

יולי 2024

**OPDUALAG (nivolumab/relatlimab)- Concentrate for solution for infusion**

**אופדואלג (ניבולומאב/רלטלימאב) - תמיסה מרוכזת להכנת תמיסה לעירוי**

רופא/ה, רוקח/ת יקר/ה,

חברת בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל) מבקשת להודיע על עדכון עלונים לרופא ולצרכן של התכשיר שבנדון – Opdualag.

להלן התוויות התכשיר כפי שמאושרת ע"י משרד הבריאות:

Opdualag is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years of age or older with unresectable or metastatic melanoma.

המרכיבים הפעילים:

relatlimab 4 mg/ml  
nivolumab 12 mg/ml

השינויים העיקריים בעלון לרופא ובעלון לצרכן משוקפים בעמודים הבאים.

העדכונים מסומנים בצבע **אדום** כאשר תוספת טקסט מסומנת **בקו תחתון**, מחיקת טקסט **בקו-חוצה** והחמרה מודגשת ב**צהוב**.

העלון לרופא והעלון לצרכן הנקיים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל) בע"מ.

בברכה,  
שירן קלאורה  
רוקח ממונה  
בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל)

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Opdualag®

Concentrate for solution for infusion

...

**4. CLINICAL PARTICULARS****Patient Safety Information-Card**

The marketing of Opdualag is subject to a risk management plan (RMP) including a 'Patient safety information card'. The Patient Safety Information-Card emphasizes important safety information that the patient should be aware of before and during treatment.

Please explain to the patient the need to review the card before starting treatment.

...

**4.8 Undesirable effects**

...

Tabulated summary of adverse reactions

The safety of nivolumab in combination with relatlimab has been evaluated in 355 patients with advanced (unresectable or metastatic) melanoma (study CA224047). Adverse reactions reported in the dataset for patients treated with nivolumab in combination with relatlimab, with a median follow-up of 19.94 months, are presented in Table 2. The frequencies included above and in Table 2 are based on all-cause adverse event frequencies. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

**Table 2: Adverse reactions in clinical studies**

<b>Infections and infestations</b>	
Very common	urinary tract infection
Common	upper respiratory tract infection
Uncommon	folliculitis
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Very common	anaemia <sup>a</sup> , lymphopaenia <sup>a</sup> , neutropaenia <sup>a</sup> , leucopaenia <sup>a</sup>
Common	thrombocytopaenia <sup>a</sup> , eosinophilia
Uncommon	haemolytic anaemia
<b>Endocrine disorders</b>	
Very common	hypothyroidism
Common	adrenal insufficiency, hypophysitis, hyperthyroidism, thyroiditis
Uncommon	hypopituitarism, hypogonadism
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Very common	decreased appetite
Common	diabetes mellitus, hypoglycaemia <sup>a</sup> , weight decreased, hyperuricaemia, hypoalbuminaemia, dehydration
<b>Psychiatric disorders</b>	
Common	confusional state

<b>Nervous system disorders</b>	
Very common	headache
Common	peripheral neuropathy, dizziness, dysgeusia
Uncommon	encephalitis, Guillain-Barré syndrome, optic neuritis
<b>Eye disorders</b>	
Common	uveitis, visual impairment, dry eye, increased lacrimation
Uncommon	Vogt-Koyanagi-Harada disease, ocular hyperaemia
<b>Cardiac disorders</b>	
Common	myocarditis
Uncommon	pericardial effusion
<b>Vascular disorders</b>	
Common	phlebitis
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
Very common	dyspnoea, cough
Common	pneumonitis <sup>b</sup> , nasal congestion
Uncommon	asthma
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Very common	diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain, constipation
Common	colitis, pancreatitis, gastritis, dysphagia, stomatitis, dry mouth
Uncommon	oesophagitis
Rare	Pancreatic exocrine insufficiency
Not known	Coeliac disease
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Common	hepatitis
Uncommon	cholangitis
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Very common	rash, vitiligo, pruritus
Common	alopecia, lichenoid keratosis, photosensitivity reaction, dry skin
Uncommon	pemphigoid, psoriasis, urticaria
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Very common	musculoskeletal pain, arthralgia
Common	arthritis, muscle spasms, muscular weakness
Uncommon	myositis, Sjogren's Syndrome, polymyalgia rheumatica, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus
<b>Renal and urinary disorders</b>	
Common	renal failure, proteinuria
Uncommon	nephritis
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	
Uncommon	azoospermia
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Very common	fatigue, pyrexia
Common	oedema, influenza-like illness, chills
<b>Investigations</b>	
Very common	increased AST <sup>a</sup> , increased ALT <sup>a</sup> , hyponatraemia <sup>a</sup> , increased creatinine <sup>a</sup> , increased alkaline phosphatase <sup>a</sup> , hyperkalaemia <sup>a</sup> , hypocalcaemia <sup>a</sup> , hypomagnesaemia <sup>a</sup> , hypercalcaemia <sup>a</sup> , hypokalaemia <sup>a</sup>
Common	increased bilirubin <sup>a</sup> , hypernatraemia <sup>a</sup> , hypermagnesaemia <sup>a</sup> , troponin increased, gamma-glutamyl transferase increased, blood lactate dehydrogenase increased, lipase increased, amylase increased
Uncommon	c-reactive protein increased, red blood cell sedimentation rate increased

Injury, poisoning and procedural complications	
Common	infusion-related reaction

- <sup>a</sup> Frequencies of laboratory terms reflect the proportion of patients who experienced a worsening from baseline in laboratory measurements.
- <sup>b</sup> Fatal case has been reported in the clinical study.

....

## 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies,  
ATC code: L01FY02L01XY03.

...

## 7. — MANUFACTURER

~~Bristol Myers Squibb Co.~~  
~~430 East 29th Street, 14th Floor, New York 10016, USA~~

שינויים עיקריים בעלון לצרכן:

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986  
התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

**אופדואלג®**  
תמיסה מרוכזת להכנת תמיסה לעירוי

...

**כרטיס מידע בטיחותי-למטופל**  
בנוסף לעלון, לתכשיר אופדואלג קיים כרטיס **מידע בטיחותי-למטופל**.  
כרטיס זה מכיל מידע בטיחותי חשוב, שעליך לדעת לפני התחלת הטיפול ובמהלך הטיפול באופדואלג ולפעול על פיו. יש לעיין בכרטיס **המידע הבטיחותי-למטופל** ובעלון לצרכן בטרם תחילת השימוש בתכשיר. יש לשמור את הכרטיס לעיון נוסף במידת הצורך.

...

## 4. תופעות לוואי

...

תופעות הלוואי הבאות דווחו בשימוש עם אופדואלג:

...

**תופעות לוואי נדירות (rare), תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 10,000:**  
▪ חוסר או הפחתה באנזימי עיכול המיוצרים על ידי הלב לב (אי ספיקה אקסוקרינית של הלב לב).

**תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):**  
▪ מחלת צליאק (המאופיינת בסימפטומים כגון: כאב בטן, שלשול ונפיחות לאחר צריכת מוצרי מזון המכילים גלוטן).

...

**6. מידע נוסף**

...

**שם היצרן וכתובתו:**

Bristol-Myers Squibb Company, ~~430 East 29th Street, 14th Floor, New York, New York, 10016, USA~~ Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA

...