosteroides devem ser iniciados com uma dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona. Em caso de melhora, OPDUALAG® pode ser reiniciado após a redução gradual de corticosteroides. Se ocorrer agravamento ou se não ocorrer nenhuma melhora, apesar do início de corticosteroides, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona e o OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente.

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Endocrinopatias graves, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência adrenal (incluindo insuficiência adrenocortical secundária), hipofisite (incluindo hipopituitarismo) e diabetes mellitus, foram observadas com OPDUALAG® (veja seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Casos de cetoacidose diabética foram observados com a monoterapia de nivolumabe e poderiam potencialmente ocorrer com OPDUALAG®. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas clínicos de endocrinopatias e quanto a alterações na função da tireoide. Os pacientes podem apresentar fadiga, cefaleia, alterações do estado mental, dor abdominal, hábitos intestinais incomuns e hipotensão ou sintomas não específicos que podem se assemelhar àqueles de outras causas, como metástase cerebral ou doença subjacente. A menos que uma etiologia alternativa tenha sido identificada, sinais ou sintomas de endocrinopatias devem ser considerados relacionados ao sistema imunológico.

Para hipotireoidismo sintomático, OPDUALAG® deve ser suspenso e reposição de hormônios da tireoide deve ser iniciada, conforme necessário. Para hipertireoidismo sintomático, OPDUALAG® deve ser suspenso e medicação antitireoidiana deve ser iniciada, conforme necessário. Também devem ser considerados corticosteroides com uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona se houver suspeita de inflamação aguda da tireoide. Em caso de melhora, OPDUALAG® pode ser reiniciado após a redução gradual de corticosteroides, se necessário. O monitoramento da função da tireoide deve continuar para garantir que a reposição hormonal apropriada seja utilizada. OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente para hipertireoidismo ou hipotireoidismo de ameaça à vida (Grau 4).

Para insuficiência adrenal de Grau 2 sintomática, OPDUALAG® deve ser suspenso e reposição com doses fisiológicas de corticosteroides deve ser iniciada, conforme necessário. OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente para insuficiência adrenal grave (Grau 3) ou de ameaça à vida (Grau 4). O monitoramento

da função e dos níveis de hormônios da glândula adrenal deve continuar para garantir que a reposição de corticosteroides apropriada seja utilizada.

Para hipofisite de Grau 2 ou 3 sintomática, OPDUALAG® deve ser suspenso e reposição hormonal deve ser iniciada, conforme necessário. Também devem ser considerados corticosteroides com uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona se houver suspeita de inflamação aguda da hipófise. Em caso de melhora, OPDUALAG® pode ser reiniciado após a redução gradual de corticosteroides, se necessário. OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente para hipofisite de ameaça à vida (Grau 4). O monitoramento da função e dos níveis de hormônios da hipófise deve continuar para garantir que a reposição hormonal apropriada seja utilizada.

Para diabetes sintomático, OPDUALAG® deve ser suspenso e a reposição de insulina deve ser iniciada, conforme necessário. O monitoramento da glicemia deve continuar para garantir que a reposição de insulina apropriada seja utilizada. OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente para diabetes de ameaça à vida (Grau 4).

Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas

Erupção cutânea grave foi observada com OPDUALAG® (veja seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). OPDUALAG® deve ser suspenso para erupção cutânea de Grau 3 e descontinuado para erupção cutânea de Grau 4. Erupção cutânea grave deve ser manejada com corticosteroides com uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona.

Casos raros de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), alguns com resultado fatal, foram observados com a monoterapia de nivolumabe e poderiam potencialmente ocorrer com OPDUALAG®. Se aparecerem sintomas ou sinais de SSJ ou NET, OPDUALAG® deve ser suspenso e o paciente deve ser encaminhado a uma unidade especializada para avaliação e tratamento. Se o paciente apresentar SSJ ou NET confirmada, a descontinuação permanente de OPDUALAG® é recomendada.

Miocardite imunorrelacionada

Miocardite grave foi observada com OPDUALAG® (veja seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

O diagnóstico de miocardite requer um alto índice de suspeita. Pacientes com sintomas cardíacos ou cardiopulmonares devem ser avaliados quanto a potencial miocardite. Se houver suspeita de miocardite, devem ocorrer o início imediato de uma alta dose de esteroides (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona) e uma consulta cardiológica imediata com exames diagnósticos, de acordo com as atuais diretrizes clínicas. Assim que um diagnóstico de miocardite for estabelecido, OPDUALAG® deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente, conforme abaixo (veja seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Para miocardite de Grau 2, OPDUALAG® deve ser suspenso e corticosteroides devem ser iniciados com uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de equivalente de metilprednisolona. Em caso de melhora, o reinício de OPDUALAG® pode ser considerado após a redução gradual de corticosteroides. Se ocorrer agravamento ou se não ocorrer nenhuma melhora, apesar do início de corticosteroides, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para 2 a 4 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona e o OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente.

Para miocardite de Grau 3 ou 4, OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente e corticosteroides devem ser iniciados com uma dose de 2 a 4 mg/kg/dia de equivalentes de metilprednisolona.

Outras reações adversas imunorrelacionadas

As reações adversas relacionadas ao sistema imunológico clinicamente significativas a seguir foram relatadas em pacientes tratados com nivolumabe em combinação com relatlimabe: uveíte, pancreatite, síndrome de Guillain-Barre, miosite/rabdomiólise, encefalite, anemia hemolítica, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH).

As reações adversas adicionais relacionadas ao sistema imunológico clinicamente significativas descritas a seguir foram relatadas com a monoterapia de nivolumabe ou com nivolumabe em combinação com outros agentes: desmielinização, neuropatia autoimune (incluindo paresia do nervo facial ou abducente), miastenia grave, síndrome miastênica, meningite asséptica, gastrite, sarcoidose, duodenite e hipoparatiroidismo (veja seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Para suspeita de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, uma avaliação adequada deve ser realizada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, OPDUALAG® deve ser suspenso e corticosteroides devem ser administrados. Em caso de melhora, OPDUALAG® pode ser reiniciado após a redução gradual de corticosteroides. OPDUALAG® deve ser descontinuado permanentemente para qualquer reação adversa relacionada ao sistema imunológico grave que apresentar recorrência e para qualquer reação adversa relacionada ao sistema imunológico de ameaça à vida.

Outras advertências e precauções importantes, incluindo efeito de classe

Rejeição de transplante de órgão sólido foi relatada no cenário pós-comercialização em pacientes tratados com inibidores de PD-1/PD-L1. O tratamento com nivolumabe em combinação com relatlimabe pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgão sólido. O benefício do tratamento com relatlimabe em combinação com nivolumabe *versus* o risco de possível rejeição de órgão deve ser considerados nesses pacientes.

Linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) foi observada com nivolumabe na forma de monoterapia, nivolumabe em combinação com relatlimabe e nivolumabe em combinação com outros agentes, com um evento fatal relatado com nivolumabe em combinação com relatlimabe. Deve-se agir com cautela ao administrar nivolumabe em combinação com relatlimabe. Se LHH for confirmada, a administração de relatlimabe em combinação com nivolumabe deve ser descontinuada e o tratamento para LHH deve ser iniciado.

Em pacientes tratados com nivolumabe antes ou depois de HSCT [transplante de células-tronco hematopoiéticas] alogênico, foi relatada GVHD [doença do enxerto contra o hospedeiro] de rápido início e grave, alguns casos com resultado fatal. O tratamento com nivolumabe em combinação com relatlimabe pode aumentar o risco de GVHD grave e morte em pacientes que receberam HSCT alogênico anterior, principalmente naqueles com história clínica anterior de GVHD. O benefício do tratamento com nivolumabe em combinação com relatlimabe *versus* o possível risco deve ser considerado nesses pacientes.

Reações à infusão

Reações à infusão graves foram relatadas em estudos clínicos (veja seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Em caso de uma reação à infusão grave ou de ameaça à vida, OPDUALAG® deve ser descontinuado e a terapia médica apropriada deve ser administrada. Pacientes com reação à infusão leve ou moderada podem receber OPDUALAG® com monitoramento rigoroso e uso de pré-medicação, de acordo com as diretrizes de tratamento locais, para profilaxia de reações à infusão.

Populações especiais

Pacientes com doença autoimune ativa, condições médicas com necessidade de tratamento sistêmico com corticosteroides ou medicações imunossupressoras em doses moderadas ou altas, melanoma uveal, metástases cerebrais ou leptomeníngicas ativas ou não tratadas, histórico de miocardite ou níveis elevados de troponina >2 vezes o limite superior normal (LSN) ou pontuação de capacidade funcional pelo ECOG \geq 2 na linha basal, foram excluídos do estudo (veja seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Carcinogênese, mutagênese e prejuízo à fertilidade

Não foi realizado nenhum estudo para avaliar o potencial do nivolumabe ou do relatlimabe para carcinogenicidade ou genotoxicidade. Estudos de fertilidade não foram realizados com o nivolumabe ou relatlimabe. Em estudos de toxicologia de doses repetidas de 1 mês e 3 meses com o nivolumabe, não houve nenhum efeito notável nos órgãos reprodutores de macacos; no entanto, a maioria dos animais nesses estudos não era sexualmente madura. No estudo de toxicologia de doses repetidas de 3 meses com o relatlimabe, no qual a maioria dos macacos era sexualmente madura, não houve nenhum efeito notável nos órgãos reprodutores de machos e fêmeas. Semelhantemente, no estudo de combinação de 1 mês com o nivolumabe e o relatlimabe, no qual a maioria dos macacos não era sexualmente madura, não foi observado nenhum efeito direto sobre os órgãos reprodutores.

Gravidez

Não há nenhum dado em relação ao uso de nivolumabe em combinação com relatlimabe em mulheres grávidas.

Com base no seu mecanismo de ação e em dados de estudos em animais, o tratamento com nivolumabe em combinação com relatlimabe pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Estudos em animais que receberam nivolumabe mostraram toxicidade embriofetal (veja seção **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Toxicologia Animal**).

Sabe-se que a IgG4 humana atravessa a barreira placentária e o nivolumabe e o relatlimabe são, ambos, anticorpos IgG4; portanto, o nivolumabe e o relatlimabe têm o potencial para serem transmitidos da mãe para o feto em desenvolvimento.

OPDUALAG® não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usarem contracepção eficaz, a menos que o benefício clínico supere o potencial risco. Contracepção eficaz deve ser usada por pelo menos 5 meses após a última dose de OPDUALAG®.

Categoria de Risco na Gravidez: C

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

É desconhecido se o relatlimabe e/ou o nivolumabe são secretados no leite materno. Uma vez que muitos produtos medicinais, incluindo anticorpos, podem ser secretados no leite materno, um risco para os recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. Deve-se tomar uma decisão a respeito de descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapia com OPDUALAG®, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito de nivolumabe e/ou relatlimabe na fertilidade. Portanto, o efeito de nivolumabe e/ou relatlimabe na fertilidade masculina ou feminina é desconhecido. (veja seção 3.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Toxicologia Animal).

Uso Pediátrico

A segurança e a efetividade de OPDUALAG® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos abaixo da idade de 12 anos e/ou com peso menor a 40 kg.

O uso de OPDUALAG® em pacientes pediátricos (acima de 12 anos e com pelo menos 40 kg) é corroborado pelas exposições previstas do medicamento com a dose recomendada de OPDUALAG®, que são geralmente semelhantes entre adultos e pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

Dos 355 pacientes tratados com OPDUALAG®, 47% tinham ≥ 65 anos, 29% tinham 65-74 anos, 17% tinham 75-84 anos de idade, 19% tinham ≥ 75 anos e 2% tinham ≥ 85 anos. Não foi relatada nenhuma diferença global na segurança ou na eficácia entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e mais jovens (< 65 anos).

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia de OPDUALAG® não foram estudadas em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de OPDUALAG® não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática grave (veja seção 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Insuficiência hepática)**

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas, é pouco provável que o nivolumabe ou o relatlimabe afete a capacidade de dirigir e usar máquinas. Em razão de potenciais reações adversas, como fadiga e tontura (veja seção 9. **REAÇÕES ADVERSAS**), os pacientes devem ser aconselhados a agir com cautela ao dirigir ou operar máquinas até que tenham certeza de que OPDUALAG® não os afetam adversamente.

CONTÉM AÇÚCAR.

6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O nivolumabe e o relatlimabe são, ambos, anticorpos monoclonais humanos, e, sendo assim, estudos de interações farmacocinéticas não foram conduzidos. Uma vez que anticorpos monoclonais não são metabolizados por enzimas do citocromo P450 (CYP) ou outras enzimas metabolizadoras de medicamentos, não se prevê que a inibição ou a indução dessas enzimas por produtos medicinais administrados concomitantemente afete a farmacocinética do relatlimabe ou do nivolumabe.

Efeito de nivolumabe e relatlimabe em outras drogas

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

Outras formas de interação

Imunossupressão sistêmica

O uso de corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores na linha basal, antes do início de nivolumabe em combinação com relatlimabe, deve ser evitado em razão da sua potencial interferência na atividade farmacodinâmica. No entanto, corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores podem ser usados após o início de em combinação com relatlimabe para tratar reações adversas relacionadas ao sistema imunológico.

7 CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OPDUALAG® (nivolumabe + relatlimabe), deve ser armazenado em geladeira (2°C e 8°C) sob proteção da luz em sua embalagem original até o seu uso. Não congelar. Não agitar.

Uma vez aberto, o medicamento deve ser preparado para infusão imediatamente.

Após preparo da infusão:

A administração da infusão de OPDUALAG® deve ser concluída dentro de 24 horas da sua preparação. Caso não seja utilizada imediatamente, a solução pode ser armazenada sob condições de refrigeração entre 2°C e 8°C por até 24 horas e protegida da luz.

Validade: 36 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, proteger da luz e armazenar em geladeira (2°C a 8°C) por não mais que 24 horas.

Propriedades organolépticas e físicas

OPDUALAG® (nivolumabe + relatlimabe) é um líquido estéril, livre de conservantes, não pirogênico, límpido a opalescente e incolor a discretamente amarelo para infusão intravenosa, essencialmente livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8 POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem recomendada de OPDUALAG® para pacientes adultos e pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais que pesam pelo menos 40 kg é de 480 mg de nivolumabe e 160 mg de relatlimabe administrados por via intravenosa a cada 4 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A dosagem recomendada para pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais que pesam menos de 40 kg não foi estabelecida [consulte Uso em populações específicas (veja seção 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**)].

Modificação de Dose

Não é recomendado(a) o escalonamento ou a redução de dose. Pode ser necessário(a) o adiamento ou a descontinuação da administração com base na segurança e na tolerabilidade individuais. Diretrizes para a descontinuação permanente ou a suspensão de doses são descritas na Tabela 3. Diretrizes detalhadas para o manejo de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico são descritas na seção 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Tabela 3: Modificações recomendadas do tratamento para OPDUALAG®

Reação adversa relacionada ao sistema imunológico	Gravidade	Modificação do tratamento
Pneumonite imunorrelacionada	Pneumonite de Grau 2	Suspenda a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos, que as anormalidades radiográficas melhorem e que o manejo com corticosteroides esteja completo.
	Pneumonite de Grau 3 ou 4	Descontinue permanentemente o tratamento.
Colite imunorrelacionada	Diarreia ou colite de Grau 2 ou 3	Suspenda a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e que o manejo com corticosteroides, se necessário, esteja completo.
	Diarreia ou colite de Grau 4	Descontinue permanentemente o tratamento.
Hepatite imunorrelacionada	Aumento da AST/ALT para mais de 3 e até 5 vezes o limite superior normal (LSN) ou Aumento da bilirrubina total para mais de 1,5 e até 3 vezes o LSN	Suspenda a(s) dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e que o manejo com corticosteroides, se necessário, esteja completo.
	Aumento da AST ou da ALT para mais de 5 vezes o LSN, independentemente do valor da linha basal. ou Aumento da bilirrubina total para mais de 3 vezes o LSN ou	Descontinue permanentemente o tratamento.

Tabela 3: Modificações recomendadas do tratamento para OPDUALAG®

Reação adversa relacionada ao sistema imunológico	Gravidade	Modificação do tratamento
	Aumento da AST ou da ALT para mais de 3 vezes o LSN e aumento da bilirrubina total para mais de 2 vezes o LSN concomitantes	
Nefrite e disfunção renal imunorrelacionadas	Elevação da creatinina de Grau 2 ou 3	Suspenda a(s) dose(s) até que a creatinina retorne ao valor da linha basal e que o manejo com corticosteroides esteja completo.
	Elevação da creatinina de Grau 4	Descontinúe permanentemente o tratamento.
Endocrinopatias imunorrelacionadas	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite de Grau 2 ou 3 sintomáticos Insuficiência adrenal de Grau 2 Diabetes de Grau 3	Suspenda a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e que o manejo com corticosteroides (se necessário para sintomas de inflamação aguda) esteja completo. O tratamento deve ser continuado na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente.
	Hipotireoidismo de Grau 4 Hipertireoidismo de Grau 4 Hipofisite de Grau 4 Insuficiência adrenal de Grau 3 ou 4 Diabetes de Grau 4	Descontinúe permanentemente o tratamento.
Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas	Erupção cutânea (rash) de Grau 3	Suspenda a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e que o manejo com corticosteroides esteja completo.
	Suspeita de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Suspenda a(s) dose(s).
	Erupção cutânea de Grau 4 SSJ/NET confirmadas	Descontinúe permanentemente o tratamento.
Miocardite imunorrelacionada	Miocardite de Grau 2	Suspenda a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e que o manejo com corticosteroides esteja completo ^a A repetição do tratamento pode ser considerada após a recuperação.
	Miocardite de Grau 3 ou 4	Descontinúe permanentemente o tratamento.
Outras reações adversas imunorrelacionadas	Grau 3 (primeira ocorrência)	Suspenda a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos ou melhorem e que o manejo com corticosteroides esteja completo.
	Grau 4 ou Grau 3 recorrentes; Grau 2 ou 3 persistente, apesar da modificação do tratamento; incapacidade de reduzir a	Descontinúe permanentemente o tratamento.

Tabela 3: Modificações recomendadas do tratamento para OPDUALAG®

Reação adversa relacionada ao sistema imunológico	Gravidade	Modificação do tratamento
	dose de corticosteroide para 10 mg de prednisona ou equivalente por dia	

Nota: Os graus de toxicidade estão de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do *National Cancer Institute*, versão 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a A segurança de reiniciar o OPDUALAG® em pacientes que já apresentavam miocardite relacionada ao sistema imunológico não é conhecida.

Populações Especiais

Insuficiência renal

Com base em uma análise farmacocinética da população, não é recomendado nenhum ajuste de dose de OPDUALAG® em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (veja seção **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Insuficiência renal**).

Insuficiência hepática

Com base nos resultados de PK da população, não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (veja seção **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Insuficiência hepática**).

População pediátrica

A segurança e eficácia de OPDUALAG® em crianças com menos de 12 anos de idade não foi estabelecida.

Idosos

Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes idosos (≥ 65 anos) (veja seção **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Populações Especiais; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso geriátrico**).

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos. OPDUALAG® não deve ser administrado por infusão concomitantemente no mesmo cateter intravenoso com outros produtos medicinais.

Preparação da Infusão

A preparação deve ser realizada por uma equipe treinada de acordo com as regras de boas práticas, especialmente em relação à assepsia.

OPDUALAG® pode ser usado para administração intravenosa:

- sem diluição, após a transferência para um recipiente de infusão usando uma seringa estéril apropriada; ou
- após a diluição de acordo com as instruções a seguir:

- a concentração final da infusão deve variar entre 3 mg/mL de nivolumabe e 1 mg/mL de relatlimabe a 12 mg/mL de nivolumabe e 4 mg/mL de relatlimabe
- o volume total de infusão não deve exceder 160 mL. Para pacientes adultos com peso inferior a 40 kg, o volume total de infusão não deve exceder 4 mL por quilograma de peso do paciente.
- O concentrado de nivolumabe/relatlimabe pode ser diluído com:
 - 9 mg/mL (0,9%) de solução para injeção de cloreto de sódio; ou
 - 50 mg/mL (5%) de solução para injeção de glicose.

ETAPA 1

- Inspeccione o concentrado de nivolumabe/relatlimabe quanto a material particulado ou descoloração. Não agite o frasco. O concentrado de nivolumabe/relatlimabe é um líquido límpido a opalescente e incolor a levemente amarelo. Descarte o frasco se a solução estiver turva, estiver descolorida ou contiver material particulado diferente de poucas partículas translúcidas a brancas.
- Retire o volume necessário de concentrado de nivolumabe/relatlimabe usando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2

- Transfira o concentrado para um recipiente intravenoso estéril [espuma vinílica acetinada (EVA), cloreto de polivinila (PVC) ou poliolefina].
- Se aplicável, dilua com o volume necessário de 9 mg/mL (0,9%) de solução para injeção de cloreto de sódio ou 50 mg/mL (5%) de solução para injeção de glicose. Para facilitar a preparação, o concentrado também pode ser transferido diretamente para uma bolsa pré-preenchida contendo o volume apropriado de 9 mg/mL (0,9%) de solução para injeção de cloreto de sódio ou 50 mg/mL (5%) de solução para injeção de glicose.
- Misture delicadamente a infusão por rotação manual. Não agite.

Administração

A infusão de OPDUALAG® não deve ser administrada na forma de uma injeção intravenosa rápida ou em *bolus*.

Administre a infusão de OPDUALAG® por via intravenosa ao longo de um período de 30 minutos.

A infusão de OPDUALAG® não deve ser administrada ao mesmo tempo no mesmo cateter intravenoso com outros agentes. Use um cateter de infusão separado para a infusão.

Use um conjunto de infusão e um filtro em linha ou adicional, estéril, não pirogênico e de baixa ligação a proteínas (tamanho de poro de 0,2 µm a 1,2 µm).

A infusão de nivolumabe/relatlimabe é compatível com:

- Recipientes de PVC
- Recipientes de poliolefina
- Recipientes de EVA
- Conjuntos de infusão de PVC
- Filtros em linha ou adicionais com membranas de polietersulfona e tamanhos de poro de

0,2 µm a 1,2 µm

- Filtros em linha ou adicionais com membranas de náilon ou fluoreto de polivinilideno (PVDF) e tamanho de poro de 0,2 µm.

Após a administração da dose de nivolumabe/relatlimabe, enxágue o cateter com 9 mg/mL (0,9%) de solução para injeção de cloreto de sódio ou 50 mg/mL (5%) de solução para injeção de glicose.

Descarte

Não armazene qualquer porção não usada da solução para infusão para reutilização. Qualquer medicamento não usado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

9 REAÇÕES ADVERSAS

OPDUALAG® está associado a reações adversas relacionadas ao sistema imunológico. A maioria dessas reações, incluindo reações graves, foi resolvida após o início da terapia médica apropriada ou a retirada do OPDUALAG® (nivolumabe + relatlimabe).

A segurança de relatlimabe em combinação com nivolumabe foi avaliada em 355 pacientes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) (estudo CA224047). Com um acompanhamento mínimo de 1,3 mês e um acompanhamento mediano de 13,21 meses, as reações adversas mais comuns (≥ 10%) foram fadiga (39%), dor musculoesquelética (30%), erupção cutânea (*rash*) (27%), prurido (25%), artralgia (24%), diarreia (23%), dor de cabeça (17%), náusea (17%), hipotireoidismo (15%), apetite diminuído (15%), tosse (15%), dor abdominal (13%), pirexia (11%), vitiligo (11%) e constipação (11%). As reações adversas graves mais comuns (≥ 1%) foram colite, diarreia, dor nas costas, miocardite e insuficiência adrenal. As incidências de reações adversas de Graus 3-5 foram de 40% para pacientes tratados com relatlimabe em combinação com nivolumabe e 31% para pacientes tratados com nivolumabe.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas relatadas em pacientes tratados com OPDUALAG® (n = 355) são apresentadas na Tabela 4. Essas reações são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000).

Tabela 4: Reações adversas em estudos clínicos

Infecções e infestações	
Comum	infecção do trato respiratório superior
Incomum	foliculite, encefalite
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Comum	eosinofilia
Incomum	anemia hemolítica
Distúrbios endócrinos	
Muito comum	hipotireoidismo
Comum	hipertireoidismo, insuficiência adrenal, tireoidite, hipofisite

Incomum	hipopituitarismo, hipogonadismo
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Muito comum	apetite diminuído
Comum	peso diminuído, hiperuricemia, hipoalbuminemia, desidratação, diabetes mellitus
Transtornos psiquiátricos	
Comum	estado de confusão
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	cefaleia
Comum	tontura, neuropatia periférica, disgeusia
Incomum	síndrome de <i>Guillain-Barre</i> , neurite óptica
Distúrbios oculares	
Comum	deficiência visual, olho seco, uveíte
Incomum	lacrimação aumentada, hiperemia ocular, doença de <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i>
Distúrbios cardíacos	
Comum	miocardite
Incomum	derrame pericárdico
Distúrbios vasculares	
Comum	flebite
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Muito comum	tosse
Comum	dispneia, pneumonite ^a , congestão nasal
Incomum	asma
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	diarreia, náusea, dor abdominal, constipação
Comum	vômito, boca seca, colite, estomatite, disfagia, gastrite, pancreatite
Incomum	esofagite
Rara	insuficiência pancreática exócrina ^b
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	hepatite
Incomum	colangite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Muito comum	erupção cutânea, prurido, vitiligo
Comum	pele seca, alopecia, ceratose liquenoide, reação de fotossensibilidade
Incomum	psoríase, urticária, penfigoide
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Muito comum	dor musculoesquelética, artralgia
Comum	artrite, espasmos musculares, fraqueza muscular
Incomum	bursite, miosite, Síndrome de Sjogren, polimialgia reumática, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico

Distúrbios renais e urinários	
Comum	insuficiência renal, proteinúria
Incomum	nefrite
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	
Incomum	azoospermia
Distúrbios gerais e condições no local da administração	
Muito comum	fadiga, pirexia
Comum	edema, doença semelhante à gripe, calafrios
Investigações	
Comum	troponina aumentada, gama-glutamilttransferase aumentada, lactato desidrogenase sanguínea aumentada, lipase aumentada, amilase aumentada
Incomum	proteína C reativa aumentada, velocidade de hemossedimentação aumentada
Lesão, intoxicação e complicações de procedimentos	
Comum	reação relacionada à infusão

A toxicidade foi classificada em graus de acordo com os NCI-CTCAE v5.

^a Um caso fatal foi relatado no estudo clínico.

^b A frequência é baseada na exposição de todo o programa.

Descrição de reações adversas selecionadas

As diretrizes de manejo para as reações adversas imunorrelacionadas a seguir são descritas na seção 5.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Pneumonite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com OPDUALAG[®], a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial e infiltração pulmonar, foi de 4,2% (15/355). Casos de Grau 3/4 foram relatados em 0,8% (3/355) dos pacientes. Casos fatais foram relatados em 0,3% (1/355) dos pacientes.

O tempo mediano até a manifestação foi de 20 semanas (faixa: 3,6-94,4). Seis pacientes (1,7%) precisaram de descontinuação permanente de OPDUALAG[®]. Nove pacientes receberam corticosteroides em altas doses (pelo menos 40 mg de equivalentes de prednisona). A resolução ocorreu em 12/15 pacientes (80%), com um tempo mediano até a resolução de 12,0 semanas (faixa: 2,3-18,6⁺) (+ denota uma observação censurada).

Colite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com OPDUALAG[®], a incidência de diarreia, colite ou evacuações frequentes foi de 14,4% (51/355). Casos de Grau 3/4 foram relatados em 1,7% (6/355) dos pacientes.

O tempo mediano até a manifestação foi de 11,9 semanas (faixa: 0,1-95,6). Sete pacientes (2,0%) precisaram de descontinuação permanente de OPDUALAG[®]. Dezoito pacientes receberam corticosteroides em altas doses (pelo menos 40 mg de equivalentes de prednisona). A resolução ocorreu em 42/50 pacientes (84,0%), com um tempo mediano até a resolução de 4,5 semanas (faixa: 0,1-103,9⁺).

Hepatite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com OPDUALAG[®], a incidência de anormalidades em testes de função hepática foi de 12,1% (43/355). Casos de Graus 3/4 foram relatados em 3,9% (14/355) dos pacientes.

O tempo mediano até a manifestação foi de 9 semanas (faixa: 2,0-104,0). Cinco pacientes (1,4%) precisaram de descontinuação permanente de OPDUALAG[®]. Doze pacientes receberam corticosteroides em altas doses (pelo menos 40 mg de equivalentes de prednisona). A resolução ocorreu em 34/43 pacientes (79,1%), com um tempo mediano até a resolução de 4,71 semanas (faixa: 0,7-54,0).

Nefrite e disfunção renal imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com OPDUALAG[®], a incidência de nefrite e disfunção renal foi de 3,9% (14/355). Casos de Graus 3/4 foram relatados em 1,4% (5/355) dos pacientes.

O tempo mediano até a manifestação foi de 18,4 semanas (faixa: 1,9-98,1). Quatro pacientes (1,1%) precisaram de descontinuação permanente de OPDUALAG[®]. Três pacientes receberam corticosteroides em altas doses (pelo menos 40 mg de equivalentes de prednisona). A resolução ocorreu em 12/14 pacientes (85,7%), com um tempo mediano até a resolução de 12,4 semanas (faixa: 0,9-51,0+).

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com OPDUALAG[®], a incidência de distúrbios da tireoide, incluindo hipotireoidismo ou hipertireoidismo, foi de 19,4% (69/355). Não houve nenhum caso de distúrbio da tireoide de Graus 3/4. Episódios de insuficiência adrenal de Graus 3/4 ocorreram em 0,8% (3/355). Não houve nenhum episódio de hipofisite ou hipopituitarismo de Graus 3/4. Episódios de diabetes mellitus de Graus 3/4 (incluindo diabetes mellitus Tipo 1) ocorreram em 0,3% (1/355) dos pacientes.

O tempo mediano até a manifestação dessas endocrinopatias foi de 12,3 semanas (faixa: 1,0-71,0). Quatro pacientes (1,1%) precisaram de descontinuação permanente de OPDUALAG[®]. Seis pacientes receberam corticosteroides em altas doses (pelo menos 40 mg de equivalentes de prednisona). A resolução ocorreu em 20/85 pacientes (23,5%). O tempo até a resolução variou de 0,1+ a 138,1+.

Reações adversas cutâneas imunorrelacionada

Em pacientes tratados com OPDUALAG[®], a incidência de erupção cutânea foi de 42,3% (150/355). Casos de Graus 3/4 foram relatados em 1,4% (5/355) dos pacientes. Não houve nenhum caso fatal.

O tempo mediano até a manifestação foi de 6,5 semanas (faixa: 0,1-97,9). Um paciente (0,3%) precisou de descontinuação permanente de OPDUALAG[®]. Quatro pacientes receberam corticosteroides em altas doses (pelo menos 40 mg de equivalentes de prednisona). A resolução ocorreu em 64/150 pacientes (42,7%). O tempo até a resolução variou entre 0,1-142,6+ semanas.

Miocardite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com OPDUALAG[®], a incidência de miocardite foi de 1,4% (5/355). Casos de Graus 3/4 foram relatados em 0,6% (2/355).

O tempo mediano até a manifestação foi de 4,1 semanas (faixa: 2,1-6,3). Cinco pacientes (1,4%) precisaram de descontinuação permanente de OPDUALAG[®]. Cinco pacientes receberam corticosteroides em altas doses (pelo menos 40 mg de equivalentes de prednisona). A resolução ocorreu em 5/5 pacientes (100%), com um tempo mediano até a resolução de 3 semanas (faixa: 1,9-14,0).

Outras reações adversas imunorrelacionadas

As seguintes reações adversas imunorrelacionadas (IMARs) clinicamente significativas ocorreram com uma incidência <1% (salvo onde indicado o contrário) em pacientes que receberam OPDUALAG® ou foram reportados com a utilização de outros anticorpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

Outros (Hematológico/Imunológico): anemia aplástica, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, linfadenite histiocítica necrosante (linfadenite de Kikuchi), púrpura trombocitopênica imunológica, rejeição de outros transplantes (incluindo enxerto de córnea).

Reações à infusão

Em pacientes tratados com OPDUALAG®, a incidência de reações de hipersensibilidade/ à infusão foi de 6,5% (23/355). Não houve nenhum caso de Graus 3/4.

Anormalidades laboratoriais

Um resumo das anormalidades laboratoriais que se agravaram em relação à linha basal é apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Anormalidades laboratoriais: nivolumabe em combinação com relatlimabe

	Número (%) de Pacientes com Exame Laboratorial Agravado em Relação à Linha Basal		
	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4
Anemia ^b	337	128 (38,0)	9 (2,7)
Trombocitopenia	337	18 (5,3)	0
Leucopenia	337	41 (12,2)	0
Linfopenia	80	21 (26,3)	3 (3,8)
Neutropenia	335	41 (12,2)	0
Fosfatase alcalina aumentada	339	65 (19,2)	2 (0,6)
AST aumentada	342	103 (30,1)	8 (2,3)
ALT aumentada	342	88 (25,7)	11 (3,2)
Bilirrubina total aumentada	342	28 (8,2)	1 (0,3)
Creatinina aumentada	340	76 (22,4)	3 (0,9)
Hipernatremia	340	24 (7,1)	0
Hiponatremia	340	84 (24,7)	4 (1,2)
Hipercalemia	340	52 (15,3)	6 (1,8)
Hipocalemia	340	31 (9,1)	1 (0,3)
Hipercalcemia	334	34 (10,2)	2 (0,6)
Hipocalcemia	334	48 (14,4)	2 (0,6)
Hipermagnesemia	337	26 (7,7)	3 (0,9)
Hipomagnesemia	337	50 (14,8)	2 (0,6)
Hiperglicemia	210	0	0
Hipoglicemia	337	23 (6,8)	0

Escala de toxicidade: CTC, Versão 5.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e dentro de 30 dias da última dose da terapia do estudo. As frequências são independentemente da causalidade.

^a O número total de pacientes que tinham medições laboratoriais tanto da linha basal quanto durante o estudo disponíveis.

^b De acordo com os critérios de anemia nos CTC, versão 5.0, não há nenhum Grau 4 para hemoglobina.

Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para uma resposta imunológica ao nivolumabe e ao relatlimabe. As incidências de anticorpos anti-nivolumabe e anticorpos neutralizantes contra o nivolumabe emergentes do tratamento no grupo de OPDUALAG[®] foram de 3,8% (11/288) e 0,3% (1/288), respectivamente, tendo sido semelhantes àquelas observadas no grupo de nivolumabe, de 5,9% (16/272) e 0,4% (1/272), respectivamente. No CA224047, dentre os pacientes avaliáveis quanto a anticorpos antimedicação, as incidências de anticorpos anti-relatlimabe e anticorpos neutralizantes contra o

relatlimabe emergentes do tratamento no grupo de OPDUALAG® foram de 5,6% (16/286) e 0,3% (1/286), respectivamente.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10 SUPERDOSAGEM

Não foi relatado nenhum caso de superdosagem no estudo clínico pivotal (CA224047).

Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento sintomático apropriado deve ser instituído.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11 REFERÊNCIAS

Tawbi HA et al; RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2022 Jan 6;386(1):24-34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0180.0414

Produzido por:

Catalent Indiana LLC

Bloomington, EUA

Importado e Registrado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/05/2024.



OPDUALAG_VPS_v05_19102022

DAR-BR-WI-002 TMP 002
Histórico de alteração para a bula

OPDUALAG

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29-nov-23	1345801/23-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24-set-21	3774515/21-8	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	6-nov-23	NA	VP/VPS	12 mg/mL + 4 mg/mL
21-mai-24	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21-mai-24	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21-mai-24	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2 RESULTADOS DE EFICÁCIA 3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7 CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	12 mg/mL + 4 mg/mL