



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-000415-23-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000415-23-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY representada en Argentina por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto OPDUALAG/ NIVOLUMAB/ RELATLIMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la disposición ANMAT Nro. 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA, 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones

y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcritos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY representada en Argentina por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial OPDUALAG y nombre genérico NIVOLUMAB/RELATLIMAB, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos; etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2024-57238980-APN-DECBR#ANMAT, IF-2024-57238945-APN-DECBR#ANMAT e IF-2024-57238924-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD

MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6°.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7°.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8°.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9°.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10°.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11°.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 13°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-000415-23-6

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.06.26 21:08:25 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.26 21:08:27 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
OPDUALAG

Bristol Myers Squibb

OPDUALAG
NIVOLUMAB/RELATLIMAB
240 mg y 80 mg/20 ml

Solución inyectable para infusión endovenosa

Envase conteniendo 1 vial de 20 ml

Cada vial de 20 ml de OPDUALAG contiene:

Nivolumab.....240 mg
Relatlimab.....80 mg

Cada ml de solución de OPDUALAG contiene los siguientes excipientes: histidina (1.1 mg), L-histidina clorhidrato monohidrato (2.7 mg), ácido pentético (0.008 mg), polisorbato 80 (0.5 mg), sacarosa (85.6 mg) y agua para uso inyectable.

No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos.

Leer el prospecto antes de usar.

Venta bajo receta archivada

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

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de usarlo. No congelar ni agitar.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

Venta bajo receta archivada

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. Del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

Fabricado por: Catalent Indiana, LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana (IN) 47403, Estados Unidos

Lote:

Vto.:

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO
OPDUALAG

Bristol Myers Squibb

OPDUALAG
NIVOLUMAB/RELATLIMAB
240 mg y 80 mg/20 ml

Solución inyectable para infusión endovenosa

1 vial de 20 ml

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

Cada vial contiene 240 mg de nivolumab y 80 mg de relatlimab.

Para mayor información revisar el prospecto de prescripción.

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de usarlo. No congelar ni agitar.

Lote:

Vto.:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS OPDUALAG

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.31 14:21:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.31 14:21:16 -03:00

Prospecto

OPDUALAG[®] (nivolumab y relatlimab)

Solución Inyectable para Infusión Endovenosa

240 mg y 80 mg/20 mL

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial de 20 ml de OPDUALAG contiene:

Nivolumab.....240 mg

Relatlimab.....80 mg

Cada ml de solución de OPDUALAG contiene los siguientes excipientes: histidina (1.1 mg), L-histidina clorhidrato monohidrato (2.7 mg), ácido pentético (0.008 mg), polisorbato 80 (0.5 mg), sacarosa (85.6 mg) y agua para uso inyectable.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Combinación de agentes antineoplásicos. Código ATC L01XY03

INDICACIONES Y USO

OPDUALAG[®] está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o mayores con melanoma irreseccable o metastásico.

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de OPDUALAG[®] para pacientes adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesen al menos 40 kg es de 480 mg de nivolumab y 160 mg de relatlimab administrados por vía intravenosa cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

No se ha establecido la dosis recomendada para pacientes pediátricos de 12 años o más que pesen menos de 40 kg.

Modificaciones de la Dosis Recomendada

No se recomienda una reducción de la dosis de OPDUALAG[®]. En general, suspender OPDUALAG[®] en caso de reacciones adversas inmunomediadas (IMAR) graves (Grado 3). Discontinuar de forma permanente OPDUALAG[®] en caso de IMAR potencialmente fatales (Grado 4), IMAR graves recurrentes (Grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor

sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

Las modificaciones de dosis para reacciones adversas que requieren un manejo diferente al de estas pautas generales se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas para Reacciones Adversas

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de dosis
Reacciones adversas inmunomediadas		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis	Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis	Aumento de AST/ALT a más de 3 y hasta 8 veces el ULN o Aumento de bilirrubina total a más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender ^a
	Aumento de AST o ALT a más de 8 veces el ULN, independientemente del nivel basal o Aumento de bilirrubina total a más de 3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^b	Grado 3 o 4	Suspender hasta que el paciente esté clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	SJS, TEN o DRESS confirmados	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas para Reacciones Adversas

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de dosis
Reacciones adversas inmunomediadas		
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5.0.

^a Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) después de la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas posteriores a la última dosis o no se puede reducir la prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

^b Dependiendo de la gravedad clínica, considerar suspender por endocrinopatías de Grado 2 hasta que los síntomas mejoren con terapia de reemplazo hormonal. Reanudar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, SJS = síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Preparación y Administración

OPDUALAG[®] es una combinación de dosis fija de nivolumab y relatlimab.

Inspeccionar visualmente la solución en el vial del medicamento en busca de partículas y decoloración antes de la administración. OPDUALAG[®] es una solución transparente a opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas extrañas distintas de unas pocas partículas translúcidas a blancas.

Preparación

- Durante la preparación de la solución para infusión, usar una técnica aséptica para asegurar la esterilidad, ya que el producto no contiene conservantes.
- OPDUALAG[®] puede administrarse diluido o sin diluir, y puede administrarse a una concentración final según se especifica en la Tabla 2 a continuación.
- Extraer el volumen requerido de OPDUALAG[®] y transferirlo a un recipiente para uso intravenoso. OPDUALAG[®] es compatible con bolsas para uso intravenoso de cloruro de polivinilo (PVC) plastificado con di(2-etilhexil)ftalato (DEHP), acetato de etilvinilo (EVA) y poliolefina (PO).
- Si se diluye OPDUALAG[®] antes de la administración:
 - Diluir la solución de OPDUALAG[®] con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable, USP, o dextrosa al 5% para uso inyectable, USP, para preparar una infusión que cumpla con los parámetros de concentración final y volumen máximo de infusión como se especifica en la Tabla 2 a continuación.

- Luego mezclar la solución diluida por inversión suave. No agitar.
- Desechar los viales parcialmente usados o los viales vacíos después de la preparación de la infusión.

Tabla 2: Volúmenes Máximos de Infusión y Rangos de Concentración por Grupo de Pacientes

Grupo de pacientes	Volumen máximo de infusión (mL o mL/kg)	Rango de concentración (mg/mL)*
Pacientes adultos que pesen al menos 40 kg y pacientes pediátricos de 12 años o más que pesen al menos 40 kg	160 mL	Nivolumab: 3 mg/mL a 12 mg/mL Relatlimab: 1 mg/mL a 4 mg/mL
Pacientes adultos que pesen menos de 40 kg	4 mL/kg	Nivolumab: 3 mg/mL a 12 mg/mL Relatlimab: 1 mg/mL a 4 mg/mL

* El rango de concentración en cada grupo incluye 12 mg/mL de nivolumab y 4 mg/mL de relatlimab como límite superior, lo que representa un escenario en el que el medicamento se infunde sin dilución.

Almacenamiento de la Solución Preparada

Conservar la solución preparada ya sea:

- a temperatura ambiente y luz ambiente durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación hasta el final de la infusión. Desechar la solución preparada si no se usa dentro de las 8 horas desde el momento de la preparación;
- o-
- en condiciones de refrigeración de 2°C a 8°C protegido de la luz durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación, lo que incluye el tiempo permitido para que la bolsa de infusión alcance temperatura ambiente y la duración de la infusión. Desechar la solución preparada si no se usa dentro de las 24 horas desde el momento de la preparación.

No congelar.

Administración

- Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea de polietersulfona (PES), nailon o fluoruro de polivinilideno (PVDF) estéril, apirogénico, de baja unión a proteínas (con un tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).
- Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.
- No coadministrar otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.

CONTRAINDICACIONES

OPDUALAG® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab, relatlimab o a cualquier excipiente del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones Adversas Inmunomediadas Graves y Fatales

OPDUALAG[®] potencialmente rompe la tolerancia periférica e induce reacciones adversas inmunomediadas (IMAR). Es posible que las IMAR importantes enumeradas en la sección de Advertencias y Precauciones no incluyan todas las posibles IMAR graves y fatales.

Las IMAR, que pueden ser graves o fatales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejido. Las IMAR pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de LAG-3 y PD-1/PD-L1. Si bien las IMAR generalmente se manifiestan durante el tratamiento, también pueden manifestarse después de su discontinuación.

La identificación temprana y el tratamiento de las IMAR son esenciales para garantizar un uso seguro. Monitorear de cerca a los pacientes en busca de síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de IMAR subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de IMAR, realizar los estudios adecuados para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir el manejo médico de inmediato, incluida la consulta a especialistas, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG[®] según la gravedad. En general, si se requiere interrumpir o discontinuar OPDUALAG[®], administrar terapia con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que el cuadro mejore a Grado 1 o menos. Tras la mejora a Grado 1 o menos, iniciar una reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas IMAR no se controlen con la terapia con corticosteroides.

Las pautas de manejo de toxicidades para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

Neumonitis Inmunomediada

OPDUALAG[®] puede causar neumonitis inmunomediada, que puede ser mortal. En pacientes tratados con otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.7% (13/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG[®], incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (2.3%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG[®] en el 0.8% y a la suspensión de OPDUALAG[®] en el 1.4% de los pacientes.

Se requirieron corticoides sistémicos en el 100% (13/13) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 85% de los 13 pacientes. De los 5 pacientes en los que se suspendió

OPDUALAG[®] por neumonitis, 5 reiniciaron OPDUALAG[®] después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la neumonitis.

Colitis Inmunomediada

OPDUALAG[®] puede causar colitis inmunomediada, definida como la necesidad del uso de corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación de citomegalovirus en pacientes con colitis inmunomediada refractaria a los corticosteroides. En caso de colitis refractaria a los corticosteroides, se debe considerar repetir el estudio infeccioso para descartar etiologías alternativas.

Se produjo diarrea o colitis inmunomediada en el 7% (24/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG[®], incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (4.5%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG[®] en el 2% y a la suspensión de OPDUALAG[®] en el 2.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (24/24) de los pacientes con diarrea o colitis. La colitis se resolvió en el 83% de los 24 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG[®] por colitis, 9 reiniciaron OPDUALAG[®] después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 67% tuvo recurrencia de la colitis.

Hepatitis Inmunomediada

OPDUALAG[®] puede causar hepatitis inmunomediada, definida como la necesidad del uso de corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara.

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 6% (20/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG[®], incluidas reacciones adversas de Grado 4 (0.6%), Grado 3 (3.4%) y Grado 2 (1.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG[®] en el 1.7% y a la suspensión de OPDUALAG[®] en el 2.3% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (20/20) de los pacientes con hepatitis. La hepatitis se resolvió en el 70% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG[®] por hepatitis, 6 reiniciaron OPDUALAG[®] después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 50% tuvo recurrencia de la hepatitis.

Endocrinopatías Inmunomediadas

Insuficiencia Suprarrenal

OPDUALAG[®] puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. Para la insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluido reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender OPDUALAG[®] según la gravedad.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.2% (15/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG[®], incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1.4%) y Grado 2 (2.5%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG[®] en el 1.1% y a la suspensión de OPDUALAG[®] en el 0.8% de los pacientes.

Aproximadamente el 87% (13/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 87% (13/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 33% de los 15 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG[®] por insuficiencia suprarrenal, los 3 reiniciaron OPDUALAG[®] después de la mejoría de los síntomas.

Hipofisitis

OPDUALAG[®] puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con efecto de masa, como cefalea, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG[®] según la gravedad.

Se produjo hipofisitis en el 2.5% (9/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG[®], incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.3%) y Grado 2 (1.4%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG[®] en el 0.3% y a la suspensión de OPDUALAG[®] en el 0.6% de los pacientes.

Todos los pacientes (9/9) con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (9/9) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 22% de los 9 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG[®] por hipofisitis, ninguno reinició OPDUALAG[®] después de la mejoría de los síntomas.

Trastornos Tiroideos

OPDUALAG[®] puede causar trastornos tiroideos inmunomediados. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG[®] según la gravedad.

Tiroiditis

Se produjo tiroiditis en el 2.8% (10/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG[®], incluidas reacciones adversas de Grado 2 (1.1%). La tiroiditis no condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG[®]. La tiroiditis provocó la suspensión de OPDUALAG[®] en el 0.3% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (2/10) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 90% de los 10 pacientes. Para el único paciente en el que se suspendió

OPDUALAG® por tiroiditis, OPDUALAG® se reinició después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

Se produjo hipertiroidismo en el 6% (22/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG®, incluidas reacciones adversas de Grado 2 (1.4%). El hipertiroidismo no condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG®. El hipertiroidismo provocó la suspensión de OPDUALAG® en el 0.3% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 23% (5/22) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 82% de los 22 pacientes. Para el único paciente en el que se suspendió OPDUALAG® por hipertiroidismo, OPDUALAG® se reinició después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

Se produjo hipotiroidismo en el 17% (59/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG®, incluidas reacciones adversas de Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG® en el 0.3% y a la suspensión de OPDUALAG® en el 2.5% de los pacientes.

Ninguno de los pacientes con hipotiroidismo requirió corticosteroides sistémicos. El hipotiroidismo se resolvió en el 12% de los 59 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG® por hipotiroidismo, 6 reiniciaron OPDUALAG® después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 33% tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Monitorear a los pacientes en busca de hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG® según la gravedad.

Se produjo diabetes en el 0.3% (1/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG®, una reacción adversa de Grado 3 (0.3%) y ningún caso de cetoacidosis diabética. La diabetes no condujo a la discontinuación permanente o la suspensión de OPDUALAG® en ningún paciente.

Nefritis Inmunomediada con Disfunción Renal

OPDUALAG® puede causar nefritis inmunomediada, que se define como la necesidad del uso de esteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG® según la gravedad.

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 2% (7/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG®, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (0.8%). La

nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de OPDUALAG® en el 0.8% y a la suspensión de OPDUALAG® en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (7/7) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 71% de los 7 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG® por nefritis o disfunción renal, 1 reinició OPDUALAG® después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Inmunomediadas

OPDUALAG® puede causar erupciones o dermatitis inmunomediadas, definidas como la necesidad del uso de esteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, con anticuerpos bloqueadores de PD-1/L-1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar las erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG® según la gravedad.

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (33/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG®, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (3.4%). La erupción inmunomediada no condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG®. La erupción inmunomediada provocó la suspensión de OPDUALAG® en el 1.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (29/33) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 70% de los 33 pacientes. De los 5 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG® por erupción inmunomediada, 4 reiniciaron OPDUALAG® después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 25% tuvo recurrencia de la erupción inmunomediada.

Miocarditis Inmunomediada

OPDUALAG® puede causar miocarditis inmunomediada, que se define como la necesidad del uso de esteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. El diagnóstico de miocarditis inmunomediada requiere un alto índice de sospecha. Los pacientes con síntomas cardíacos o cardiopulmonares deben ser evaluados para detectar una posible miocarditis. Si se sospecha miocarditis, suspender la dosis, iniciar de inmediato esteroides en altas dosis (prednisona o metilprednisolona de 1 a 2 mg/kg/día) y programar sin demora una consulta de cardiología con estudio de diagnóstico. Si se confirma clínicamente, discontinuar permanentemente OPDUALAG® por miocarditis de Grado 2-4.

Se produjo miocarditis en el 1.7% (6/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG®, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (1.1%). La miocarditis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG® en el 1.7% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (6/6) de los pacientes con miocarditis. La miocarditis se resolvió en el 100% de los 6 pacientes.

Otras Reacciones Adversas Inmunomediadas

Las siguientes IMAR clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron OPDUALAG® o se informaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/vasculares: Pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia grave (incluida exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Puede producirse uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras IMAR, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, incluyendo aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis (y secuelas asociadas, incluida insuficiencia renal), artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmune, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

OPDUALAG® puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión. Discontinuar OPDUALAG® en pacientes con reacciones graves o potencialmente fatales relacionadas con la infusión. Interrumpir o reducir la velocidad de la infusión en pacientes con reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión.

En pacientes que recibieron OPDUALAG® como infusión intravenosa de 60 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 7% (23/355) de los pacientes.

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Pueden ocurrir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados

con un anticuerpo bloqueador del receptor de PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad hiperaguda de injerto contra huésped (GVHD), GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática después de un acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de la terapia intermedia entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el HSCT alogénico.

Seguir de cerca a los pacientes en busca de evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir de inmediato. Considerar el beneficio frente a los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor de PD-1/PD-L1 antes o después de un HSCT alogénico.

Toxicidad Embrifetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, OPDUALAG® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó un aumento de abortos y muerte prematura de crías. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con OPDUALAG® y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDUALAG®.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto.

- IMAR graves y fatales
- Reacciones relacionadas con la infusión
- Complicaciones del HSCT alogénico

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de OPDUALAG® se evaluó en el RELATIVITY-047, un ensayo aleatorizado (1:1), a doble ciego, realizado en 714 pacientes con melanoma metastásico o irreseccable no tratado previamente. Los pacientes recibieron OPDUALAG® intravenoso (nivolumab 480 mg y relatlimab 160 mg) cada 4 semanas (n=355) o nivolumab 480 mg por infusión intravenosa cada 4 semanas (n=359). Los pacientes fueron tratados con OPDUALAG® o nivolumab hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición fue de 6 meses (rango: 0 a 31 meses) en los pacientes tratados con OPDUALAG® y de 5 meses (rango: 0 a 32 meses) en los pacientes tratados con nivolumab.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes tratados con OPDUALAG[®]. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con OPDUALAG[®] fueron insuficiencia suprarrenal (1.4%), anemia (1.4%), colitis (1.4%), neumonía (1.4%), infarto agudo de miocardio (1.1%), dolor de espalda (1.1%), diarrea (1.1%), miocarditis (1.1%) y neumonitis (1.1%). Se produjo una reacción adversa mortal en 3 (0.8%) pacientes que fueron tratados con OPDUALAG[®]; estas incluyeron linfocitosis hemofagocítica, edema agudo de pulmón y neumonitis.

OPDUALAG[®] se discontinuó permanentemente debido a reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente de OPDUALAG[®] en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron miocarditis (1.7%) y neumonitis (1.4%).

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron OPDUALAG[®]. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDUALAG[®] fueron diarrea (3.9%), aumento de troponina (3.9%), aumento de AST (2.8%), aumento de troponina T (2.8%), aumento de ALT (2.3%), artralgia (2.3%), hipotiroidismo (2.3%), anemia (2%), fatiga (2%), neumonitis (2%) y exantema (2%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) que ocurrieron en pacientes tratados con OPDUALAG[®] fueron dolor musculoesquelético (45%), fatiga (39%), erupción cutánea (28%), prurito (25%) y diarrea (24%). Las anomalías de laboratorio más comunes ($\geq 20\%$) que ocurrieron en pacientes tratados con OPDUALAG[®] fueron disminución de la hemoglobina (37%), disminución de los linfocitos (32%), aumento de AST (30%), aumento de ALT (26%) y disminución del sodio (24%).

Las Tablas 3 y 4 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el estudio RELATIVITY-047.

Tabla 3: Reacciones Adversas en $\geq 15\%$ de los Pacientes - RELATIVITY-047

Reacción adversa	OPDUALAG [®] (n=355)		Nivolumab (n=359)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^a	45	4.2	31	1.7
Generales				
Fatiga	39	2	29	0.6
Piel y tejido Subcutáneo				
Erupción ^a	28	1.4	21	1.9
Prurito	25	0	17	0.6
Gastrointestinales				
Diarrea ^a	24	2	17	1.4
Náuseas	17	0.6	14	0

Tabla 3: Reacciones Adversas en $\geq 15\%$ de los Pacientes - RELATIVITY-047

Reacción adversa	OPDUALAG [®] (n=355)		Nivolumab (n=359)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Sistema nervioso				
Dolor de cabeza	18	0.3	12	0.3
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^a	17	0	14	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	15	0.6	7	0.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^a	15	0.3	11	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye varios términos.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $< 15\%$ de los pacientes que recibieron OPDUALAG[®] incluyeron vitiligo, insuficiencia suprarrenal, miocarditis y hepatitis.

Tabla 4: Anormalidades de Laboratorio ($\geq 15\%$) que Empeoraron desde la Condición Basal^a en Pacientes que Recibieron OPDUALAG[®] en el RELATIVITY-047

Anormalidad de laboratorio	OPDUALAG ^a		Nivolumab ^a	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de AST	30	2.3	22	1.4
Aumento de ALT	26	3.2	25	2
Disminución de sodio	24	1.2	21	0.6
Aumento de fosfatasa alcalina	19	0.6	17	0.9
Aumento de creatinina	19	0	16	0
Hematología				
Disminución de hemoglobina	37	2.7	31	3.5
Disminución de linfocitos	32	2.5	24	2.9

^a La incidencia de cada análisis se basa en la cantidad de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDUALAG[®] (rango: 280 a 342 pacientes) y grupo de nivolumab (rango: 276 a 345 pacientes).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, OPDUALAG[®] puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó un aumento de abortos y muerte prematura de crías. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la placenta; por lo tanto, nivolumab y relatlimab tienen el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Es probable que los efectos de OPDUALAG[®] sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No hay datos disponibles sobre OPDUALAG[®] en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado al fármaco. Informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo de referencia estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en Animales

OPDUALAG[®] inyectable para uso intravenoso contiene nivolumab y relatlimab.

Nivolumab:

Una función de la vía de PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo manteniendo la tolerancia inmunológica al feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y posnatal se evaluaron en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces superiores a los observados con la dosis clínica de 3 mg/kg (basado en el AUC). La administración de nivolumab dio lugar a un aumento no relacionado con la dosis de abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. En las crías supervivientes (18 de 32 en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo) de monos cynomolgus tratados con nivolumab, no hubo malformaciones aparentes ni efectos sobre los parámetros neuroconductuales, inmunológicos o patológicos clínicos durante el período posnatal de 6 meses.

Relatlimab:

No se dispone de datos en animales sobre relatlimab. Los efectos de un anticuerpo anti-LAG-3 sucedáneo murino se evaluaron en ratones utilizando modelos de cría singénicos y alogénicos. cuando se administraron anticuerpos anti-LAG-3 a partir del día 6 de gestación, no hubo efectos maternos ni de desarrollo en las crías singénicas o alogénicas.

Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab y relatlimab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Debido a que nivolumab y relatlimab pueden excretarse en la leche materna humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las pacientes que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con OPDUALAG[®] ni durante al menos 5 meses después de la última dosis.

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

OPDUALAG[®] puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Pruebas de Embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar OPDUALAG[®].

Anticoncepción

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDUALAG[®].

Uso Pediátrico

La seguridad y la eficacia de OPDUALAG[®] para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico se ha establecido en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesen al menos 40 kg. El uso de OPDUALAG[®] para esta indicación está respaldado por la evidencia de un estudio adecuado y bien controlado en adultos, y en análisis de datos adicionales que sugieren que la exposición a nivolumab y a relatlimab en pacientes pediátricos de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg dará como resultado una seguridad y una eficacia similares a las de los adultos. La farmacocinética de los anticuerpos monoclonales y el curso del melanoma irreseccable o metastásico son lo suficientemente similares en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más para permitir la extrapolación de datos de pacientes adultos a pacientes pediátricos de 12 años o más (que pesen al menos 40 kg). No se ha establecido una dosis recomendada para pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesen menos de 40 kg.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de OPDUALAG[®] en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesen menos de 40 kg, ni en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

Uso Geriátrico

De los 355 pacientes tratados con OPDUALAG[®] en el RELATIVITY-047, el 47% de los pacientes tenía 65 años o más, el 29% tenía entre 65 y 74 años, el 17% tenía entre 75 y 84 años, y el 1.7% tenía 85 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

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

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor de PD-1 que se encuentra en las células T inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas. En algunos tumores se produce la regulación al alza de los ligandos de PD-1, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los tumores por parte de los linfocitos T. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de IgG4 humana que se une al receptor de PD-1, bloquea la interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, y reduce la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía de PD-1, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral. En modelos de tumores de ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio por resultado una disminución del crecimiento tumoral.

La combinación de nivolumab (anti-PD-1) y relatlimab (anti-LAG-3) da como resultado una mayor activación de las células T en comparación con la actividad de cualquiera de los anticuerpos solos. En modelos de tumores murinos singénicos, el bloqueo de LAG-3 potencia la actividad antitumoral del bloqueo de PD-1, inhibiendo el crecimiento tumoral y promoviendo la regresión tumoral.

Farmacodinámica

La relación exposición-respuesta y el curso temporal de la respuesta farmacodinámica para la seguridad y la eficacia de OPDUALAG[®] no se han caracterizado completamente.

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de relatlimab luego de la administración de OPDUALAG[®] se caracterizó en pacientes con cáncer que recibieron relatlimab de 20 a 800 mg cada 2 semanas (0.25 a 10 veces la dosis recomendada aprobada) o de 160 a 1440 mg cada 4 semanas (1 a 9 veces la dosis recomendada aprobada), ya sea como monoterapia o en combinación con dosis de nivolumab de 80 o 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas.

Las concentraciones de relatlimab en estado estacionario se alcanzaron a las 16 semanas con un régimen cada 4 semanas, y la acumulación sistémica fue de 1.9 veces. La concentración promedio

(C_{prom}) de relatlimab después de la primera dosis aumentó de manera proporcional a la dosis con dosis ≥ 160 mg cada 4 semanas.

Siguiendo la dosis recomendada, la media geométrica [coeficiente de variación (CV%)] de las concentraciones máxima y promedio ($C_{\text{máx}}$ y C_{prom}) de relatlimab en estado estacionario fueron 62.2 (30%) y 28.8 (45%) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente; y la $C_{\text{máx}}$ y C_{prom} medias de nivolumab en estado estacionario fueron 187 (33%) y 94.4 (43%) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

En el RELATIVITY-047, la concentración mínima ($C_{\text{mín}}$) por media geométrica de nivolumab en estado estacionario en el brazo de OPDUALAG[®] fue comparable con la del brazo de nivolumab.

Distribución

El volumen de distribución por media geométrica (CV%) en estado estacionario de relatlimab es de 6.6 L (20%), y 6.6 L (19%) de nivolumab.

Eliminación

La depuración por media geométrica (CV%) de relatlimab es de 5.5 mL/h (41%) en estado estacionario, un 10% más baja que después de la primera dosis [6 mL/h (39%)]. Después de la administración de OPDUALAG[®] (nivolumab 480 mg y relatlimab 160 mg administrados cada 4 semanas), la vida media efectiva ($t_{1/2}$) por media geométrica (CV%) de relatlimab es de 26.2 días (37%).

La depuración por media geométrica (CV%) de nivolumab es de 7.6 mL/h (40%) en estado estacionario, un 21% más baja que después de la primera dosis [9.6 mL/h (40%)], y la $t_{1/2}$ terminal es de 26.5 días (36%).

Poblaciones Específicas

Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante sobre la depuración de nivolumab y relatlimab: edad (17 a 92 años), sexo, raza (blanca, asiática y negra/afroamericana), insuficiencia renal leve o moderada (eGFR de 30 a 89 mL/min/1.73 m²), insuficiencia hepática leve (bilirrubina total [TB] menor o igual al límite superior del rango normal [ULN] y AST mayor al ULN o TB mayor a 1 a 1.5 veces el ULN y cualquier valor de AST) o insuficiencia hepática moderada (TB mayor a 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). Se desconocen los efectos de la insuficiencia renal grave o la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de nivolumab y relatlimab.

Pacientes Pediátricos:

Se espera que las exposiciones a nivolumab y relatlimab en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesan al menos 40 kg estén en el rango de la misma exposición que en pacientes adultos a la dosis recomendada.

Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los distintos métodos de ensayo impiden realizar

comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los estudios de productos de nivolumab y relatlimab-rmbw, o productos de nivolumab.

Durante el período de tratamiento inicial de 24 meses en el RELATIVITY-047, la incidencia de:

- anticuerpos anti-nivolumab y anticuerpos neutralizantes en el grupo de OPDUALAG[®] fue del 3.8% (11/288) y del 0.3% (1/288), respectivamente, similar a la observada en el grupo de nivolumab: 5.9% (16 /272) y 0.4% (1/272), respectivamente.
- anticuerpos anti-relatlimab y anticuerpos neutralizantes en el grupo de OPDUALAG[®] fue del 5.6% (16/286) y del 0.3% (1/286), respectivamente.

Debido a la baja incidencia de anticuerpos antifármaco, se desconoce el efecto de estos anticuerpos en la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad o la eficacia de OPDUALAG[®].

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

OPDUALAG[®] contiene nivolumab y relatlimab.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial de carcinogenicidad o genotoxicidad de nivolumab o relatlimab. No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab o relatlimab.

Toxicología y/o Farmacología Animal

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-1 aumentó la gravedad de algunas infecciones y mejoró las respuestas inflamatorias. Los ratones knockout para PD-1 infectados con *Mycobacterium tuberculosis* exhibieron una sobrevida marcadamente menor en comparación con los controles de tipo salvaje, lo que se correlacionó con una mayor proliferación bacteriana y respuestas inflamatorias en estos animales. También se demostró que el bloqueo de PD-1 con un anticuerpo anti-PD-1 de primate exacerba la infección por *M. tuberculosis* en macacos rhesus. Los ratones knockout para PD-1 y PD-L1 que recibieron el anticuerpo bloqueador de PD-L1 también mostraron una disminución de la sobrevida después de la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica.

La inhibición de PD-1 y LAG-3 da como resultado autoinmunidad en modelos preclínicos. Los ratones deficientes tanto en PD-1 como en LAG-3 desarrollan autoinmunidad sistémica letal que incluye miocarditis.

En un estudio de 1 mes en monos que recibieron nivolumab y relatlimab, se observó inflamación en el sistema nervioso central (plexo coroideo, vasculatura, meninges, médula espinal) y el tracto reproductivo (epidídimo, vesículas seminales y testículos).

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de OPDUALAG[®] se investigó en el RELATIVITY-047 (NCT03470922), un ensayo aleatorizado (1:1), a doble ciego, realizado en 714 pacientes con melanoma en Estadio III o IV metastásico o irreseccable no tratado previamente. Se permitió que los pacientes hubieran recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo para el melanoma: se permitieron inhibidores anti-PD-1, anti-CTLA-4 o BRAF-MEK si se recibieron al menos 6 meses entre la última dosis del tratamiento y la fecha de recurrencia; se permitió la terapia con interferón si la última dosis fue al menos 6 semanas antes de la aleatorización. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran tratamiento sistémico con dosis moderadas o altas de corticosteroides o medicamentos inmunosupresores, melanoma uveal, y metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas o no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDUALAG[®] (nivolumab 480 mg y relatlimab 160 mg) por infusión intravenosa cada 4 semanas (n=355) o nivolumab 480 mg por infusión intravenosa cada 4 semanas (n=359) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$) utilizando una prueba PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, expresión de LAG-3 ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$) utilizando una prueba de ensayo clínico, estado de mutación BRAF V600 (mutación V600 positiva frente a tipo salvaje) y estadio M según el sistema de estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC), versión 8 (M0/M1 cualquier [0] frente a M1 cualquier [1]).

La principal medida de resultados de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS) determinada por Revisión Central Independiente bajo Ciego (BICR) utilizando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1). Las medidas adicionales de resultados de eficacia fueron la supervivencia global (OS) y la tasa de respuesta general (ORR) determinada por BICR usando los criterios RECIST v1.1. Las evaluaciones tumorales se realizaron 12 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 8 semanas hasta la semana 52, y luego cada 12 semanas.

Las características de la población del ensayo fueron las siguientes: mediana de edad 63 años (rango: 20 a 94); 58% sexo masculino; 97% blancos, 0.7% afroamericanos, 0.1% indígenas americanos/nativos de Alaska, 7% hispanos; y el estado funcional ECOG fue 0 (67%) o 1 (33%). Las características de la enfermedad fueron: expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (41%), expresión de LAG-3 $\geq 1\%$ (75%), enfermedad en Estadio IV según el AJCC (92%), enfermedad M1c (39%); enfermedad M1d (2.4%), LDH elevada (36%) y melanoma con mutación BRAF V600 positiva (39%).

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS para los pacientes aleatorizados al brazo de OPDUALAG[®] en comparación con el brazo de nivolumab. El análisis final de OS no fue estadísticamente significativo. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 5 y la Figura 1.

Tabla 5: Resultados de Eficacia en el RELATIVITY-047

	OPDUALAG[®] N=355	Nivolumab N=359
Sobrevida libre de progresión^{a,b}		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	180 (51)	211 (59)
Mediana (meses) ^c (IC del 95%)	10.1 (6.4, 15.7)	4.6 (3.4, 5.6)
Cociente de riesgo ^d (IC del 95%)	0.75 (0.62, 0.92)	
Valor p ^e	0.0055	
Sobrevida global^f		
Muertes (%)	137 (39)	160 (45)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (34.2, NR)	34.10 (25.2, NR)
Cociente de riesgo ^d (IC del 95%)	0.80 (0.64, 1.01)	
Valor p ^e	NS ^g	
Tasa de respuesta general^{a,f,h}, n (%) (IC del 95%)	153 (43) (38, 48)	117 (33) (28, 38)
Tasa de respuesta completa (%)	58 (16)	51 (14)
Tasa de respuesta parcial (%)	95 (27)	66 (18)

^a Evaluado por BICR.

^b Análisis final de PFS.

^c Estimación de Kaplan-Meier.

^d Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

^e Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

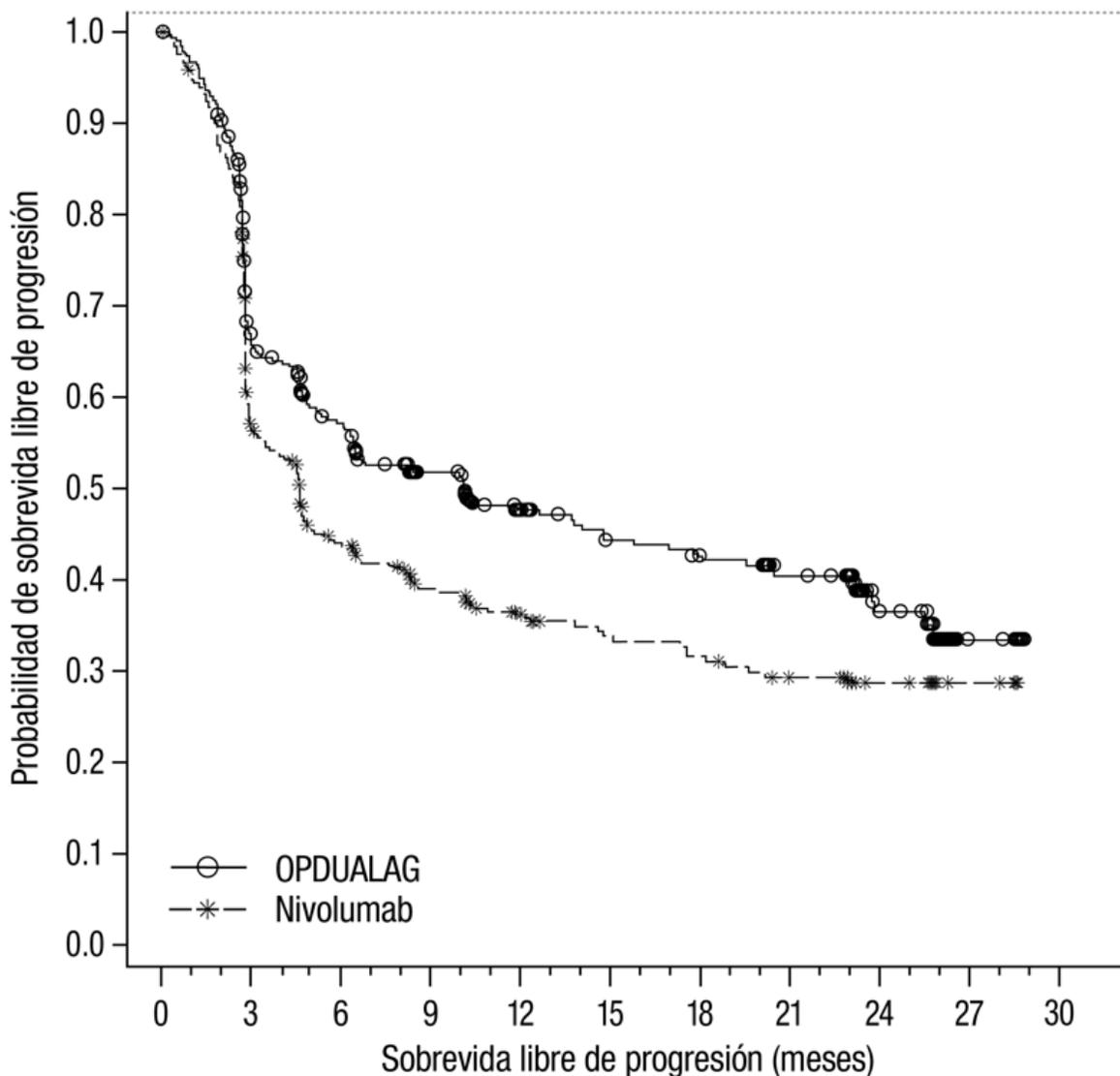
^f En el momento del análisis final de OS, que se basó en los eventos y se produjo después del análisis final de la PFS.

^g No significativo a un nivel alfa de 0.04302.

^h No evaluado formalmente según la jerarquía de pruebas.

NR = No alcanzado.

Figura 1: Sobrevida Libre de Progresión - RELATIVITY-047



Número de pacientes en riesgo

OPDUALAG

355 201 163 132 99 81 75 67 30 6

Nivolumab

359 174 124 94 72 61 57 49 27 6

CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN

Conservar OPDUALAG® refrigerado entre 2°C y 8°C en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de usarlo. No congelar ni agitar.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo un vial de 20 ml.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el prospecto de información para el paciente.

Reacciones Adversas Inmunomediadas (IMAR)

Informar a los pacientes del riesgo de IMAR que pueden requerir tratamiento con corticosteroides y la suspensión o discontinuación de OPDUALAG[®], que incluyen:

- Neumonitis: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato si presentan un cuadro nuevo o un empeoramiento de tos, dolor de pecho o dificultad para respirar.
- Colitis: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de diarrea o dolor abdominal intenso.
- Hepatitis: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de ictericia, náuseas o vómitos intensos, dolor en el lado derecho del abdomen, letargo, o aparición fácil de moretones o sangrado.
- Endocrinopatías: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, tiroiditis, hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus.
- Nefritis con disfunción renal: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de nefritis, incluida disminución de la producción de orina, sangre en la orina, hinchazón de tobillos, pérdida de apetito y cualquier otro síntoma de disfunción renal.
- Reacciones adversas dermatológicas: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de erupción cutánea.
- Miocarditis: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de un cuadro nuevo o empeoramiento de dolor torácico, palpitaciones, dificultad para respirar, fatiga o hinchazón de tobillos.

Reacciones Relacionadas con la infusión

- Informar a los pacientes sobre el riesgo potencial de reacciones relacionadas con la infusión.

Complicaciones del HSCT Alogénico

- Informar a los pacientes sobre el riesgo potencial de complicaciones posteriores al trasplante.

Toxicidad Embriofetal

- Aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto y que deben informar a su médico sobre un embarazo conocido o sospechado.
- Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con OPDUALAG[®] y durante al menos 5 meses después de la última dosis.

Lactancia

- Advertir a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con OPDUALAG[®] ni durante 5 meses después de la última dosis.

Para mayor información, reporte de evento adverso o cualquier reclamo de calidad relacionado con el producto, sírvase contactar a:

Departamento de Información Médica de Bristol Myers Squibb

Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com

Línea Telefónica Gratuita: 0800-666-1179

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT

Responde 0800-333-1234.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fabricado por:

Catalent Indiana, LLC

1300 South Patterson Drive,

Bloomington, Indiana (IN) 47403, Estados Unidos

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

Marzo 2022



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTOS OPDUALAG

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.31 14:21:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.31 14:21:13 -03:00

Información al Paciente

OPDUALAG® (nivolumab y relatlimab) **Solución Inyectable para Infusión Endovenosa** **240 mg y 80 mg/20 mL**

Lea este Prospecto de Información al Paciente antes de iniciar su tratamiento con OPDUALAG y antes de cada infusión, ya que puede haber nueva información. Este Prospecto de Información al Paciente no reemplaza la conversación con su médico acerca de su condición médica o su tratamiento.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial de 20 ml de OPDUALAG contiene:

Nivolumab.....240 mg

Relatlimab.....80 mg

Cada ml de solución de OPDUALAG contiene los siguientes excipientes: histidina (1.1 mg), L-histidina clorhidrato monohidrato (2.7 mg), ácido pentético (0.008 mg), polisorbato 80 (0.5 mg), sacarosa (85.6 mg) y agua para uso inyectable.

En este prospecto:

- ¿Qué es OPDUALAG y para qué se utiliza?
- ¿Qué necesita saber antes y después del tratamiento con OPDUALAG?
- ¿Cómo recibiré OPDUALAG?
- Posibles efectos secundarios de OPDUALAG
- ¿Cómo debo conservar OPDUALAG?
- Presentaciones

¿Qué es OPDUALAG y para qué se utiliza?

OPDUALAG es un medicamento de venta bajo receta archivada que se usa para tratar:

- adultos y niños de 12 años o más con un tipo de cáncer de piel llamado melanoma que se ha diseminado o no se puede extirpar mediante cirugía.

No se sabe si OPDUALAG es seguro y efectivo cuando se usa:

- en niños de 12 años o más que pesan menos de 40 kg, o
- en niños menores de 12 años.

¿Qué necesita saber antes y después del tratamiento con OPDUALAG?

Antes de recibir OPDUALAG, informe a su médico si:

- tiene problemas del sistema inmunológico, como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o lupus
- ha recibido un trasplante de órgano
- ha recibido o planea recibir un trasplante de células madre que utiliza células madre de un donante (alógeno)
- tiene una afección que afecta su sistema nervioso, como miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré
- está embarazada o planea quedar embarazada. OPDUALAG puede dañar a su bebé por nacer.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su médico debe realizar una prueba de embarazo antes de que usted comience a recibir OPDUALAG.
- Usted debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDUALAG. Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos que puede usar durante este período.
- Informe a su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con OPDUALAG.
- está amamantando o planea amamantar a su hijo. No se sabe si OPDUALAG pasa a la leche materna. No amamante a su hijo durante el tratamiento con OPDUALAG ni durante 5 meses después de la última dosis de OPDUALAG.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OPDUALAG?

OPDUALAG es un medicamento que puede tratar un tipo de cáncer de piel llamado melanoma al trabajar junto con su sistema inmunológico. OPDUALAG puede hacer que su sistema inmunológico ataque órganos y tejidos normales en cualquier área del cuerpo y puede afectar la forma en que funcionan. Estos problemas a veces pueden volverse graves o pueden conducir a la muerte. Estos problemas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o incluso después de que este haya terminado. Usted puede tener más de uno de estos problemas al mismo tiempo.

Llame o consulte a su médico de inmediato si presenta signos o síntomas nuevos o un empeoramiento de los existentes, lo cual incluye:

Problemas pulmonares.

- nuevo cuadro o empeoramiento de tos
- falta de aire
- dolor de pecho

Problemas intestinales.

- diarrea (heces blandas) o movimientos intestinales más frecuentes de lo habitual
- heces negras, alquitranadas, pegajosas, o con sangre o mucosidad
- dolor o sensibilidad intensos en el área del estómago (abdominal)

Problemas hepáticos.

- coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos
- náuseas o vómitos severos
- dolor en el lado derecho del área del estómago (abdomen)
- orina oscura (color té)
- sangrado o formación de hematomas más fácilmente de lo habitual

Problemas de las glándulas hormonales.

- dolores de cabeza que no desaparecen o dolores de cabeza inusuales
- sensibilidad de los ojos a la luz
- problemas oculares
- latidos rápidos
- aumento de la sudoración
- cansancio extremo
- aumento o pérdida de peso
- sensación de más hambre o sed de lo normal
- orinar con más frecuencia de lo habitual
- pérdida de cabello
- sensación de frío
- estreñimiento
- voz más grave
- mareos o desmayos
- cambios en el estado de ánimo o el comportamiento, como disminución del deseo sexual, irritabilidad u olvidos

Problemas renales.

- menor producción de orina
- sangre en la orina
- hinchazón de los tobillos
- pérdida de apetito

Problemas de piel.

- erupción
- picazón
- ampollas o descamación de la piel
- llagas dolorosas o úlceras en boca, nariz, garganta o área genital

Problemas de corazón.

- dolor de pecho nuevo o que empeora
- latidos cardíacos irregulares o sensación de que el corazón está acelerado
- dificultad para respirar
- cansancio

- hinchazón de los tobillos

Los problemas también pueden ocurrir en otros órganos y tejidos. Estos no son todos los signos y síntomas de problemas del sistema inmunológico que pueden ocurrir con OPDUALAG. Llame o consulte a su médico de inmediato por cualquier signo o síntoma nuevo o que empeore, lo que puede incluir:

- Confusión, somnolencia, problemas de memoria, cambios de humor o comportamiento, rigidez en el cuello, problemas de equilibrio, hormigueo o entumecimiento de brazos o piernas
- Visión doble, visión borrosa, sensibilidad a la luz, dolor ocular, cambios en la vista
- Dolor o debilidad muscular persistente o severo, calambres musculares
- Glóbulos rojos bajos, formación de hematomas

Obtener tratamiento médico de inmediato puede evitar que estos problemas se agraven.

Su médico lo revisará para detectar estos problemas durante el tratamiento con OPDUALAG y podrá tratarlo con corticosteroides o medicamentos de reemplazo hormonal. Es posible que su médico también deba demorar o interrumpir completamente el tratamiento con OPDUALAG si usted tiene efectos secundarios graves.

¿Cómo recibiré OPDUALAG?

- Su médico le administrará OPDUALAG en una vena a través de una vía intravenosa (IV) durante 30 minutos.
- OPDUALAG generalmente se administra cada 4 semanas.
- Su médico decidirá cuántos tratamientos necesita.
- Su médico le hará análisis de sangre para comprobar si tiene efectos secundarios.
- Si usted no asiste a alguna cita, llame a su médico lo antes posible para reprogramarla.

Posibles efectos secundarios de OPDUALAG

OPDUALAG puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

- **Ver "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OPDUALAG?"**
- **Reacciones graves a la infusión.** Informe a su médico o enfermera de inmediato si tiene estos síntomas durante la infusión de OPDUALAG:
 - escalofríos o temblores
 - picazón o erupción
 - enrojecimiento
 - dificultad para respirar
 - mareos
 - sensación de desmayo
 - fiebre

- dolor de espalda o cuello
- **Complicaciones del trasplante de células madre que utiliza células madre de un donante (allogénico).** Estas complicaciones pueden ser graves y pueden conducir a la muerte. Estas complicaciones pueden ocurrir si usted se sometió a un trasplante antes o después de recibir tratamiento con OPDUALAG. Su médico lo controlará para detectar signos de complicaciones si usted recibió un trasplante allogénico de células madre.

Los efectos secundarios más comunes de OPDUALAG incluyen:

- dolor muscular y óseo
- erupción cutánea
- cansancio
- picazón
- disminución del recuento de glóbulos rojos y glóbulos blancos
- diarrea
- aumentos en los resultados de las pruebas de la función hepática
- disminución de la sal (sodio) en la sangre

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de OPDUALAG. Para más información, consulte con su médico.

Comuníquese con su médico para obtener asesoramiento sobre efectos secundarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cómo debo conservar OPDUALAG?

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de usarlo. No congelar ni agitar

Presentaciones

Envase conteniendo un vial de 20 ml.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de OPDUALAG

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos de los enumerados en el Prospecto de Información para el Paciente. Usted puede pedirle a su farmacéutico o a su médico información sobre OPDUALAG escrita para profesionales de la salud.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT
Responde 0800-333-1234.

CONSULTE A SU MÉDICO

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 7º, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

Fabricado por: Catalent Indiana, LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana (IN) 47403, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

Marzo de 2022



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PACIENTE OPDUALAG

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.31 14:21:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.31 14:21:10 -03:00

Buenos Aires, 4 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 5685

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY representada en Argentina por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: OPDUALAG

Nombre Genérico (IFA/s): NIVOLUMAB - RELATLIMAB

Concentración: 240 mg/ 20 ml - 80 mg/ 20 ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION ENDOVENOSA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
NIVOLUMAB 240 mg
RELATLIMAB 80 mg

Excipiente (s)
SACAROSA 85,6 mg
POLISORBATO 80 0,5 mg
AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml
HISTIDINA 1,1 mg
ACIDO PENTETICO 0,008 mg
L-HISTIDINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO 2,7 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s:
BIOTECNOLÓGICO

Envase Primario: VIAL MONODOSIS DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I 25R, CON UN TAPÓN DE CLOROBUTILO LAMINADO CON PELÍCULA DE FLUOROPOLÍMERO Y PRECINTO FLIP-OFF.

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL MONODOSIS DE 20 ML QUE CONTIENE 240 MG DE NIVOLUMAB Y 80 MG DE RELATLIMAB.

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ HASTA EL MOMENTO DE USARLO. NO CONGELAR NI AGITAR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: OPDUALAG está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o mayores con melanoma irreseccable o metastásico

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL ELABORADOR DE INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY	38 Jackson Road	Devens	Estados Unidos de América.

3.2 NOMBRE Y DIRECCION DEL ELABORADOR DE PRODUCTO TERMINADO

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALENT INDIANA LLC.	1300 South Patterson Drive	Bloomington	Estados Unidos de América.

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2002-000415-23-6



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: CERTIFIC 5685

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.08 12:00:00 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.08 12:00:00 -03:00