

יולי 2022

OPDIVO
Concentrate for solution for infusion
אופדיבו
תמיסה מרוכזת להכנת תמיסה לעירוי

רופא/ה, רוקח/ת יקר/ה,

חברת בריסטול-מאייירס סקוויב (ישראל) מבקשת להודיע על הסרת התוויה (SCLC) **Small Cell Lung Cancer** ועדכון עלונים לרופא ולצרכן של התכשיר Opdivo.

להלן התוויות התכשיר כפי שמאושרות ע"י משרד הבריאות (ההתוויה שהוסרה מסומנת ~~בנקודה בצבע אדום~~):

Unresectable or Metastatic Melanoma

OPDIVO, as monotherapy or in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.

Adjuvant Treatment of Melanoma

OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of patients with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection.

Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

- OPDIVO, in combination with ipilimumab and 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC), with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.
- OPDIVO is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with progression on or after platinum-based chemotherapy.

~~**Small Cell Lung Cancer**~~

~~OPDIVO is indicated for the treatment of patients with metastatic small cell lung cancer (SCLC) with progression after platinum-based chemotherapy and at least one other line of therapy.~~

Malignant Pleural Mesothelioma

OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma

Advanced Renal Cell Carcinoma

- OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the first-line treatment of patients with intermediate or poor risk, advanced renal cell carcinoma (RCC).
- OPDIVO, in combination with cabozantinib, is indicated for the first-line treatment of patients with advanced RCC.

- OPDIVO as a single agent is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior anti-angiogenic therapy.

Classical Hodgkin Lymphoma

OPDIVO is indicated for the treatment of adult patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) that has relapsed or progressed after:

- autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and brentuximab vedotin, or
- 3 or more lines of systemic therapy that includes autologous HSCT.

Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

OPDIVO is indicated for the treatment of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) with disease progression on or after platinum-based therapy.

Urothelial Carcinoma

- OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of patients with urothelial carcinoma (UC) who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of UC.
- OPDIVO (Nivolumab) is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who:
 - have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy
 - have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy.

Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer

OPDIVO, as a single agent or in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.

Hepatocellular Carcinoma

OPDIVO, as a single agent or in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) Child-Pugh A who have been previously treated with sorafenib.

Esophageal Cancer

- OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of completely resected esophageal or gastroesophageal junction cancer with residual pathologic disease in patients who have received neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT).
- OPDIVO is indicated for the treatment of patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) after prior fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy

Gastric Cancer, Gastroesophageal Junction Cancer, and Esophageal Adenocarcinoma

OPDIVO, in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the treatment of patients with unresectable advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma.

המרכיב הפעיל: 10mg/מל Nivolumab

העלונים לרופא ולצרכן עודכנו בהתאם להסרת ההתוויה SCLC, כולל הסרת המידע הרלוונטי להתוויה זו מסעיפים השונים של העלונים.

כמו כן בוצעו שינויים בפרק Dose modifications בעלון לרופא וכן שינויי עריכה ונוסח נוספים.

השינויים העיקריים בעלון לרופא ועלון לצרכן משוקפים בעמודים הבאים.

תוספת טקסט מסומנת בקו תחתון, מחיקת טקסט בקו חוצה.

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

בברכה,

לנה גיטלין

מנהלת רגולציה ורוקחת ממונה

בריסטול-מאיירס סקוויב (ישראל)

שינויים עיקריים בעלון לרופא:

OPDIVO (nivolumab 10 mg/mL)

Concentrate for solution for infusion

FULL PRESCRIBING INFORMATION

The marketing of OPDIVO is subject to a risk management plan (RMP) including a patient pocket guide together with a patient wallet card (a safety information card) and brochure providing emphasizing -important safety information that the patient should be aware of before and during the treatment.

Please ensure you are familiar with this important information and explain to the patient the need to review the card and brochure pocket guide and the wallet card before starting treatment.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Unresectable or Metastatic Melanoma

OPDIVO, as monotherapy or in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.

1.2 Adjuvant Treatment of Melanoma

OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of patients with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection.

1.3 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

- OPDIVO, in combination with ipilimumab and 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC), with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.
- OPDIVO is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with progression on or after platinum-based chemotherapy.

1.4 ~~Small Cell Lung Cancer~~

~~OPDIVO is indicated for the treatment of patients with metastatic small cell lung cancer (SCLC) with progression after platinum-based chemotherapy and at least one other line of therapy.~~

4.51.4 Malignant Pleural Mesothelioma

OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma.

4.61.5 Advanced Renal Cell Carcinoma

- OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the first-line treatment of patients with intermediate or poor risk advanced renal cell carcinoma (RCC).

- OPDIVO, in combination with cabozantinib, is indicated for the first-line treatment of patients with advanced RCC.
- OPDIVO as a single agent is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior anti-angiogenic therapy.

1.71.6 Classical Hodgkin Lymphoma

OPDIVO is indicated for the treatment of adult patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) that has relapsed or progressed after:

- autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and brentuximab vedotin, or
- 3 or more lines of systemic therapy that includes autologous HSCT.

1.81.7 Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

OPDIVO is indicated for the treatment of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) with disease progression on or after platinum-based therapy.

1.91.8 Urothelial Carcinoma

OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of patients with urothelial carcinoma (UC) who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of UC.

OPDIVO (Nivolumab) is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who:

- have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy
- have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy.

1.401.9 Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer

OPDIVO, as a single agent or in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.

1.411.10 Hepatocellular Carcinoma

OPDIVO, as a single agent or in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) Child-Pugh A who have been previously treated with sorafenib.

1.421.11 Esophageal Cancer

- OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of completely resected esophageal or gastroesophageal junction cancer with residual pathologic disease in patients who have received neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT).
- OPDIVO is indicated for the treatment of patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) after prior fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy.

4.131.12 Gastric Cancer, Gastroesophageal Junction Cancer, and Esophageal Adenocarcinoma

OPDIVO, in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the treatment of patients with unresectable advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosages of OPDIVO as a single agent are presented in Table 1.

Table 1: Recommended Dosages for OPDIVO as a Single Agent

Indication	Recommended OPDIVO Dosage	Duration of Therapy
Unresectable or metastatic melanoma	3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion)	Until disease progression or unacceptable toxicity
Advanced renal cell carcinoma	or 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion)	
Esophageal squamous cell carcinoma	or 480 mg every 4 weeks (60-minute intravenous infusion)	
Adjuvant treatment of melanoma	3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) or 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) or 480 mg every 4 weeks (60-minute intravenous infusion)	Until disease recurrence or unacceptable toxicity for up to 1 year
Metastatic non-small cell lung cancer	3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) or 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion)	Until disease progression or unacceptable toxicity
Classical Hodgkin lymphoma		
Squamous cell carcinoma of the head and neck		
Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma		

Table 1: Recommended Dosages for OPDIVO as a Single Agent

Indication	Recommended OPDIVO Dosage	Duration of Therapy
Hepatocellular carcinoma		
Small cell lung cancer		
Adjuvant treatment of urothelial carcinoma (UC)	240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) or 480 mg every 4 weeks (60-minute intravenous infusion)	Until disease recurrence or unacceptable toxicity for up to 1 year
Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer	Adult patients and pediatric patients age 12 years and older and weighing 40 kg or more: 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) or 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion)	Until disease progression or unacceptable toxicity
	Pediatric patients age 12 years and older and weighing less than 40 kg: 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion)	
Adjuvant treatment of resected esophageal or gastroesophageal junction cancer	240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) or 480 mg every 4 weeks (30-minute intravenous infusion)	Until disease progression or unacceptable toxicity for a total treatment duration of 1 year

The recommended dosages of OPDIVO in combination with other therapeutic agents are presented in Table 2. Refer to the respective Prescribing Information for each therapeutic agent administered in combination with OPDIVO for the recommended dosage information, as appropriate.

.....

2.2 Dose Modifications

~~Recommendations for OPDIVO modifications are provided in Table 3. When OPDIVO is administered in combination with ipilimumab, if OPDIVO is withheld, ipilimumab should also be withheld. Review the Prescribing Information for ipilimumab for recommended dose modifications.~~

~~For patients treated with OPDIVO in combination with cabozantinib with liver enzyme elevations, see recommended dose modifications in table 4.~~

~~There are no recommended dose modifications for hypothyroidism or hyperthyroidism.~~

~~Interrupt or slow the rate of infusion in patients with mild or moderate infusion-related reactions. Discontinue OPDIVO in patients with severe or life-threatening infusion-related reactions.~~

No dose reduction for OPDIVO is recommended. In general, withhold OPDIVO for severe (Grade 3) immune-mediated adverse reactions. Permanently discontinue OPDIVO for life-threatening (Grade 4) immune-mediated adverse reactions, recurrent severe (Grade 3) immune-mediated reactions that require systemic immunosuppressive treatment, or an inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg or less of prednisone or equivalent per day within 12 weeks of initiating steroids.

Dosage modifications for OPDIVO or OPDIVO in combination for adverse reactions that require management different from these general guidelines are summarized in Table 3 and Table 4.

When OPDIVO is administered in combination with ipilimumab, withhold or permanently discontinue both ipilimumab and OPDIVO for an adverse reaction meeting these dose modification guidelines.

Table 3:— Recommended Dose Modifications for OPDIVO

Adverse Reaction	Severity [‡]	Dose Modification
Colitis	Grade 2 diarrhea or colitis	Withhold dose [†]
	Grade 3 diarrhea or colitis	Withhold dose [†] when administered as a single agent
		Permanently discontinue when administered with ipilimumab
Grade 4 diarrhea or colitis	Permanently discontinue	
Pneumonitis	Grade 2 pneumonitis	Withhold dose [†]
	Grade 3 or 4 pneumonitis	Permanently discontinue
Hepatitis/non-HCC ^b	Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) more than 3 and up to 5 times the upper limit of normal (ULN) or total bilirubin more than 1.5 and up to 3 times the ULN	Withhold dose [†]
	AST or ALT more than 5 times the ULN or total bilirubin more than 3 times the ULN	Permanently discontinue
Hepatitis/HCC ^b	<ul style="list-style-type: none"> • If AST/ALT is within normal limits at baseline and increases to more than 3 and up to 5 times the ULN • If AST/ALT is more than 1 and up to 3 times ULN at baseline and increases to more than 5 and up to 10 times the ULN • If AST/ALT is more than 3 and up to 5 times ULN at baseline and increases to more than 8 and up to 10 times the ULN 	Withhold dose [‡]
	If AST or ALT increases to more than 10 times the ULN or total bilirubin increases to more than 3 times the ULN	Permanently discontinue
Hypophysitis	Grade 2 or 3 hypophysitis	Withhold dose [†]
	Grade 4 hypophysitis	Permanently discontinue
Adrenal Insufficiency	Grade 2 adrenal insufficiency	Withhold dose [†]
	Grade 3 or 4 adrenal insufficiency	Permanently discontinue
Type 1 Diabetes Mellitus	Grade 3 hyperglycemia	Withhold dose [†]
	Grade 4 hyperglycemia	Permanently discontinue
Nephritis and Renal Dysfunction	Serum creatinine more than 1.5 and up to 6 times the ULN	Withhold dose [†]
	Serum creatinine more than 6 times the ULN	Permanently discontinue

Table 3: Recommended Dose Modifications for OPDIVO

Adverse Reaction	Severity[*]	Dose Modification
Skin	Grade 3 rash or suspected Stevens Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN)	Withhold dose ^a
	Grade 4 rash or confirmed SJS or TEN	Permanently discontinue
Encephalitis	New-onset moderate or severe neurologic signs or symptoms	Withhold dose ^a
	Immune-mediated encephalitis	Permanently discontinue
Other	Other Grade 3 adverse reaction	
	First occurrence	Withhold dose ^a
	Recurrence of same Grade 3 adverse reactions	Permanently discontinue
	Life-threatening or Grade 4 adverse reaction	Permanently discontinue
	Grade 3 myocarditis	Permanently discontinue
	Requirement for 10 mg per day or greater prednisone or equivalent for more than 12 weeks	Permanently discontinue
	Persistent Grade 2 or 3 adverse reactions lasting 12 weeks or longer	Permanently discontinue

* Toxicity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Resume treatment when adverse reaction improves to Grade 0 or 1.

^b HCC: hepatocellular carcinoma.

^e Resume treatment when AST/ALT returns to baseline.

Table 3: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Dosage Modification
<u>Immune-Mediated Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.1)]</u>		
<u>Pneumonitis</u>	<u>Grade 2</u>	<u>Withhold^a</u>
	<u>Grades 3 or 4</u>	<u>Permanently discontinue</u>
<u>Colitis</u>	<u>Grade 2 or 3</u>	<u>Withhold^a</u>
	<u>Grade 4</u>	<u>Permanently discontinue</u>
<u>For colitis in patients treated with combination therapy with ipilimumab, see Table 4.</u>		
<u>Hepatitis with no tumor involvement of the liver</u>	<u>AST/ALT increases to >3 and ≤8 times ULN</u>	<u>Withhold^a</u>
<u>For liver enzyme elevations in patients treated with combination therapy with ipilimumab, see Table 4.</u>	<u>or</u> <u>Total bilirubin increases to >1.5 and ≤3 times ULN.</u>	

Table 3: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

<u>Adverse Reaction</u>	<u>Severity</u>	<u>Dosage Modification</u>
<u>Immune-Mediated Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.1)]</u>		
	<u>AST or ALT increases to >8 times ULN</u> or <u>Total bilirubin increases to >3 times ULN.</u>	<u>Permanently discontinue</u>
<u>Hepatitis with tumor involvement of the liver^b</u> <u>For liver enzyme elevations in patients treated with combination therapy with ipilimumab, see Table 4.</u>	<u>Baseline AST/ALT is >1 and ≤3 times ULN and increases to >5 and ≤10 times ULN</u> or <u>Baseline AST/ALT is >3 and ≤5 times ULN and increases to >8 and ≤10 times ULN.</u>	<u>Withhold^a</u>
	<u>AST/ALT increases to >10 times ULN</u> or <u>Total bilirubin increases to >3 times ULN.</u>	<u>Permanently discontinue</u>
<u>Endocrinopathies^c</u>	<u>Grade 3 or 4</u>	<u>Withhold until clinically stable or permanently discontinue depending on severity</u>
<u>Nephritis with Renal Dysfunction</u>	<u>Grade 2 or 3 increased blood creatinine</u>	<u>Withhold^a</u>
	<u>Grade 4 increased blood creatinine</u>	<u>Permanently discontinue</u>
<u>Exfoliative Dermatologic Conditions</u>	<u>Suspected SJS, TEN, or DRESS</u>	<u>Withhold</u>
	<u>Confirmed SJS, TEN, or DRESS</u>	<u>Permanently discontinue</u>
<u>Myocarditis</u>	<u>Grades 2, 3, or 4</u>	<u>Permanently discontinue</u>
<u>Neurological Toxicities</u>	<u>Grade 2</u>	<u>Withhold^a</u>
	<u>Grade 3 or 4</u>	<u>Permanently</u>

Table 3: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

<u>Adverse Reaction</u>	<u>Severity</u>	<u>Dosage Modification</u>
<u>Immune-Mediated Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.1)]</u>		
		<u>discontinue</u>
<u>Other Adverse Reactions</u>		
<u>Infusion-Related Reactions</u> <u>[see Warnings and Precautions (5.2)]</u>	<u>Grade 1 or 2</u>	<u>Interrupt or slow the rate of infusion</u>
	<u>Grade 3 or 4</u>	<u>Permanently discontinue</u>

^a Resume in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) after corticosteroid taper. Permanently discontinue if no complete or partial resolution within 12 weeks of last dose or inability to reduce prednisone to 10 mg per day (or equivalent) or less within 12 weeks of initiating steroids.

^b If AST and ALT are less than or equal to ULN at baseline, withhold or permanently discontinue OPDIVO based on recommendations for hepatitis with no liver involvement.

^c Depending on clinical severity, consider withholding for Grade 2 endocrinopathy until symptom improvement with hormone replacement. Resume once acute symptoms have resolved.

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, SJS = Stevens Johnson Syndrome, TEN = toxic epidermal necrolysis, ULN = upper limit normal

Table 4: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions in Patients Treated with Combination Therapy of Opdivo with Cabozantinib

<u>Treatment</u>	<u>Adverse Reaction</u>	<u>Severity</u>	<u>Dosage Modification</u>
<u>OPDIVO in combination with cabozantinib</u>	<u>Liver enzyme elevations</u>	<u>ALT or AST >3 times ULN but ≤10 times ULN with concurrent total bilirubin <2 times ULN</u>	<u>Withhold^a both OPDIVO and cabozantinib until adverse reactions recover^b to Grades 0-1</u>
		<u>ALT or AST >10 times ULN or >3 times ULN with concurrent total bilirubin ≥2 times ULN</u>	<u>Permanently discontinue^a both OPDIVO and cabozantinib</u>

^a Consider corticosteroid therapy for hepatic adverse reactions if OPDIVO is withheld or discontinued when administered in combination with cabozantinib.

^b After recovery, rechallenge with one or both of OPDIVO and cabozantinib may be considered. If rechallenging with cabozantinib with or without OPDIVO, refer to cabozantinib Prescribing Information.

Table 4: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions in Patients Treated with Combination Therapy

<u>Treatment</u>	<u>Adverse Reaction</u>	<u>Severity</u>	<u>Dosage Modification</u>
<u>OPDIVO in combination with ipilimumab</u>	<u>Colitis</u>	<u>Grade 2</u>	<u>Withhold^a</u>
		<u>Grade 3 or 4</u>	<u>Permanently discontinue</u>
	<u>Hepatitis with no tumor involvement of the liver</u> or <u>Hepatitis with tumor involvement of the liver/non-HCC</u>	<u>AST/ALT increases to >3 times ULN and ≤5 times ULN</u> or <u>Total bilirubin increases to >1.5 and ≤3 times ULN.</u>	<u>Withhold^a</u>
		<u>AST or ALT >5 times ULN or Total bilirubin >3 times ULN.</u>	<u>Permanently discontinue</u>
	<u>Hepatitis with tumor involvement of the liver^b/HCC</u>	<u>Baseline AST/ALT is >1 and ≤3 times ULN and increases to >5 and ≤10 times ULN</u> or <u>Baseline AST/ALT is >3 and ≤5 times ULN and increases to >8 and ≤10 times ULN.</u>	<u>Withhold^a</u>
		<u>AST/ALT increases to >10 times ULN</u> or <u>Total bilirubin increases to >3 times ULN.</u>	<u>Permanently discontinue</u>
<u>OPDIVO in combination with cabozantinib</u>	<u>Liver enzyme elevations</u>	<u>ALT or AST >3 times ULN but ≤10 times ULN with concurrent total bilirubin <2 times ULN</u>	<u>Withhold^c both OPDIVO and cabozantinib until adverse reactions recover^d to Grades 0-1</u>

		<u>ALT or AST > 10 times ULN or > 3 times ULN with concurrent total bilirubin \geq 2 times ULN</u>	<u>Permanently discontinue^c both OPDIVO and cabozantinib</u>
--	--	---	---

^a Resume in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) after corticosteroid taper. Permanently discontinue if no complete or partial resolution within 12 weeks of last dose or inability to reduce prednisone to 10 mg per day (or equivalent) or less within 12 weeks of initiating steroids.

^b If AST and ALT are less than or equal to ULN at baseline, withhold or permanently discontinue OPDIVO in combination with ipilimumab based on recommendations for hepatitis with no liver involvement.

^c Consider corticosteroid therapy for hepatic adverse reactions if OPDIVO is withheld or discontinued when administered in combination with cabozantinib.

^d After recovery, rechallenge with one or both of OPDIVO and cabozantinib may be considered. If rechallenging with cabozantinib with or without OPDIVO, refer to cabozantinib Prescribing Information.

.....

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling.

- Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Infusion-Related Reactions [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Complications of Allogeneic HSCT [*see Warnings and Precautions (5.3)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data in WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to OPDIVO as a single agent in 1994 patients enrolled in CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 or a single-arm trial in NSCLC (n=117); OPDIVO 1 mg/kg with ipilimumab 3 mg/kg in patients enrolled in CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), or another randomized trial (n=94); OPDIVO 3 mg/kg administered with ipilimumab 1 mg/kg (n=666) in patients enrolled in CHECKMATE-214 or CHECKMATE-142; OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks with ipilimumab 1 mg/kg every 6 weeks in patients enrolled in CHECKMATE-743 (n=300); OPDIVO 360 mg with ipilimumab 1 mg/kg and 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy in CHECKMATE-9LA (n=361); and OPDIVO 240 mg with cabozantinib 40 mg in patients enrolled in CHECKMATE-9ER (n=320).

.....

.....

Small Cell Lung Cancer

The safety of OPDIVO was evaluated in CHECKMATE 032, a multicenter, multi-cohort, open-label, ongoing trial that enrolled 245 patients with SCLC with disease progression after platinum-based chemotherapy [see *Clinical Studies (14.4)*]. The trial excluded patients with active autoimmune disease, medical conditions requiring systemic immunosuppression, or with symptomatic interstitial lung disease. Patients received OPDIVO 3 mg/kg by intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks. The median duration of therapy in OPDIVO-treated patients was 1 month (range: 0 to 44.2+ months); 17% of patients received OPDIVO for >6 months and 9% of patients received OPDIVO for >1 year.

The population characteristics were: median age 63 years (range: 29 to 83), 92% White, and 60% male. Baseline ECOG performance status was 0 (30%) or 1 (70%), 94% were former/current smokers, 56% received one prior line of therapy, and 44% received two or more prior lines of therapy.

Serious adverse reactions occurred in 45% of patients. OPDIVO was discontinued for adverse reactions in 10% of patients and 25% of patients had at least one dose withheld for an adverse reaction.

The most frequent ($\geq 2\%$) serious adverse reactions were pneumonia, dyspnea, pneumonitis, pleural effusion, and dehydration. The most common ($\geq 20\%$) adverse reactions were fatigue, decreased appetite, musculoskeletal pain, dyspnea, nausea, diarrhea, constipation, and cough.

The toxicity profile observed in patients with metastatic SCLC was generally similar to that observed in patients with other solid tumors who received OPDIVO as a single agent.

.....

.....

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

.....

.....

8.5 Geriatric Use

Single Agent

Of ~~3569~~ 1359 patients with melanoma, NSCLC, renal cell carcinoma, urothelial carcinoma, ESCC, and esophageal or gastroesophageal junction cancer who were randomized to single-agent OPDIVO in CHECKMATE 017, CHECKMATE 057, CHECKMATE 066, CHECKMATE 025, and CHECKMATE 067, 39% clinical studies, 41% were 65 years and over and 10% were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between elderly patients and younger patients [see *Clinical Studies (14.1, 14.2, 14.3, 14.5, 14.8, 14.11)*].

In patients with cHL, recurrent head and neck SCC, or dMMR or MSI-H metastatic CRC (mCRC) who were treated with single agent OPDIVO in clinical studies did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger patients [see Clinical Studies (14.6, 14.7, 14.9)].

In Combination with Ipilimumab

Of the 314 patients with melanoma who were randomized to OPDIVO in combination with ipilimumab, 41% were 65 years or older and 91% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were reported between elderly patients and younger patients.

In CHECKMATE 275 (metastatic or advanced urothelial cancer), 55% of patients were 65 years or older and 14% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were reported between elderly patients and younger patients [see Clinical Studies (14.1)].

In CHECKMATE 274 (adjuvant treatment of urothelial cancer), 56% of patients were 65 years or older and 19% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were reported between elderly patients and younger patients.

In CHECKMATE 238 (adjuvant treatment of melanoma), 26% of patients were 65 years or older and 3% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were reported between elderly patients and younger patients.

In ATTRACTION 3 (esophageal squamous cell carcinoma), 53% of patients were 65 years or older and 10% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were reported between elderly patients and younger patients.

In CHECKMATE 577 (adjuvant treatment of esophageal or gastroesophageal junction cancer), 36% of patients were 65 years or older and 5% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were reported between elderly patients (65 years or older) and younger patients.

CHECKMATE 037, CHECKMATE 205, CHECKMATE 039, CHECKMATE 141, CHECKMATE 142, CHECKMATE 040, and CHECKMATE 032 did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and older to determine whether they respond differently from younger patients.

Of the 314 patients randomized to OPDIVO administered with ipilimumab in CHECKMATE 067, 41% were 65 years or older and 11% were 75 years or older. No, the hazard ratio for overall differences in safety or effectiveness were reported between elderly survival was 0.70 (95% CI: 0.55, 0.89) in the 199 patients and younger patients.]

Of the 303 patients with malignant pleural mesothelioma who were randomized to OPDIVO in combination with ipilimumab, 77% were 65 years old or older and 26% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between older patients and younger patients; however, there were higher rates of serious adverse reactions and discontinuation due to adverse reactions in patients aged 75 years or older (68% and 35%, respectively) relative to all patients who received OPDIVO with ipilimumab (54% and 28%, respectively). For patients aged 75 years or older who

received chemotherapy, the rate of serious adverse reactions was 34% and the discontinuation rate due to adverse reactions was 26% relative to 28% and 19% respectively for all patients. The hazard ratio for overall survival was 0.76 (95% CI: 0.52, 1.11) in the 71 patients younger than 65 years compared to 0.74 (95% CI: 0.59, 0.93) in the 232 patients 65 years or older randomized to OPDIVO in combination with ipilimumab [see Clinical Studies (14.4)]. The hazard ratio for overall survival was 0.67 (95% CI: 0.54, 0.84) in the patients younger than 75 years compared to 1.01 (95% CI: 0.70, 1.47) in the patients 75 years or older randomized to OPDIVO in combination with ipilimumab.

Of the 550 patients ~~randomized to OPDIVO 3 mg/kg administered with ipilimumab 1 mg/kg in CHECKMATE 214 (renal cell carcinoma), who were randomized to OPDIVO in combination with ipilimumab~~, 38% were 65 years or older and 8% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between elderly patients and younger patients. In elderly patients with intermediate or poor risk, no overall difference in effectiveness was reported: *[see Clinical Studies (14.5)]*.

Of the 49 patients with hepatocellular carcinoma who ~~received~~ were treated with OPDIVO 1 mg/kg in combination with ipilimumab ~~3 mg/kg in CHECKMATE 040 (hepatocellular carcinoma)~~, 29% were between 65 years and 74 years of age and 8% were 75 years or older. Clinical studies of OPDIVO in combination with ipilimumab did not include sufficient numbers of patients with hepatocellular carcinoma aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients: *[see Clinical Studies (14.10)]*.

Of the 361 patients with NSCLC who were randomized to OPDIVO 360 mg every 3 weeks in combination with ipilimumab 1 mg/kg every 6 weeks and platinum-doublet chemotherapy every 3 weeks (for 2 cycles) in CHECKMATE 9LA (NSCLC), 51% were 65 years or older and 10% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between older patients and younger patients; however, there was a higher discontinuation rate due to adverse reactions in patients aged 75 years or older (43%) relative to all patients who received OPDIVO with ipilimumab and chemotherapy (24%). For patients aged 75 years or older who received chemotherapy only, the discontinuation rate due to adverse reactions was 16% relative to all patients who had a discontinuation rate of 13%. Based on an updated analysis for overall survival, of the 361 patients randomized to OPDIVO in combination with ipilimumab and platinum-doublet chemotherapy ~~in CHECKMATE 9LA~~, the hazard ratio for overall survival was 0.61 (95% CI: 0.47, 0.80) in the 176 patients younger than 65 years compared to 0.73 (95% CI: 0.56, 0.95) in the 185 patients 65 years or older: *[see Clinical Studies (14.3)]*.

~~Of the 303 patients randomized to OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks in combination with ipilimumab 1 mg/kg every 6 weeks in CHECKMATE 743 (malignant pleural mesothelioma), 77% were 65 years old or older and 26% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between older patients and younger patients; however, there were higher rates of serious adverse reactions and discontinuation due to adverse reactions in patients aged 75 years or older (68% and 35%, respectively) relative to all patients who received OPDIVO with ipilimumab (54% and 28%, respectively). For patients aged 75 years or older who received chemotherapy, the rate of serious adverse reactions was 34% and the discontinuation rate due to adverse reactions was 26% relative to 28% and 19% respectively for all patients. The hazard ratio for overall survival was 0.76 (95% CI: 0.52, 1.11) in the 71 patients younger than 65 years compared to 0.74 (95% CI: 0.59, 0.93) in the 232 patients 65 years or older randomized to OPDIVO in combination with~~

~~ipilimumab. The hazard ratio for overall survival was 0.67 (95% CI: 0.54, 0.84) in the patients younger than 75 years compared to 1.01 (95% CI: 0.70, 1.47) in the patients 75 years or older randomized to OPDIVO in combination with ipilimumab.~~

In Combination with Cabozantinib

~~Of the 320 patients who received with renal cell carcinoma who were treated with OPDIVO in combination with cabozantinib in CHECKMATE 9ER (renal cell carcinoma), 41% were 65 years or older and 9% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between elderly patients and younger patients.~~

In Combination with Fluoropyrimidine- and Platinum-Containing Chemotherapy

~~Of the 1581-789 patients randomized to OPDIVO 240 mg every 2 weeks or 360 mg every 3 weeks administered in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy in CHECKMATE-649 (GC, GEJC, or EAC), 3940% were 65 years or older and 10% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between elderly patients and younger patients. [see Clinical Studies (14.12)].~~

.....

.....

14 CLINICAL STUDIES

.....

.....

14.4 Small Cell Lung Cancer

~~CHECKMATE 032 (NCT01928394) was a multicenter, open-label, multi-cohort, ongoing trial evaluating nivolumab as a single agent or in combination with ipilimumab in patients with advanced or metastatic solid tumors. Several cohorts enrolled patients with metastatic small cell lung cancer (SCLC), regardless of PD-L1 tumor status, with disease progression after platinum-based chemotherapy to receive OPDIVO 3 mg/kg by intravenous infusion every 2 weeks. The trial excluded patients with autoimmune disease, medical conditions requiring systemic immunosuppression, symptomatic interstitial lung disease, or untreated brain metastasis. Patients with treated brain metastases were eligible if neurologically stable. Tumor assessments were conducted every 6 weeks for the first 24 weeks and every 12 weeks thereafter. The major efficacy outcome measures were ORR and duration of response according to RECIST v1.1 as assessed by Blinded Independent Central Review (BICR).~~

~~A total of 109 patients with SCLC who progressed after platinum-based chemotherapy and at least one other prior line of therapy were enrolled. The trial population characteristics were: median age was 64 years (range: 45 to 81) with 45% of patients \geq 65 years and 6% of patients \geq 75 years. The majority (94%) of the patients were White, <1% were Asian, and 4% were Black; 56% were male. Baseline ECOG performance status was 0 (29%) or 1 (70%), 93% were former/current smokers,~~

7% had CNS metastases, 94% received two to three prior lines of therapy and 6% received four to five prior lines of therapy. Approximately 65% of patients had platinum-sensitive SCLC, defined as progression ≥ 90 days after the last dose of platinum-containing therapy.

Efficacy results are shown in Table 47.

Table 47: Efficacy Results – CHECKMATE-032

	OPDIVO (n=109)
Overall Response Rate (95% CI)	12% (6.5, 19.5)
Complete response	0.9%
Partial response	11%
Duration of Response	(n=13)
Range (months)	(3.0, 57.7+)
% with duration ≥ 12 months	69%
% with duration ≥ 18 months	54%

+ Indicates a censored value.

.....

.....

שינויים עיקריים בעלון לצרכן

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

אופדיבו תמיסה מרוכזת להכנת תמיסה לעירוי תוך ורידי

החומר הפעיל: ניבולומאב; וריכוזו:
ניבולומאב 10 מ"ג/מ"ל
nivolumab 10 mg/ml

לרשימת החומרים הבלתי-הבלתי-פעילים והאלרגניים, אנא ראה פרק 6.2; יסעיף "מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה" בפרק 6 "מידע נוסף" 2.

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.
אם הרופא המטפל רשם לך אופדיבו בטיפול משולב יחד עם איפילימומאב (ipilimumab), קרא בעיון גם את העלון לצרכן המצורף לאיפילימומאב. אם הרופא המטפל רשם לך אופדיבו בטיפול משולב עם קבוצנטיניב (cabozantinib), קרא בעיון גם את העלון לצרכן המצורף לקבוצנטיניב.
תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מחלתם דומה.
עלון זה איננו מהווה תחליף לשיחה עם הרופא המטפל שלך לגבי מצבך הרפואי או הטיפול שלך.

מדריך כיס וכרטיס ~~מאגרת~~ מידע בטיחותי למטופל

בנוסף לעלון, לתכשיר אופדיבו קיימים **מדריך כיס** וכרטיס ~~מאגרת~~ מידע בטיחותי למטופל.
מדריך הכיס והכרטיס ~~מאגרת~~ מילים מכילים מידע בטיחותי חשוב שעליך לדעת לפני התחלת הטיפול ובמהלך הטיפול באופדיבו ולפעול על פיהם. יש לעיין ~~במאגרת~~ ~~אלו~~ במדריך הכיס, בכרטיס ובעלון לצרכן בטרם תחילת השימוש בתכשיר. יש לשמור את הכרטיס ומדריך הכיס לעיון נוסף במידת הצורך.

1. למה מיועדת התרופה?

אופדיבו ניתנת לטיפול ב:

- **סרטן עור מסוג מלנומה**
 - אופדיבו כטיפול יחיד או בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab) מיועדת לטיפול במבוגרים עם מלנומה מתקדמת (לא נתיחה או גרורתית).
 - אופדיבו מיועדת כטיפול משלים (adjuvant) במטופלים עם מלנומה המערבת בלוטות לימפה או גרורתית, לאחר כריתה מלאה.
- **סרטן ריאות גרורתי מסוג תאים שאינם קטנים (non-small cell lung cancer)**
 - אופדיבו, בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab) ושני מחזורי טיפול של משלב כימותרפי המכיל פלטיניום (platinum-doublet chemotherapy), מיועדת כטיפול קו ראשון במטופלים מבוגרים עם סרטן ריאות גרורתי או חוזר מסוג תאים שאינם קטנים, וללא שינויים בגנים EGFR או ALK בגידול.
 - אופדיבו מיועדת לטיפול במטופלים עם סרטן ריאות גרורתי מסוג תאים שאינם קטנים שמחלתם התקדמה תוך כדי טיפול או לאחר טיפול בכימותרפיה מבוססת פלטיניום.
- **סרטן ריאות מסוג תאים קטנים (small cell lung cancer)**
 - אופדיבו מיועדת לטיפול בסרטן ריאות גרורתי מסוג תאים קטנים (small cell lung cancer) עבור מטופלים שמחלתם התקדמה לאחר טיפול בכימותרפיה מבוססת פלטיניום ולפחות קו טיפול אחד.
- **מזותליומה ממאירה של הפלאורה (malignant pleural mesothelioma) - סרטן של תאי מזותל המרכיבים את קרום האדר (מעטפת הריאה)**
 - אופדיבו בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab) מיועדת לטיפול קו ראשון במבוגרים עם מזותליומה ממאירה לא נתיחה של הפלאורה.

- **סרטן תאי הכליה מתקדם (advanced renal cell carcinoma)**
 - אופדיבו בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab) מיועדת לטיפול קו ראשון במטופלים עם סרטן תאי כליה מתקדם, בדרגת סיכון בינונית או גבוהה.
 - אופדיבו בשילוב עם קבזזנטיניב (cabozantinib) מיועדת לטיפול קו ראשון במטופלים עם סרטן תאי כליה מתקדם.
 - אופדיבו כטיפול יחיד מיועדת לטיפול במטופלים עם סרטן תאי כליה מתקדם שקיבלו טיפול אנטי-אנגיוגני קודם.
- **הודג'קין לימפומה מסוג קלאסי (סוג של סרטן הדם)**
 - אופדיבו מיועדת לטיפול במבוגרים עם הודג'קין לימפומה מסוג קלאסי שחזרה או התקדמה לאחר:
 - השתלת תאי גזע ממקור עצמוני (אוטולוגית) וטיפול בתרופה brentuximab vedotin או
 - 3 או יותר קווי טיפול סיסטמיים כולל השתלת תאי הגזע ממקור עצמוני (אוטולוגית).
- **סרטן תאי קשקש של הראש והצוואר (squamous cell carcinoma)**
 - אופדיבו מיועדת לטיפול במטופלים עם הישנות או גרורות של סרטן תאי קשקש של הראש והצוואר שמחלתם התקדמה תוך כדי או לאחר טיפול כימותרפיה המבוססת פלטינום.
- **קרצינומה של תאי האורותל (urothelial carcinoma) - סרטן בדרכי השתן או שלפוחית השתן**
 - אופדיבו מיועדת כטיפול משלים (adjuvant) במטופלים עם סרטן בדרכי השתן או שלפוחית השתן בסיכון גבוה להישנות המחלה לאחר הסרה רדיקלית של הגידול.
 - אופדיבו מיועדת לטיפול במטופלים עם סרטן מתקדם מקומית או גרורתי בדרכי השתן או שלפוחית השתן:
 - לאחר שמחלתם התקדמה במהלך או לאחר טיפול כימותרפיה מבוססת פלטינום
 - לאחר שמחלתם התקדמה במהלך 12 חודשים מטיפול כימותרפיה מבוססת פלטינום, שניתן לפני ניתוח להסרת הגידול (neo-adjuvant) או כטיפול משלים (adjuvant) לאחר ניתוח.
- **סרטן גרורתי של המעי הגס או החלחולת**
 - אופדיבו כטיפול יחיד או בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab) מיועדת לטיפול במטופלים מבוגרים וילדים מגיל 12 ומעלה עם סרטן גרורתי של המעי הגס או החלחולת המבטא dMMR (mismatch repair deficient) או MSI-H (microsatellite instability-high), שמחלתם התקדמה לאחר טיפול בפלואורופירימידין, אוקסליפלטיין, ואירינוטקאן.
- **סרטן כבד (hepatocellular carcinoma)**
 - אופדיבו, כטיפול יחיד או בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab), מיועדת למטופלים עם סרטן כבד עם פגיעה כבדית קלה (Child-Pugh A) לאחר טיפול בסוראפניב (sorafenib).
- **סרטן ושט**
 - אופדיבו מיועדת כטיפול משלים (adjuvant) לאחר כריתה מלאה של סרטן ושט או סרטן צומת קיבה ושט, עם שארית מחלה פתולוגית, במטופלים שטופלו בטיפול כימו-קרינתי לפני הכריתה.
 - אופדיבו מיועדת לטיפול במטופלים עם סרטן ושט מסוג קרצינומה של תאי קשקש, שאינו נתיח, מתקדם, חוזר או גרורתי, לאחר טיפול קודם בכימותרפיה מבוססת פלואורופירימידין ופלטינום.
- **סרטן קיבה, סרטן צומת קיבה ושט ואדנוקרצינומה של הוושט**
 - אופדיבו בשילוב עם כימותרפיה המכילה פלואורופירימידין ופלטינום מיועדת לטיפול במטופלים עם סרטן לא נתיח, מתקדם או גרורתי של הקיבה, צומת קיבה ושט או אדנוקרצינומה של הוושט.

.....

2. לפני השימוש בתרופה:

.....

נהיגה ושימוש במכונות

יש לנקוט אמצעי זהירות בנהיגה או בשימוש במכשירים או מכונות כלשהם עד אשר הינך בטוח כי אופדיבו איננה משפיעה עליך לרעה, עקב היתכנות תופעות לוואי (ראה פרק 4).
באשר לילדים, יש להזהרים מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה אופדיבו מכילה נתרן.

אם אתה **בדיאטה-ניזון מתזונה** דלת נתרן (**דלת מלח**), יידע את הרופא שלך לפני מתן התרופה. התרופה מכילה 2.5 מ"ג נתרן (**מרכיב עיקרי במלח ביסול/מלח שולחן**) בכל מ"ל של תמיסה מרוכזת.

התרופה מכילה 10 מ"ג נתרן בכל בקבוקון של 4 מ"ל. כמות זו הינה שוות ערך ל-0.5% מהצריכה התזונתית היומית המירבית המומלצת של נתרן למבוגר.

התרופה מכילה 25 מ"ג בכל בקבוקון של 10 מ"ל. כמות זו הינה שוות ערך ל-1.5% מהצריכה התזונתית היומית המירבית המומלצת של נתרן למבוגר.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש בתכשיר תמיד בהתאם להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח **בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר**. המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד.

- אופדיבו ניתנת על-ידי הצוות הרפואי ישירות לווריד באמצעות צינורית תוך ורידית במשך 60 דקות או 30 דקות, בהתאם למינון ולתדירות שיקבע הרופא.
- כאשר אופדיבו ניתנת לבד, היא ניתנת בדרך כלל כל שבועיים או כל 4 שבועות כתלות במנה שאתה מקבל.
- כאשר אופדיבו ניתנת בטיפול משולב עם איפילימומאב (ipilimumab), למעט עבור טיפול בסרטן ריאות גרורתית מסוג תאים שאינם קטנים (non-small cell lung cancer) ועבור טיפול בחלק מהמקרים של מזותליומה ממאירה של הפלאורה (ראה בהמשך), אופדיבו תינתן בדרך כלל כל 3 שבועות, לסה"כ 4 מנות טיפול. איפילימומאב (ipilimumab) תינתן באותו היום. לאחר מכן, אופדיבו תינתן לבד כל שבועיים או כל 4 שבועות כתלות במנה שאתה מקבל.
- עבור טיפול בסרטן ריאות גרורתית מסוג תאים שאינם קטנים (non-small cell lung cancer) אשר התפשט לאזורים נוספים בגוף, כשאופדיבו ניתנת בטיפול משולב עם איפילימומאב (ipilimumab), אופדיבו תינתן כל 3 שבועות, ואיפילימומאב (ipilimumab) תינתן כל 6 שבועות למשך שנתיים לכל היותר. תזדקק גם למתן של טיפול כימותרפי כל 3 שבועות למשך שני מחזורי טיפול.
- עבור מזותליומה ממאירה של הפלאורה אופדיבו תינתן כל שבועיים או כל 3 שבועות ואיפילימומאב (ipilimumab) תינתן כל 6 שבועות למשך שנתיים לכל היותר.
- עבור סרטן תאי כליה מתקדם כאשר אופדיבו ניתנת בטיפול משולב עם קבוצנטיניב, אופדיבו תינתן בדרך כלל כל שבועיים או כל 4 שבועות כתלות במנה שאתה מקבל. קבוצנטיניב תינתן פעם ביום דרך הפה.
- עבור סרטן קיבה, סרטן צומת קיבה ושט ואדנוקרצינומה של הוושט, כאשר אופדיבו ניתנת בטיפול משולב עם כימותרפיה המכילה פלואורופירימידין ופלטנינום, אופדיבו תינתן כל שבועיים או כל שלושה שבועות, כתלות במנה שאתה מקבל **למשך שנתיים לכל היותר**. הכימותרפיה תינתן באותו היום.
- הרופא המטפל יחליט לכמה טיפולים הינך זקוק.
- אם אינך יכול להגיע לטיפול שנקבע לך, או אם שכחת להגיע לטיפול, צור קשר עם הרופא המטפל בהקדם האפשרי על מנת לקבוע מועד חדש לטיפול.

אין לעבור על המנה המומלצת.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על-ידי הרופא.

אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מייד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הינך זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

.....

.....

תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי של אופדיבו כטיפול יחיד כוללות:

.....

.....

תופעות לוואי שכיחות (common), תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100:

- קצב לב לא סדיר
- דלקת בקשתית העין והגוף הרירי (iritidocyclitis)
- דלקת בעצבים המתבטאת בחוסר תחושה, חולשה, עקצוץ או כאב המלווה בתחושת שריפה (ניורופתיה תחושתית והיקפית)
- התנקבות במעי
- פצעים או כיבים בחלל בפה (סטומטיטיס)
- בעיית עור חמורה שגורמת להופעת נקודות אדומות ולעתים מגרדות, בדומה לפריחה של חצבת, שמתחילות בגפיים ולפעמים על הפנים ושאר הגוף (erythema multiforme)
- דלקת חמורה בעור שמתבטאת באדמומיות וקילוף באזורים נרחבים (דרמטיטיס אקספוליאטיבי)
- ספחת (פסוריאזיס)
- הצטברות נוזל בחלל האדר העוטף את הריאות (תפליט פלאורלי) אשר עלולה לגרום לקוצר נשימה, וכן לעיתים לכאב בחזה ולחום
- תסחיף ריאתי (קריש דם בריאות)
- דלקת ברקמות הריאה (פנאומוניטיס) המאופיינת בנשימה המלווה בשיעול וקשיי נשימה, קוצר נשימה ושיעול
- מחלה בין רקמתית של הריאה (מחלת ריאות אינטרסטיציאלית) שמאופיינת בקוצר נשימה ושיעול יבש וגורמת להצטלקות בריאות
- אי ספיקה נשימתית (קשיי נשימה קיצוניים)
- **התייבשות**
- פגיעה כלייתית חריפה
- אלח דם
- ירידה כללית במצב הבריאותי
- חסימת מעיים (חסימה במעי הדק)
- דלקת של המעי הגס (קוליטיס)
- בעיות בכבד
- יובש בעור
- בטן נפוחה כתוצאה מהצטברות נוזלים (מיימת)
- דימום מדליות בוושט
- יובש בפה
- מחלה דמוית שפעת
- שפעת
- צמרמורת
- מוות כתוצאה מתופעות לוואי
- דלקת עצבית (neuritis)
- שיתוק בעצב הפיבולארי ברגל המאופיין בכאבים בשוק, ירידה בתחושה או חוסר תחושה, חולשת שרירים, ובמקרים חמורים כף רגל שמוטה או צליעה אופיינית (peroneal nerve palsy)
- זיהום בדרכי נשימה
- שרירים כואבים, חולשת שרירים שלא כתוצאה מאימון (מיופתיה)
- דלקת שרירים (מיוזיטיס)
- תסמונת שגרן (Sjogren's syndrome), מחלה שבה מערכת החיסון תוקפת בעיקר בלוטות דמעות ורוק
- דלקת מפרקים כרונית שבדרך כלל מערבת מפרקי עמוד השדרה (ספונדילוארתרופתיה)

.....

.....

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי **מטרידה אותך**, מחמירה או לא חולפת או אם **הינך נאשר אתה** סובל מתופעת לוואי שלא הזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

.....

.....

5. איך לאחסן את התרופה?

.....

.....

- **תנאי אחסון:** יש לשמור בקירור ב- 2°C - 8°C . יש להגן מפני אור על-ידי אחסון הבקבוקון באריזה המקורית עד לזמן השימוש.
- ~~אין להקפיא או לנער.~~
- אחרי ההכנה של העירוי: יש להשלים את מתן העירוי תוך 24 שעות מרגע ההכנה. אם העירוי לא ניתן מיידית ניתן לאחסן אופדיבו:
 - בטמפרטורת חדר (20°C - 25°C) ותאורת חדר לפרק זמן של לא יותר מ-8 שעות (מתוך 24 השעות) מזמן ההכנה ועד סיום מתן העירוי. פרק זמן זה כולל את זמן אחסון התמיסה במכל והן את זמן מתן העירוי.
 - או
 - בקירור בטמפרטורה של 2°C - 8°C ומוגן מאור לפרק זמן של עד 24 שעות מרגע ההכנה ועד לסיום המתן. ~~יש לאחסן באריזה המקורית על מנת להגן מאור.~~
- ~~אין להקפיא או לנער.~~

.....

.....

6. מידע נוסף:

.....

.....

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:

נוזל צלול עד חלבי, חסר צבע עד גוון צהבהב במקצת. הנוזל עשוי להכיל חלקיקים מעטים.
אופדיבו זמינה בבקבוקון לשימוש חד פעמי של 10 מ"ל (100 מ"ג) ובבקבוקון לשימוש חד פעמי של 4 מ"ל (40 מ"ג).

.....

.....