

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIVTAYO 350 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат съдържа 50 mg цемиплимаб (cemiplimab).

Всеки флакон съдържа 350 mg цемиплимаб в 7 ml.

Цемиплимаб се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна суспензионна култура (яйчник от китайски хамстер).

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон със 7 ml съдържа 105 mg L-пролин и 14 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор с рН 6,0 и осмолалитет между 300 и 360 mmol/kg. Разтворът във флакон за еднократна употреба може да съдържа следи от прозрачни до бели частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Плоскоклетъчен карцином на кожата

LIVTAYO като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с метастатичен или локално авансирал плоскоклетъчен карцином на кожата (mCSCC или laCSCC), които не са подходящи за радикална операция или радикална лъчетерапия.

LIVTAYO като монотерапия е показан за адювантно лечение на възрастни пациенти с плоскоклетъчен карцином на кожата (CSCC) с висок риск от рецидив след операция и лъчетерапия (вж. точка 5.1 за критериите за избор).

Базалноклетъчен карцином

LIVTAYO като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен базалноклетъчен карцином (laBCC или mBCC), които са прогресирали или са с непоносимост към инхибитор на сигналния път Hedgehog (*hedgehog pathway inhibitor*, ННІ).

Недребноклетъчен рак на белия дроб

LIVTAYO като монотерапия е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC), експресиращ PD-L1 (при $\geq 50\%$ туморни клетки), без EGFR, ALK или ROS1 аберации, които имат:

- локално авансирал NSCLC и не са кандидати за дефинитивна химиолъчетерапия, или
- метастатичен NSCLC.

LIBTAYO в комбинация с платина-базирана химиотерапия е показан за лечение от първа линия на възрастни пациенти с NSCLC, експресиращ PD-L1 (при $\geq 1\%$ туморни клетки), без EGFR, ALK или ROS1 аберации, които имат:

- локално авансирал NSCLC и не са кандидати за дефинитивна химиолъчетерапия, или
- метастатичен NSCLC.

Рак на маточната шийка

LIBTAYO като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или метастазирал рак на маточната шийка и прогресия на заболяването по време на или след платина-базирана химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и наблюдава от лекари с опит в лечението на рак.

Изследване за PD-L1 при пациенти с NSCLC

Пациентите с NSCLC трябва да бъдат оценявани за лечение въз основа на туморна експресия на PD-L1, потвърдена от валидиран тест (вж. точка 5.1).

Дозировка

Препоръчителна доза

Локално авансирал или метастатичен CSCC, NSCLC, BCC и рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка

Препоръчителната доза е 350 mg цемиплимаб на всеки 3 седмици (Q3W), приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути.

Лечението може да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Адювантно лечение на високорисков CSCC

Препоръчителната доза цемиплимаб, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути е:

- 350 mg на всеки 3 седмици в продължение на 12 седмици, последвани от 700 mg на всеки 6 седмици, или
- 350 mg на всеки 3 седмици.

Лечението може да продължи до рецидив на заболяването, неприемлива токсичност или до 48 седмици обща терапия.

Промяна на дозата

Не се препоръчва намаляване на дозата. Може да се наложи отлагане или прекратяване на прилагането на дозата въз основа на индивидуална безопасност и поносимост.

Препоръчителните промени за овладяване на нежеланите реакции са дадени в Таблица 1.

Подробни указания за овладяване на имуномедиирани нежелани реакции са посочени в Таблица 1 (вж. също точки 4.4 и 4.8).

Таблица 1: Препоръчителни промени в лечението

Нежелана реакция ^а	Тежест ^б	Промяна на дозата	Допълнителна интервенция
Имуномедиирани нежелани реакции			
Пневмонит	Степен 2	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване
		Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, ако пневмонитът се подобри и остане от степен 0 до 1 след намаляване на дозата на кортикостероида до ≤ 10 mg/ден преднизон или еквивалент	
	Степен 3 или 4 или повтаряща се степен 2	Трайно преустановяване	Начална доза от 2 до 4 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване
Колит	Степен 2 или 3	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване
		Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, ако колитът или диарията се подобрят и останат от степен 0 до 1 след намаляване на дозата на кортикостероида до ≤ 10 mg/дневно преднизон или еквивалент	
	Степен 4 или повтаряща се степен 3	Трайно преустановяване	Начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване
Хепатит	Степен 2 с AST или ALT >3 и $\leq 5 \times$ ГГН или общ билирубин $>1,5$ и $\leq 3 \times$ ГГН	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване
		Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, ако хепатитът се подобри и остане от степен 0 до 1 след намаляване на дозата на кортикостероида до ≤ 10 mg/дневно преднизон или еквивалент, или възстановяване до изходното ниво на AST или ALT след завършване на намаляването на дозата на кортикостероида	
	Степен ≥ 3 с AST или ALT $>5 \times$ ГГН или общ билирубин $>3 \times$ ГГН	Трайно преустановяване	Начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване
Хипотиреоидизъм	Степен 3 или 4	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Започване на заместителна терапия с хормони на щитовидната жлеза, както е клинично показано

		Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, когато хипотиреоидизмът се върне до степен 0 до 1, или е клинично стабилен	
Хипертиреоидизъм	Степен 3 или 4	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Започване на симптоматично лечение
		Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, когато хипертиреоидизмът се върне до степен 0 до 1, или е клинично стабилен	
Тиреоидит	Степен 3 до 4	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Започване на симптоматично лечение
		Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, когато тиреоидитът се върне до степен 0 до 1 или е клинично стабилен	
Хипофизит	Степен 2 до 4	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване и хормонозаместителна терапия, както е клинично показано
		Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, ако хипофизитът се подобри и остане от степен 0 до 1 след намаляване на дозата на кортикостероида до ≤ 10 mg/дневно преднизон или еквивалент, или е клинично стабилен	
Надбъбречна недостатъчност	Степен 2 до 4	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване и хормонозаместителна терапия, както е клинично показано
		Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, ако надбъбречната недостатъчност се подобри и остане от степен 0 до 1 след намаляване на дозата на кортикостероида до ≤ 10 mg/дневно преднизон или еквивалент, или е клинично стабилен	
Захарен диабет тип 1	Степен 3 или 4 (хипергликемия)	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Започване на лечение с антихипергликемични средства, както е клинично показано
		Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, когато диабетът се върне до степен 0 до 1, или е клинично стабилен	
Кожни нежелани реакции	Степен 2 с продължителност повече от 1 седмица, Степен 3 или	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване

	подозиран синдром на Stevens-Johnson (SJS) или токсична епидермална некролиза (TEN)	Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, ако кожната реакция се подобри и остане от степен 0 до 1 след намаляване на дозата на кортикостероида до ≤ 10 mg/дневно преднизон или еквивалент	
	Степен 4 или потвърден SJS или TEN	Трайно преустановяване	Начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване
Имуномедирана кожна реакция или други имуномедиранни нежелани реакции при пациенти с предшестващо лечение с иделализиб	Степен 2	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Започване на незабавно лечение, включително начална доза 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване
		Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, ако кожната реакция или друга имуномедирана нежелана реакция се подобри и остане в степен 0 до 1 след намаляване на дозата на кортикостероида до ≤ 10 mg/дневно преднизон или еквивалент	
	Степен 3 или 4 (с изключение на ендокринопатиите) или повтаряща се Степен 2	Трайно преустановяване	Започване на незабавно лечение, включително начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване
Нефрит с бъбречна дисфункция	Повишен креатинин степен 2	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване
		Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, ако нефритът се подобри и остане от степен 0 до 1 след намаляване на дозата на кортикостероида до ≤ 10 mg/дневно преднизон или еквивалент	
	Повишен креатинин степен 3 или 4	Трайно преустановяване	Начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, последвана от постепенно намаляване
Други имуномедиранни нежелани реакции (включително, но не само паранеопластичен енцефаломиелит, менингит, миозит, отхвърляне на трансплантиран солиден орган, реакция на присадката срещу приемника, синдром на Guillain-Barré, възпаление на централната нервна система,	Степен 2 или 3 въз основа на вида на реакцията	Спиране на прилагането на LIBTAYO	Започване на симптоматично лечение, включително начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, както е клинично показано, последвана от постепенно намаляване
		Възобновяване на прилагането на LIBTAYO, ако другите имуномедиранни нежелани реакции се подобрят и останат в степен 0 до 1 след намаляване на дозата на	

хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия, енцефалит, миастения гравис, периферна невропатия, миокардит, перикардит, имунна тромбоцитопения, васкулит, артралгия, артрит, мускулна слабост, миалгия, ревматична полимиалгия, синдром на Sjögren, сърбеж, кератит, имуномедиран гастрит, стоматит и хемофагоцитна лимфохистиоцитоза)		кортикостероида до ≤ 10 mg/дневно преднизон или еквивалент	
	– Степен 3 въз основа на вида на реакцията, или степен 4 (с изключение на ендокринопатии) – Неврологична токсичност степен 3 или 4 – Миокардит или перикардит степен 3 или 4 – Потвърдена хемофагоцитна имуномедирана – Продължителни имуномедиран нежелана реакция от степен 3 – Продължителни имуно-медиран нежелани реакции от степен 2 или 3 с продължителност 12 седмици или повече (с изключение на ендокринопатии) – Неспособност да се намали дозата на кортикостероида до 10 mg или по-малко преднизон или еквивалент на ден в рамките на 12 седмици	Трайно преустановяване	Начална доза от 1 до 2 mg/kg/дневно преднизон или еквивалент, както е клинично показано, последвана от постепенно намаляване
Реакции, свързани с инфузията^a			
Реакция, свързана с инфузията	Степен 1 или 2	Прекъсване или забавяне на скоростта на инфузията	Започване на симптоматично лечение
	Степен 3 или 4	Трайно преустановяване	

ALT: аланин аминотрансфераза; AST: аспартат аминотрансфераза; ГГН: горна граница на нормата.

a. Вижте също точки 4.4 и 4.8.

б. Токсичността трябва да се класифицира според актуалната версия на общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния институт по ракови заболявания (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Карта на пациента

Всички лекари, които предписват LIBTAYO, трябва да бъдат запознати с обучителните материали и да информират пациентите за картата на пациента, обясняваща какво трябва да направят, ако получат симптоми на имуномедиирани нежелани реакции и реакции, свързани с инфузията. Лекарят ще предостави картата на пациента на всеки пациент.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на LIBTAYO при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Старческа възраст

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст. Експозицията на цемиплимаб е сходна при всички възрастови групи (вж. точки 5.1 и 5.2). Данните са ограничени при пациенти на възраст ≥ 75 години на монотерапия с цемиплимаб.

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата на LIBTAYO при пациенти с бъбречно увреждане. Има ограничени данни за LIBTAYO при пациенти с тежко бъбречно увреждане с CLcr 15 до 29 ml/min (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. LIBTAYO не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Няма достатъчно данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, за да се дадат препоръки за дозировката (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

LIBTAYO е предназначен за интравенозно приложение. Прилага се чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути през инфузионна система, съдържаща стерилен, апиногенен, вграден или добавен филтър (размер на порите от 0,2 микрона до 5 микрона) с ниска степен на свързване с протеините.

Други лекарствени продукти не трябва да се прилагат едновременно през същата инфузионна система.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Имуномедиирани нежелани реакции

Наблюдавани са тежки имуномедиирани нежелани реакции и такива с летален изход при употреба на цемиплимаб (вж. точка 4.2 и точка 4.8). Тези имуномедиирани реакции може да

засегнат всяка органна система. Имуномедираните реакции могат да се проявяват по всяко време на лечението с цемиплимаб, но такива реакции може да настъпят и след прекратяване на лечението с цемиплимаб.

Ръководството за имуномедиирани нежелани реакции се отнася за цемиплимаб, независимо дали се прилага като монотерапия или в комбинация с химиотерапия.

При пациенти, лекувани с цемиплимаб или други PD-1/PD-L1 инхибитори, могат да се появят едновременно имуномедиирани нежелани реакции, засягащи повече от една органна система, като миоцит и миокардит или миастения гравис.

Проследявайте пациентите за признаци и симптоми на имуномедиирани нежелани реакции. Имуномедираните нежелани реакции трябва да се овладяват с промени в лечението с цемиплимаб, хормонозаместителна терапия (ако е клинично показана) и кортикостероиди. При подозирани имуномедиирани нежелани реакции, пациентите трябва да бъдат оценени, за да се потвърди имуномедирана нежелана реакция и да се изключат други възможни причини, включително инфекция. В зависимост от тежестта на нежеланата реакция, приложението на цемиплимаб трябва да се спре или окончателно да се преустанови (вж. точка 4.2).

При пациенти с вече съществуващо автоимунно заболяване (АИЗ), данните от обсервационни проучвания показват, че рискът от имуномедиирани нежелани реакции след терапия с инхибитор на имунна контролна точка, може да бъде по-висок в сравнение с риска при пациенти без вече съществуващо АИЗ. Освен това обострянията на подлежащото АИЗ са чести, но повечето са леки по тежест и могат да бъдат овладени.

Имуномедиран пневмонит

При пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, е наблюдаван имуномедиран пневмонит, определен като налагащ употреба на кортикостероиди без ясна алтернативна етиология, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на пневмонит и трябва да се изключат причини, различни от имуномедиран пневмонит. Пациентите със съмнение за пневмонит трябва да се изследват рентгенологично, както е показано въз основа на клиничната оценка, и да се лекуват чрез промени в лечението с цемиплимаб и с кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Имуномедиран колит

При пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, е наблюдавана имуномедирана диария или колит, определени като налагащи употреба на кортикостероиди без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на диария или колит, и да се лекуват чрез промени в лечението с цемиплимаб, с антидиарични средства и кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Имуномедиран хепатит

При пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, е наблюдаван имуномедиран хепатит, определен като налагащ употреба на кортикостероиди без ясна алтернативна етиология, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за отклонения в чернодробните функционални показатели преди и периодично по време на лечението, както е показано въз основа на клиничната оценка, и да се лекуват чрез промени в лечението с цемиплимаб и с кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Имуномедиирани ендокринопатии

При пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, са наблюдавани имуномедиирани ендокринопатии, определени като свързани с лечението ендокринопатии без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8).

Тиреоидни нарушения (хипотиреозидизъм/хипертиреозидизъм/тиреоидит)

Наблюдавани са имуномедиирани тиреоидни нарушения при пациенти, на които е прилаган цемиплимаб. Тиреоидитът може да се прояви със или без промяна при функционални

изследвания на щитовидната жлеза. След хипертиреоидизъм може да последва хипотиреоидизъм. Тиреоидните нарушения може да се появят по всяко време в хода на лечението. Пациентите трябва да се наблюдават за промени в тиреоидната функция при започване на лечението и периодично по време на лечението, както е показано въз основа на клиничната оценка (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се лекуват с хормонозаместителна терапия (ако е показано) и чрез промени в лечението с цемиплимаб. Хипертиреоидизмът трябва да се лекува в съответствие със стандартната медицинска практика (вж. точка 4.2).

Хипофизит

Наблюдаван е имуномедиран хипофизит при пациенти, на които е прилаган цемиплимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипофизит и да се лекуват чрез промени в лечението с цемиплимаб, с кортикостероиди и хормонозаместителна терапия, както е клинично показано (вж. точка 4.2).

Надбъбречна недостатъчност

Наблюдавана е надбъбречна недостатъчност при пациенти, на които е прилаган цемиплимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност по време на и след лечението, и да се лекуват чрез промени в лечението с цемиплимаб, с кортикостероиди и хормонозаместителна терапия, както е клинично показано (вж. точка 4.2).

Захарен диабет тип 1

Наблюдаван е имуномедиран захарен диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза, при пациенти, на които е прилаган цемиплимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за хипергликемия и признаци и симптоми на диабет, както е показано въз основа на клиничната оценка, и да се лекуват с перорални антихипергликемични средства или инсулин, и чрез промени в лечението с цемиплимаб (вж. точка 4.2).

Имуномедиранни кожни нежелани реакции

Има съобщения за имуномедиранни кожни нежелани реакции, определени като налагащи употреба на системни кортикостероиди без ясна алтернативна етиология, включително тежки кожни нежелани реакции, като например синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (някои случаи са били с летален изход), и други кожни реакции, като обрив, еритема мултиформе, пемфигоид, във връзка с лечението с цемиплимаб (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за наличие на подозирани тежки кожни реакции и да се изключат други причини. Пациентите трябва да се лекуват чрез промени в лечението с цемиплимаб и с кортикостероиди (вж. точка 4.2). За симптоми или признаци на SJS или TEN, насочете пациента към специалист за оценка и лечение и лекувайте пациента чрез промени в лечението (вж. точка 4.2).

Наблюдавани са случаи на SJS, TEN с летален изход и стоматит след 1 доза цемиплимаб при пациенти с предшестваща експозиция на иделализиб, които са участвали в клинично изпитване, оценяващо цемиплимаб при неходжкинов лимфом (НХЛ), и които са били с предшестваща скорошна експозиция на сулфонамидни антибиотици (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се лекуват чрез промени в лечението с цемиплимаб и с кортикостероиди, както е посочено по-горе (вж. точка 4.2).

Имуномедиран нефрит

При пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, е наблюдаван имуномедиран нефрит, определен като налагащ употреба на кортикостероиди без ясна алтернативна етиология, включително случай с летален изход (вж. точка 4.8). Наблюдавайте пациентите за промени в бъбречната функция. Пациентите трябва да се лекуват чрез промени в лечението с цемиплимаб и с кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Други имуномедиирани нежелани реакции

Наблюдавани са и други животозастрашаващи имуномедиирани нежелани реакции и такива с летален изход при пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, включително паранеопластичен енцефаломиелит, менингит, миоцит, миокардит и панкреатит (вж. точка 4.8 за други имуномедиирани нежелани реакции).

Съобщава се за неинфекциозен цистит при употребата на други PD-1/PD-L1 инхибитори.

Трябва да се извърши оценка на подозираните имуномедиирани нежелани реакции, за да се изключат други причини. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на имуномедиирани нежелани реакции и да се лекуват чрез промени в лечението с цемиплимаб и с кортикостероиди, както е клинично показано (вж. точка 4.2 и точка 4.8).

В постмаркетингови условия има съобщения за отхвърляне на трансплантиран солиден орган при пациенти, лекувани с PD-1 инхибитори. Лечението с цемиплимаб може да повиши риска от отхвърляне при реципиенти на трансплантиран солиден орган. При тези пациенти трябва да се обмисли ползата от лечението с цемиплимаб спрямо риска от възможно отхвърляне на органа. В постмаркетингови условия са съобщени случаи на реакция на присадката срещу приемника при пациенти, лекувани с други PD-1/PD-L1 инхибитори във връзка с алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

При пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, се съобщава за хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (*haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH) (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми на HLH. Ако се потвърди HLH, приложението на цемиплимаб трябва да се прекрати и да се започне лечение за HLH (вж. точка 4.2).

Реакции, свързани с инфузията

Цемиплимаб може да предизвика тежки или животозастрашаващи реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията, и да се лекуват чрез промени в лечението с цемиплимаб и с кортикостероиди. При поява на леки или умерено изразени реакции, свързани с инфузията, лечението с цемиплимаб трябва да се прекъсне, или скоростта на инфузията да се намали. Инфузията трябва да се спре и лечението с цемиплимаб да се преустанови окончателно при поява на тежки (степен 3) или животозастрашаващи (степен 4) реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.2).

Пациенти, изключени от клиничните изпитвания

Пациентите, които са имали активни инфекции, са били имунокомпрометирани, имали са анамнеза за автоимунни заболявания, с ECOG PS ≥ 2 или анамнеза за интерстициална белодробна болест, не са включени. За пълен списък на пациентите, изключени от клиничните проучвания, вижте точка 5.1.

При липса на данни цемиплимаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации, след внимателна оценка на съотношението полза/риск за пациента.

Помощни вещества

Всеки флакон със 7 ml съдържа 105 mg L-пролин и 14 mg полисорбат 80.

L-пролин може да бъде вреден за пациенти с хиперпролинемия тип I или тип II.

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80, който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани фармакокинетични (ФК) проучвания за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ с цемиплимаб.

Употребата на системни кортикостероиди или имunosупресори преди започване на лечение с цемиплимаб, с изключение на системни кортикостероиди във физиологични дози (≤ 10 mg/дневно преднизон или еквивалент) трябва да се избягва поради потенциалното им влияние върху фармакодинамичната активност и ефикасността на цемиплимаб. Все пак системни кортикостероиди или други имunosупресори могат да се използват след започване на лечението с цемиплимаб за лечение на имуномедиирани нежелани реакции (вж. точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с цемиплимаб и в продължение на най-малко 4 месеца след последната доза цемиплимаб.

Бременност

Не са провеждани проучвания при животни за репродуктивна токсичност на цемиплимаб. Липсват данни за употребата на цемиплимаб при бременни жени. Проучванията при животни показват, че инхибирането на PD-1/PD-L1 пътя може да доведе до повишен риск от имуномедирано отхвърляне на развиващия се плод, което предизвиква фетална смърт (вж. точка 5.3).

Известно е, че човешкият IgG4 преминава плацентарната бариера, а цемиплимаб е IgG4. Следователно, цемиплимаб притежава потенциал да преминава от майката в развиващия се плод. Цемиплимаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако клиничната полза надвишава потенциалния риск.

Кърмене

Не е известно дали цемиплимаб се екскретира в кърмата. Известно е, че антителата (включително IgG4) се екскретират в кърмата и не може да се изключи риск за новороденото/кърмачето.

Ако жена избере да се лекува с цемиплимаб, тя трябва да бъде инструктирана да не кърми, докато се лекува с цемиплимаб и в продължение на най-малко 4 месеца след последната доза.

Фертилитет

Липсват клинични данни за възможните ефекти на цемиплимаб върху фертилитета. В 3-месечно проучване с многократно прилагане за оценка на фертилитета при полово зрели дългоопашати макаци не са наблюдавани ефекти върху показателите за оценка на фертилитета или върху мъжките и женските репродуктивни органи.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Цемиплимаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за умора след лечение с цемиплимаб (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Може да се наблюдават имуномедиирани нежелани реакции при употреба на цемиплимаб. Повечето от тях, включително тежки реакции, отзвучават след започване на подходяща лекарствена терапия или прекратяване на лечението с цемиплимаб (вж. „Описание на избрани нежелани реакции“ по долу).

Цемиплимаб като монотерапия

Безопасността на цемиплимаб като монотерапия е оценена при 1 281 пациенти с напреднали солидни тумори, които са получавали монотерапия с цемиплимаб в 5 клинични изпитвания. Медианата на продължителността на експозиция е 28 седмици (диапазон: от 2 дни до 144 седмици).

Имуномедиирани нежелани реакции са настъпили при 21% от пациентите, лекувани с цемиплимаб в клиничните изпитвания, включително такива от степен 5 (0,3%), степен 4 (0,6%), степен 3 (5,7%) и степен 2 (11,2%). Имуномедиираните нежелани реакции са довели до трайно преустановяване на лечението с цемиплимаб при 4,6% от пациентите. Най-честите имуномедиирани нежелани реакции са хипотиреоидизъм (6,8%), хипертиреоидизъм (3,0%), имуномедииран пневмонит (2,6%), имуномедииран хепатит (2,4%), имуномедииран колит (2,0%) и имуномедиирани кожни нежелани реакции (1,9%) (вж. „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу, „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ в точка 4.4 и „Препоръчителни промени в лечението“ в точка 4.2).

Нежеланите събития са сериозни при 32,4% от пациентите.

Нежеланите събития водят до трайно преустановяване на цемиплимаб при 9,4% от пациентите.

Има съобщения за тежки кожни нежелани реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) във връзка с лечението с цемиплимаб (вж. точка 4.4).

Цемиплимаб като адювантно лечение на CSCC

Безопасността на цемиплимаб като монотерапия при адювантно лечение на пациенти с CSCC с висок риск от рецидив е оценена при 205 пациенти в проучването C-POST. Медианата на продължителността на експозицията е 47,9 седмици (диапазон: 3 седмици до 52 седмици) в групата на цемиплимаб.

Профилът на безопасност на цемиплимаб като адювантно лечение в проучването C-POST е в съответствие с известния профил на безопасност за монотерапия с цемиплимаб при авансирани ракови заболявания. Честотата на имуномедиираните нежелани реакции на цемиплимаб като монотерапия в проучването C-POST е 22,9% в сравнение с 20,8% в популацията на монотерапия с авансирани солидни злокачествени заболявания.

Нежеланите събития са сериозни при 17,6% от пациентите.

Нежеланите реакции са довели до трайно преустановяване на лечението с цемиплимаб при 9,8% от пациентите.

Цемиплимаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия

Безопасността на цемиплимаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия е оценена в клинично проучване при 465 пациенти с локално напреднал или метастазирал NSCLC. Медианата на продължителността на експозиция е 38,5 седмици (диапазон: 10 дни до 102,6 седмици) при групата с цемиплимаб и химиотерапия и 21,3 седмици (диапазон: 4 дни до 95 седмици) при групата с химиотерапия.

Имуномедиирани нежелани реакции са настъпили при 18,9% от пациентите, включително степен 5 (0,3%), степен 3 (2,6%) и степен 2 (7,4%). Имуномедиираните нежелани реакции са довели до трайно преустановяване на лечението с цемиплимаб при 1,0% от пациентите. Най-честите имуномедиирани нежелани реакции са хипотиреоидизъм (7,7%), хипертиреоидизъм (5,1%), повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта (4,2%), имуномедирана кожна нежелана реакция (1,9%), имуномедиран пневмонит (1,9%) и понижен тиреостимулиращ хормон в кръвта (1,6%) (вж. „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу, „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“ в точка 4.4 и „Препоръчителни промени в лечението“ в точка 4.2).

Нежеланите реакции са били сериозни при 25,3% от пациентите.

Нежеланите реакции са довели до окончателно преустановяване на цемиплимаб при 5,1% от пациентите.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 2 се изброява честотата на нежеланите реакции в набора от данни за безопасност при монотерапия и при пациенти, лекувани с цемиплимаб в комбинация с химиотерапия. Нежеланите реакции са представени по системо-органен клас и честота. Честотата се определя, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежеланите реакции, за които е известно, че се появяват при цемиплимаб или при компоненти на комбинираната терапия прилагани самостоятелно, могат да се появят по време на лечението с тези лекарствени продукти в комбинация.

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции при пациенти, лекувани с цемиплимаб като монотерапия и с цемиплимаб в комбинация с химиотерапия

Системо-органен клас предпочитан термин	Монотерапия с цемиплимаб			Цемиплимаб в комбинация с химиотерапия		
	Всички степенни %	Степени 3-5 (%)		Всички степенни %	Степени 3-5 (%)	
Инфекции и инфестации						
Инфекция на горните дихателни пътища ^a	Много чести	10,9	0,4			
Инфекция на пикочните пътища ^b	Чести	8,4	2,3			
Нарушения на кръвта и лимфната система						
Анемия	Много чести	15,0	5,2	Много чести	43,6	9,9
Неутропения				Много чести	15,4	5,8
Тромбоцитопения				Много чести	13,1	2,6
Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза ^c	С неизвестна честота	--	--			
Нарушения на имунната система						
Реакция, свързана с инфузията	Чести	3,3	<0,1	Нечести	0,3	0
Тромбоцитопения ^b	Нечести	0,9	0			
Синдром на Sjögren	Нечести	0,2	0			
Отхвърляне на трансплантиран солиден орган ^c	С неизвестна честота	--	--			
Нарушения на ендокринната система						
Хипотиреоидизъм ^d	Чести	6,8	<0,1	Чести	7,7	0,3
Хипертиреоидизъм	Чести	3,0	<0,1	Чести	5,1	0

Тиреоидит ^с	Нечести	0,6	0	Нечести	0,6	0
Хипофизит ^ж	Нечести	0,5	0,2			
Надбъбречна недостатъчност	Нечести	0,5	0,5			
Захарен диабет тип 1 ^з	Редки	<0,1	<0,1	Нечести	0,3	0
Нарушения на нервната система						
Главоболие	Чести	8,0	0,3			
Периферна невропатия ^и	Чести	1,3	<0,1	Много чести	21,2	0
Менингит ^и	Редки	<0,1	<0,1			
Енцефалит	Редки	<0,1	<0,1			
Миастения гравис	Редки	<0,1	0			
Паранеопластичен енцефаломиелит	Редки	<0,1	<0,1			
Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия	Редки	<0,1	0			
Нарушения на очите						
Кератит	Редки	<0,1	0			
Увеит	Редки	< 0,1	< 0,1			
Сърдечни нарушения						
Миокардит ^к	Нечести	0,5	0,3			
Перикардит ^т	Нечести	0,3	0,2			
Съдови нарушения						
Хипертония ^м	Чести	5,7	2,6			
Нарушения на метаболизма и храненето						
Намален апетит	Много чести	13,0	0,6	Много чести	17,0	1,0
Хипергликемия				Много чести	17,6	1,9
Хипоалбуминемия				Много чести	10,3	0,6
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения						
Кашлица ^и	Много чести	10,8	0,2			
Диспнея ^о	Чести	9,7	1,2	Много чести	12,8	2,2
Пневмонит ^п	Чести	3,3	1,1	Чести	4,2	0,6
Стомашно-чревни нарушения						
Гадене	Много чести	14,7	0,2	Много чести	25,0	0
Диария	Много чести	16,3	0,7	Много чести	10,6	1,3
Запек	Много чести	12,3	0,2	Много чести	13,8	0,3
Коремна болка ^р	Много чести	11,5	0,7			
Повръщане	Чести	9,9	0,2	Много чести	12,2	0
Колит ^с	Чести	2,0	0,8	Чести	1,0	0,3
Стоматит	Чести	1,8	<0,1			
Гастрит ^т	Нечести	0,2	0			
Панкреатит ^у	Нечести	0,2	0,2			
Хепатобилиарни нарушения						
Хепатит ^ф	Чести	2,7	1,8			
Психични нарушения						
Безсъние				Много чести	10,9	0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан						
Обрив ^х	Много чести	21,4	1,6	Много чести	12,5	1,3

Сърбеж ^а	Много чести	12,7	0,2	Чести	3,5	0
Актинична кератоза	Чести	3,7	0			
Алопеция				Много чести	36,9	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан						
Мускулно-скелетна болка ^а	Много чести	28,3	1,8	Много чести	26,9	1,3
Артрит ^{III}	Нечести	0,9	0,2	Чести	1,0	0
Миозит ^{III}	Нечести	0,3	<0,1			
Мускулна слабост	Нечести	0,2	0			
Ревматична полимиалгия	Нечести	0,2	0			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						
Нефрит ^б	Чести	1,2	0,2	Чести	2,6	0
Неинфекциозен цистит	С неизвестна честота	--	--			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение						
Умора ^б	Много чести	29,9	2,6	Много чести	23,4	3,8
Пирексия ^ю	Чести	8,7	0,2			
Оток ^а	Чести	7,9	0,4			
Изследвания						
Повишена аланин-аминотрансфераза	Чести	4,6	0,5	Много чести	16,3	2,2
Повишена аспартат-аминотрансфераза	Чести	4,4	0,7	Много чести	14,7	0,3
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	1,9	0,2	Чести	4,5	0
Повишен креатинин в кръвта	Чести	1,6	0	Чести	8,7	0
Повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта	Нечести	0,8	0	Чести	4,2	0
Повишени трансаминази	Нечести	0,4	<0,1			
Повишен билирубин в кръвта	Нечести	0,4	<0,1	Чести	1,6	0,3
Понижен тиреостимулиращ хормон в кръвта	Редки	<0,1	0	Чести	1,6	0
Намалено телло				Много чести	11,2	1,3
Повишена гама-глутамилтрансфераза				Нечести	0,6	0,3

За степенуване на токсичността е използвана версия v.4.03 на NCI CTCAE.

- а. Инфекция на горните дихателни пътища включва инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, синусит, инфекция на дихателните пътища, ринит, вирусна инфекция на горните дихателни пътища, вирусна инфекция на дихателните пътища, фарингит, ларингит, вирусен ринит, остър синусит, тонзилит и трахеит.
- б. Инфекцията на пикочните пътища включва инфекция на пикочните пътища, цистит, пиелонефрит, бъбречна инфекция, остър пиелонефрит, уросепсис, бактериален цистит, инфекция на пикочните пътища с Ешерихия, пиелостит, бактериална инфекция на пикочните пътища и инфекция на пикочните пътища с Псевдомонас.
- в. Тромбоцитопенията включва тромбоцитопения и имунна тромбоцитопения.
- г. Постмаркетингово събитие.
- д. Хипотиреоидизъм включва хипотиреоидизъм и имуномедиран хипотиреоидизъм.
- е. Тиреоидит включва тиреоидит, аутоимунен тиреоидит и имуномедиран тиреоидит.
- ж. Хипофизит включва хипофизит и лимфоцитен хипофизит.
- з. Захарен диабет тип 1 включва диабетна кетоацидоза и захарен диабет тип 1.
- и. Периферна невропатия включва периферна сензорна невропатия, периферна невропатия, парестезия, полиневропатия, неврит и периферна моторна невропатия.
- й. Менингит включва асептичен менингит.
- к. Миокардит включва миокардит, аутоимунен миокардит и имуномедиран миокардит.
- л. Перикардит включва аутоимунен перикардит и перикардит.
- м. Хипертония включва хипертония и хипертонична криза.
- н. Кашлица включва кашлица, продуктивна кашлица и кашличен синдром на горните дихателни пътища.
- о. Диспнея включва диспнея и диспнея при натоварване.

- п. Пневмонит включва пневмонит, имуномедицирано белодробно заболяване, интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза.*
- р. Коремна болка включва коремна болка, болка в горната част на корема, раздуване на корема, болка в долната част на корема, коремен дискомфорт и стомашно-чревна болка.*
- с. Колит включва колит, автоимунен колит, ентероколит, имуномедициран ентероколит.*
- т. Гастрит включва гастрит и имуномедициран гастрит.*
- у. Панкреатит (остър панкреатит и имуномедициран панкреатит) не е наблюдаван в проучванията, включени в сборните проучвания при монотерапия (n=1 281), а честотата се основава на експозицията при пациенти, лекувани в съответни проучвания с цемиплимаб като монотерапия.*
- ф. Хепатит включва автоимунен хепатит, имуномедициран хепатит, хепатит, хепатотоксичност, хипербилирубинемия, хепатоцелуларно увреждане, чернодробна недостатъчност и нарушена чернодробна функция.*
- х. Обрив включва обрив, макулопапулозен обрив, дерматит, еритема, сърбящ обрив, уртикария, еритематозен обрив, булозен дерматит, акнеиформен дерматит, макулозен обрив, псориазис, папулозен обрив, дисхидротична екзема, пемфигоид, автоимунен дерматит, алергичен дерматит, atopичен дерматит, лекарствена ерупция, еритема нодозум, кожна реакция, кожна токсичност, ексфолиативен дерматит, генерализиран ексфолиативен дерматит, псориазиформен дерматит, еритема мултиформе, ексфолиативен обрив, имуномедициран дерматит, лихен планус и параспориазис.*
- ц. Сърбеж включва сърбеж и алергичен сърбеж.*
- ч. Мускулно-скелетна болка включва артралгия, болка в гърба, болка в крайниците, миалгия, болка във врата, мускулно-скелетна болка в гърдите, болка в костите, мускулно-скелетна болка, болка в гръбначния стълб, мускулно-скелетна скованост и мускулно-скелетен дискомфорт.*
- ш. Артрит включва артрит, полиартрит, автоимунен артрит и имуномедициран артрит.*
- щ. Миозит включва миозит и дерматомиозит.*
- ъ. Нефрит включва остро бъбречно увреждане, бъбречно увреждане, имуномедициран нефрит, нефрит, бъбречна недостатъчност, тубулоинтерстициален нефрит и токсична нефропатия.*
- ь. Умора включва умора, астения и неразположение.*
- ю. Пирексия включва пирексия, хипертермия и хиперпирексия.*
- я. Оток включва периферен оток, оток на лицето, периферен оток, оток на лицето, локализиран оток, генерализиран оток и подуване.*

Описание на избрани нежелани реакции

Избраните нежелани реакции, описани по-долу, са базирани на данните за безопасност на цемиплимаб като монотерапия при 1 281 пациенти в клинични изпитвания.

Тези избрани нежелани реакции са консистентни, когато цемиплимаб се прилага като монотерапия при пациенти с авансирани солидни злокачествени заболявания, като монотерапия в адювантни условия или в комбинация с химиотерапия.

Имуномедицирани нежелани реакции (вж. точка 4.2 и точка 4.4)

Имуномедициран пневмонит

Имуномедициран пневмонит е наблюдаван при 33 (2,6%) от 1 281 пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, включително 4 (0,3%) пациенти с пневмонит степен 4, и 8 (0,6%) пациенти с имуномедициран пневмонит степен 3. Имуномедицираният пневмонит е довел до трайно преустановяване на лечението с цемиплимаб при 17 (1,3%) от 1 281 пациенти. При 33-та пациенти с имуномедициран пневмонит, медианата на времето до начало е 2,7 месеца (граница: от 7 дни до 22,2 месеца), а медианата на продължителност на пневмонита е 1,1 месеца (граница: от 5 дни до 16,9 месеца). Двадесет и седем от 33 пациенти (81,8%) са получавали висока доза кортикостероиди за медиана 15 дни (граница: от 1 ден до 5,9 месеца). Към датата на заключване на данните, отшумяване на пневмонита е наблюдавано при 20 (60,6%) от 33-та пациенти.

Имуномедиран колит

Имуномедирана диария или колит са наблюдавани при 25 (2,0%) от 1 281 пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, включително 10 (0,8%) пациенти с имуномедирана диария или колит степен 3. Имуномедираната диария или колит са довели до трайно преустановяване на лечението с цемиплимаб при 5 (0,4%) от 1 281 пациенти. При 25 пациенти с имуномедирана диария или колит, медианата на времето до начало е 3,8 месеца (граница: от 1 ден до 16,6 месеца), а медианата на продължителност на имуномедираната диария или колит е 2,1 месеца (граница: от 4 дни до 26,8 месеца). Деветнадесет от 25 пациенти (76,0%) с имуномедирана диария или колит са получавали висока доза кортикостероиди за медиана от 22 дни (граница: от 2 дни до 5,2 месеца). Към датата на заключване на данните отшумяване на имуномедираната диария или колит е наблюдавано при 14 (56,0%) от 25 пациенти.

Имуномедиран хепатит

Имуномедиран хепатит е наблюдаван при 31 (2,4%) от 1 281 пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, включително 1 (<0,1%) пациент с имуномедиран хепатит степен 5, 4 (0,3%) пациенти с имуномедиран хепатит степен 4 и 21 (1,6%) пациенти с имуномедиран хепатит степен 3. Имуномедираният хепатит е довел до трайно преустановяване на лечението с цемиплимаб при 18 (1,4%) от 1 281 пациенти. При 31 пациенти с имуномедиран хепатит, медианата на времето до начало е 2,8 месеца (граница: от 7 дни до 22,5 месеца), а медианата на продължителност на хепатита е 2,3 месеца (граница: от 5 дни до 8,7 месеца). Двадесет и седем от 31 пациенти (87,1%) с имуномедиран хепатит са получавали висока доза кортикостероиди за медиана от 24 дни (граница: от 2 дни до 3,8 месеца). Към датата на заключване на данните отшумяване на хепатита е наблюдавано при 12 (38,7%) от 31 пациенти.

Имуномедиран ендокринопатии

Хипотиреоидизъм е наблюдаван при 87 (6,8%) от 1 281 пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, включително 1 (<0,1%) пациент с хипотиреоидизъм степен 3. Три (0,2%) от 1 281 пациенти са преустановили лечението с цемиплимаб поради хипотиреоидизъм. При 87 пациенти с хипотиреоидизъм, медианата на времето до начало е 4,0 месеца (граница: от 15 дни до 18,9 месеца), а медианата на продължителност е 9,2 месеца (граница: от 1 ден до 37,1 месеца). Към датата на заключване на данните отшумяване на хипотиреоидизма се наблюдава при 5 (5,7%) от 87 пациенти.

Хипертиреоидизъм е наблюдаван при 39 (3,0%) от 1 281 пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, включително 1 (<0,1%) пациент със степен 3 и 11 (0,9%) пациенти с хипертиреоидизъм степен 2. Нито един пациент не е преустановил лечението с цемиплимаб поради хипертиреоидизъм. При 39 пациенти с хипертиреоидизъм, медианата на времето до начало е 1,9 месеца (граница: от 20 дни до 23,8 месеца), а медианата на продължителност е 1,9 дни (граница: от 9 дни до 32,7 месеца). Към датата на заключване на данните отшумяване на хипертиреоидизма се наблюдава при 22 (56,4%) от 39 пациенти.

Тиреоидит е наблюдаван при 8 (0,6%) от 1 281 пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, включително 4 (0,3%) пациенти с тиреоидит степен 2. Нито един пациент не е преустановил лечението с цемиплимаб поради тиреоидит. Към датата на заключване на данните отшумяване на тиреоидита е настъпило при 1 (12,5%) от 8 пациенти.

Надбъбречна недостатъчност е наблюдавана при 6 (0,5%) от 1 281 пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, включително 6 (0,5%) пациенти с надбъбречна недостатъчност степен 3. Един (<0,1%) от 1 281 пациенти е преустановил лечението с цемиплимаб поради надбъбречна недостатъчност. При 6-мата пациенти с надбъбречна недостатъчност, медианата на времето до начало е 7,5 месеца (граница: от 4,2 месеца до 18,3 месеца), а медианата на продължителност е 2,9 месеца (граница: от 22 дни до 6,1 месеца). Двама от 6-мата пациенти (33,3%) са получавали високи дози кортикостероиди. Към датата на заключване на данните отшумяване на надбъбречната недостатъчност е настъпило при 1 (16,7%) от 6 пациенти.

Имуномедиран хипофизит е наблюдаван при 7 (0,5%) от 1 281 пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, включително 3 (0,2%) пациенти с имуномедиран хипофизит степен 3. Един (<0,1%) от 1 281 пациенти е преустановил лечението с цемиплимаб поради хипофизит. При 7-те пациенти с хипофизит медианата на времето до начало е 7,4 месеца (граници: от 2,5 месеца до 10,4 месеца), а медианата на продължителност е 2,7 месеца (граници: от 9 дни до 34,9 месеца). Трима от 7-те пациенти (42,9%) са получавали високи дози кортикостероиди. Към датата на заключване на данните отшумяване на хипофизита е настъпило при 1 (14,3%) от 7 пациенти.

Захарен диабет тип 1 без алтернативна етиология е наблюдаван при 1 (<0,1%) от 1 281 пациенти (степен 4).

Имуномедиранни кожни нежелани реакции

Имуномедиранни кожни нежелани реакции са наблюдавани при 24 (1,9%) от 1 281 пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, включително 11 (0,9%) пациенти с имуномедиранни кожни нежелани реакции степен 3. Имуномедиранни кожни нежелани реакции са довели до трайно преустановяване на лечението с цемиплимаб при 3 (0,2%) от 1 281 пациенти. При 24 пациенти с имуномедиранни кожни нежелани реакции, медианата на времето до начало е 2,0 месеца (граници: от 2 дни до 17,0 месеца), а медианата на продължителност е 2,9 месеца (граници: от 8 дни до 38,8 месеца). Седемнадесет от 24 пациенти (70,8%) с имуномедиранни кожни нежелани реакции са получавали висока доза кортикостероиди за медиана от 10 дни (граници: от 1 ден до 2,9 месеца). Към датата на заключване на данните възстановяване на кожната реакция е настъпило при 17 (70,8%) от 24 пациенти.

Имуномедиран нефрит

Имуномедиран нефрит е наблюдаван при 9 (0,7%) от 1 281 пациенти, на които е прилаган цемиплимаб, включително 1 (<0,1%) пациент със степен 5 и 1 (<0,1%) пациент с имуномедиран нефрит степен 3. Имуномедиранният нефрит е довел до трайно преустановяване на лечението с цемиплимаб при 2 (0,2%) от 1 281 пациенти. При 9 пациенти с имуномедиран нефрит, медианата на времето до начало е 2,1 месеца (граници: от 14 дни до 12,5 месеца), а медианата на продължителност на нефрита е 1,5 месеца (граници: от 9 дни до 5,5 месеца). Шест от 9 пациенти (66,7%) пациенти с имуномедиран нефрит са получавали висока доза кортикостероиди за медиана от 18 дни (граници: от 3 дни до 1,3 месеца). Към датата на заключване на данните отшумяване на нефрита е наблюдавано при 7 (77,8%) от 9 пациенти.

Други имуномедиранни нежелани реакции

Следните клинично значими, имуномедиранни нежелани реакции са наблюдавани с честота по-малка от 1% (освен ако не е посочено друго) от 1 281 пациенти, на които е прилаган цемиплимаб като монотерапия. Събитията са степен 3 или по-малка, освен ако не е посочено друго:

Нарушения на нервната система: асептичен менингит, паранеопластичен енцефаломиелит (степен 5), хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия, енцефалит, миастения гравис, периферна невропатия^a

Сърдечни нарушения: миокардит^b (степен 5), перикардит^b

Нарушения на имунната система: имунна тромбоцитопения

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: артралгия (1,2%), артрит^r, мускулна слабост, миалгия, миозит^d (степен 4), ревматична полимиалгия, синдром на Sjögren

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: сърбеж

Нарушения на очите: кератит, увеит^e (Степен 4)

Стомашно-чревни нарушения: стоматит, имуномедиран гастрит, панкреатит (степен 4)

^{a.} включва неврит, периферна невропатия, периферна сензорна невропатия и полиневропатия

^{b.} включва автоимунен миокардит, имуномедиран миокардит и миокардит

^{в.} включва автоимунен перикардит и перикардит

- г. включва артрит, имуномедиран артрит и полиартрит
- д. включва миозит и дерматомиозит
- е. докладван в клинични проучвания извън сборния набор от данни

Следните допълнителни имуномедиран нежелани реакции са наблюдавани при пациентите, получаващи комбинирана терапия в клинични изпитвания: васкулит, синдром на Guillain-Barré, възпаление на централната нервна система и менингит (степен 4), всяка в категория по честота „редки“.

Ефекти на класа инхибитори на имунната контролна точка

По време на лечение с други инхибитори на имунната контролна точка са съобщени случаи на поява на следната(ите) нежелана(и) реакция(и), които могат да възникнат и по време на лечение с цемиплимаб: цъолиакия, екзокринна панкреасна недостатъчност.

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, са наблюдавани при 94 (7,3%) от 1 281 пациенти, лекувани с цемиплимаб като монотерапия, включително 2 (0,2%) пациенти с реакции, свързани с инфузията степен 3 или 4. Реакцията, свързана с инфузията, е довела до трайно преустановяване на лечението с цемиплимаб при 1 (<0,1%) пациент. Честите симптоми на реакция, свързана с инфузията, включват гадене, пирексия и повръщане. Към датата на заключване на данните деветдесет и три от 94 (98,9%) пациенти са се възстановили от реакцията, свързана с инфузията.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност при цемиплимаб. В клинични проучвания при 1 029 пациенти, лекувани с цемиплимаб, 2,1% от пациентите са развили антитела, свързани с лечението, като приблизително 0,3% са показали траен антитяло-отговор. Не са наблюдавани неутрализиращи антитела. Няма данни за промяна на фармакокинетиката или профила на безопасност при образуване на антитела срещу цемиплимаб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и трябва да се назначи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, PD-1/PD-L1 (протеин 1/лиганд 1 на програмираната клетъчна смърт), АТС код: L01FF06

Механизъм на действие

Цемиплимаб е изцяло човешко моноклонално антитяло, имуноглобулин G4 (IgG4), което се свързва с рецептора за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1) и блокира неговото взаимодействие с лигандите PD-L1 и PD-L2. Свързването на PD-1 с неговите лиганди PD-L1 и PD-L2, които се експресират от антиген-представящи клетки и могат да бъдат експресирани от туморни клетки и/или други клетки от туморната микросреда, води до инхибиране на Т-клетъчните функции, като пролиферация, секреция на цитокини и цитотоксична активност. Цемиплимаб потенцира Т-клетъчните отговори, включително антитуморни отговори като блокира свързването на PD-1 с лигандите PD-L1 и PD-L2.

Клинична ефикасност и безопасност

CSCC

Авансирал CSCC

Ефикасността и безопасността на цемиплимаб при пациенти с mCSCC (в лимфните възли или далечни метастази) или laCSCC, които не са подходящи за радикална операция, или радикална лъчетерапия, са проучени в клинично изпитване R2810-ONC-1540 (проучване 1540). Проучване 1540 е открито, многоцентрово проучване фаза 2, в което са включени 193 пациенти с mCSCC или laCSCC в групи 1 до 3 с комбинирана медиана на времето за проследяване общо 15,7 месеца. Медианата на продължителност на проследяване е 18,5 месеца за групата с mCSCC 3 mg/kg на всеки 2 седмици (Q2W) (група 1), 15,5 месеца за групата с laCSCC 3 mg/kg Q2W (група 2), 17,3 месеца за групата с mCSCC 350 mg Q3W (група 3). В допълнителна кохорта от 165 пациенти с напреднал CSCC (mCSCC и laCSCC), на които са прилагани 350 mg Q3W, средната продължителност на проследяването е 8,7 месеца (група 6).

Пациенти с някои от следните състояния са изключени: автоимунно заболяване, което изисква системно лечение с имunosупресори в рамките на 5 години; анамнеза за трансплантация на солиден орган; анамнеза за пневмонит през последните 5 години; предишно лечение с анти-PD-1/PD-L1 или имунна терапия с други инхибитори на контролни точки; активна инфекция, изискваща лечение, включително известна инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), или активна инфекция с вируса на хепатит В или хепатит С; хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ); мозъчни метастази или функционален статус (*performance score*, PS) ≥ 2 според Източната кооперативна група по онкология (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG).

В проучване на 1540 пациенти е прилаган цемиплимаб интравенозно до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или приключване на планираното лечение [3 mg/kg Q2W в продължение на 96 седмици (групи 1 и 2) или 350 mg Q3W в продължение на 54 седмици (група 3)]. Ако пациентите с локално напреднало заболяване са показали достатъчен отговор на лечението, е разрешена радикална операция. Оценки на туморния отговор са извършвани на всеки 8 или 9 седмици (при пациенти, на които е прилагана доза съответно 3 mg/kg Q2W, или 350 mg Q3W). Първичната крайна точка за ефикасност на проучване 1540 е потвърдената честота на обективен отговор (ORR), оценена чрез независим централен преглед (ICR). При пациенти с mCSCC без външно видими таргетни лезии, ORR е определена чрез критериите за оценка на отговора при солидни тумори (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.1). При пациенти с външно видими таргетни лезии (laCSCC и mCSCC), ORR е определена чрез съставна крайна точка, която включва интегрирани ICR оценки на радиологичните данни (RECIST 1.1) и дигитална медицинска фотография (критерии на СЗО). Основната вторична крайна точка е продължителността на отговора (DOR) според ICR. Другите вторични крайни точки включват ORR и DOR според оценката на изследователя (IA), преживяемост без прогресия (PFS) според ICR и IA, обща преживяемост (OS), честота на пълен отговор (CR) според ICR, и промяна в скоростите на докладваните от пациента резултати от въпросника за оценка на качеството на живот (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*, EORTC QLQ-C30) на Европейската организация за изследване и лечение на рака (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC).

В анализа за ефикасност от 193 пациенти с напреднал CSCC от проучване 1540 групи 1 до 3, 115 са с mCSCC, а 78 са с laCSCC. Медианата на възрастта е 72 години (граница: от 38 до 96). Седемдесет и осем (40,4%) пациенти са на възраст 75 години или повече, 66 пациенти (34,2%) са на възраст между 65 и 75 години, а 49 пациенти (25,4%) са на възраст под 65 години. Общо 161 (83,4%) пациенти са мъже, а 187 (96,9%) са от бялата раса; PS по ECOG е 0 (44,6%) и 1 (55,4%). Тридесет и три цяло и 7/10 процента (33,7%) от пациентите са получили най-малко 1 предшествваща противоракова системна терапия, 81,3% от пациентите са претърпели предшествваща операция, свързана с онкологичното заболяване, а 67,9% от пациентите са получили предшествваща лъчетерапия. От пациентите с mCSCC, 76,5% са имали далечни метастази, а 22,6% са имали само метастази в лимфните възли.

Резултатите за ефикасност въз основа на окончателния анализ на Проучване 1540, групи 1 до 3 са представени в таблица 3.

Таблица 3: Резултати за ефикасност – Проучване 1540 – метастатичен CSCC, по група според схемата на прилагане, локално авансирал CSCC

Крайни точки за ефикасност	mCSCC цемиплимаб: 3 mg/kg на всеки 2 седмици (група 1) (N=59)	laCSCC цемиплимаб: 3 mg/kg на всеки 2 седмици (група 2) (N=78)	mCSCC цемиплимаб: 350 mg на всеки 3 седмици (група 3) (N=56)
	ICR	ICR	ICR
Потвърдена честота на обективен отговор (ORR)^a			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
95% CI за ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Пълен отговор (CR) ^b	20,3%	12,8%	19,6%
Частичен отговор (PR)	30,5%	32,1%	26,8%
Стабилно заболяване (SD)	15,3%	34,6%	14,3%
Прогресивно заболяване (PD)	16,9%	12,8%	25,0%
Продължителност на отговора (DOR)			
Медиана ^b (месеци) (95% CI)	NR (20,7 NE)	41,9 (20,5; 54,6)	41,3 (40,8; 46,3)
Граница (месеци)	2,8-38,9	1,9-54,6	4,2-46,3

Пациенти с DOR ≥ 6 месеца, %	93,3%	88,6%	96,2%
Време до отговор (TTR)			
Медиана (месеци) граници (мин.: макс.)	1,9 (1,7; 21,8)	2,1 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 22,8)
Преживяемост без прогресия (PFS)^{a, в}			
6 месеца (95% CI)	66,4% (52,5; 77,1)	72,4% (60,1; 81,5)	60,7% (46,7; 72,1)
12 месеца (95% CI)	53,8% (40,0; 65,8)	60,8% (47,8; 71,5)	53,4% (39,5; 65,4)
Обща преживяемост (OS)^{a, в}			
12 месеца (95% CI)	81,3% (68,7; 89,2)	91,8% (82,6; 96,2)	72,5% (58,6; 82,5)

CI: Доверителен интервал; ICR: независим централен преглед; NR: не е достигнато; NE: Не подлежи на оценка;

- a. В група 1, 2 и 3 медианата на продължителността на проследяване е съответно 18,5, 15,5 и 17,3 месеца.
- б. Включва само пациенти с пълно излекуване на предишно кожно засягане; при пациенти с laCSCC в проучване 1540 е необходима биопсия, за да се потвърди CR.
- в. Базирано на оценки по Kaplan-Meier.

Ефикасност и PD-L1 статус

Наблюдавано е клинично действие независимо от статуса на експресия на туморен PD-L1.

Адювантно лечение на високорисков CSCC

Ефикасността на цемиплимаб е оценена при адювантно лечение на пациенти с CSCC с висок риск от рецидив след операция, последвана от лъчетерапия в проучването C-POST – рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване фаза 3. Участниците в проучването са изложени на висок риск от рецидив поради фактори, свързани с лимфните възли (екстракапсулно разпространение или ≥ 3 засегнати лимфни възли) и/или фактори, които не са свързани с лимфните възли (интранзитни метастази, T4 лезия, перинеурално проникване или локално рецидивиращ тумор с ≥ 1 допълнителен нежелан фактор) и завършена адювантна лъчетерапия в рамките на 2 до 10 седмици от рандомизацията.

В проучването не са включени пациенти с автоимунно заболяване, изискващо системна терапия с имunosупресивни средства в рамките на 5 години; анамнеза за трансплантация на солиден орган, предходна алогенна или автоложна трансплантация на стволови клетки; неконтролиран HIV, инфекция с вируса на хепатит В или хепатит С, или функционален статус по ECOG (PS) ≥ 2 . Пациентите с ХЛЛ са били пригодни, ако не са се нуждаели от системна терапия за ХЛЛ в рамките на 6 месеца.

В проучването C-POST 415 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 на цемиплимаб (N=209) или плацебо (N=206). В Част 1 334 пациенти са били разпределени да получават 350 mg цемипилимаб (N=171) или плацебо (N=163) интравенозно на всеки 3 седмици в продължение на 12 седмици, последвано от 700 mg цемипилимаб или плацебо интравенозно на всеки 6 седмици за допълнителни 36 седмици, а 81 пациенти са били разпределени да получават 350 mg цемипилимаб (N=38) или плацебо (N=43) интравенозно на всеки 3 седмици за период до 48 седмици. Лечението продължава до рецидив на заболяването, неприемлива токсичност или до края на период от 48 седмици.

В Част 2 на проучването, която е била открита и незадължителна, пациентите, които са имали рецидив на заболяването по всяко време на проучването и са били в група на плацебо, са имали възможност да получат последващо лечение с цемипилимаб в доза 350 mg интравенозно на всеки 3 седмици. Пациентите, които са имали рецидив на заболяването ≥ 3 месеца след завършване на 48-седмичното планирано лечение с цемипилимаб и са били в група на цемипилимаб, са имали възможност да получават цемипилимаб в доза 350 mg интравенозно на всеки 3 седмици. Пациентите могат да бъдат лекувани в продължение до 96 седмици в Част 2.

Основната крайна точка е преживяемост без заболяване (disease-free survival, DFS), определена като време от рандомизацията до първия документиран рецидив на заболяването чрез оценка на изследователя или смърт поради каквато и да е причина. Оценки от образните изследвания се правят в края на всеки 12-седмичен цикъл от 48-седмичния период. По време на периода на проследяване образни изследвания се правят на всеки 4 месеца през първите 2 години от планираното проследяване и на всеки 6 месеца след това до възникване на рецидив.

Характеристиките на популацията по проучването са: медиана на възрастта – 71 години (диапазон: 33 до 95); 83,9% са мъже; 91,1% бели, 3,1% азиатци; 63,6% имат ECOG PS 0, а 36,4% имат ECOG PS 1. Местоположението на тумора е главата и шията при 82,7% и на място, различно от главата и шията, при 17,3% от пациентите. При 58,3% от пациентите високорисков фактор са били лимфните възли, докато при 41,7% от пациентите високорисковият фактор не е бил свързан по никакъв начин с лимфните възли.

Резултатите за ефикасност за проучването C-POST са показани в Таблица 4 и Фигура 1.

Таблица 4: Резултати за ефикасност за проучването C-POST при адювантно лечение на високорисков CCCC –първичен анализ

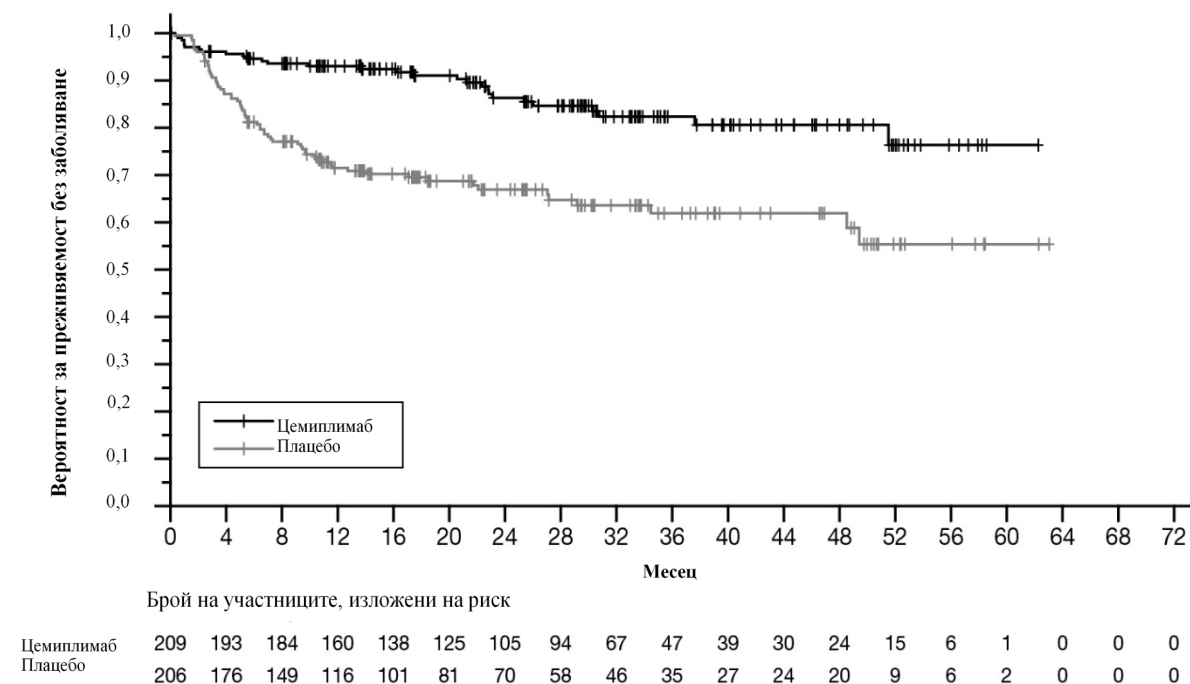
Крайни точки за ефикасност ^a	Цемиплимаб	Плацебо
	N=209	N=206
Преживяемост без заболяване (DFS)		
Брой събития, n (%)	24 (11,5%)	65 (31,6%)
Рецидиви на заболяването, n (%)	18 (8,6%)	61 (29,6%)
Смъртни случаи, n (%) ^б	6 (2,9%)	4 (1,9%)
Медиана (95% CI) в месеци ^в	NR (NE, NE)	49,4 (48,5, NE)
Коефициент на риск (95% CI) ^г	0,32 (0,20, 0,51)	
р-стойност ^д	<0,0001	

CI: Доверителен интервал; NE: Не подлежи на оценка; NR: Не е достигнато (Дата на заключване на данните 4 октомври 2024 г.)

- а. Медиана на продължителността на проследяването: цемиплимаб: 24,5 месеца; плацебо: 23,8 месеца
- б. Смъртни случаи, които са били преброени и оценени от изследователя като DFS събития; не включва смъртни случаи при пациенти, които преди това са имали рецидив
- в. Въз основа на метода на Kaplan-Meier.
- г. Въз основа на стратифициран модел за пропорционалност на риска
- д. Въз основа на двустранна р-стойност

Към момента на представяне на актуализирания анализ (дата на заключване на данните от 07 април 2025 г.), 29 (13,9%) DFS събития в групата на цемиплимаб и 68 (33,0%) DFS събития в групата на плацебо са съобщени при медиана на проследяване 31 месеца в групата на цемиплимаб и 30 месеца в групата на плацебо (HR 0,35; 95% CI 0,23, 0,55). Резултатите за OS не са били готови за обработка към момента на предварително определения първичен анализ.

Фигура 1: DFS в проучването C-POST при адювантно лечение на високорисков CCCC – актуализиран анализ^a



^a. Въз основа на актуализирания анализ (Дата на заключване на данните 07 април 2025 г.)

BCC

Ефикасността и безопасността на цемиплимаб при пациенти с laBCC или mBCC, при които е имало прогресия при лечение с ННТ, имали са непоносимост към предходна ННТ терапия или не са имали по-добър отговор от SD след 9 месеца на ННТ терапия (с изключение на прекъсване на лечението), са оценени в проучване 1620, открито, многоцентрово, нерандомизирано проучване. В проучването не са включени пациенти с автоимунно заболяване, изискващо системна терапия с имunosупресивни средства в рамките на 5 години; анамнеза за трансплантация на солиден орган, предходно лечение с анти-PD-1/PD-L1 или друга терапия с други инхибитори на контролни точки; инфекция с HIV, хепатит В или хепатит С; или функционален статус по ECOG (PS) ≥ 2 .

На пациентите е прилаган цемиплимаб 350 mg интравенозно на всеки 3 седмици в продължение на 5 цикъла от 9 седмици, последвани от 4 цикъла от 12 седмици до 93 седмици лечение. Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или завършване на планираното лечение. Оценки на тумора са правени на всеки 9 седмици по време на цикли 1 до 5 и на всеки 12 седмици по време на цикли 6 до 9. Основните крайни точки за ефикасност са потвърдени ORR и DOR според оценката от ICR. Вторичните резултати за ефикасност включват ORR и DOR според IA, PFS, OS, CR според ICR, както и време до отговор. При пациентите с mBCC без външно видими таргетни лезии ORR е определена по RECIST 1.1. При пациентите с външно видими таргетни лезии (laBCC и mBCC) ORR е определен чрез съставна крайна точка, която включва ICR оценки на рентгенологични данни (RECIST 1.1) и цифрова медицинска фотография (критерии на C3O).

Общо 138 пациенти с авансирал BCC са включени в анализа за ефикасност на проучване 1620, 84 пациенти с laBCC и 54 пациенти с mBCC.

В групата с laBCC медианата на възрастта е 70,0 години (диапазон: от 42 до 89): 31 (37%) пациенти са на възраст <65 години, а 53 (63%) са на 65 или повече години. Общо 56 (67%) са мъже и 57 (68%) са от бялата раса; ECOG PS е 0 (61%) и 1 (39%); осемдесет и три процента (83%) от пациентите са преминали поне 1 предходна свързана с рак операция, а 35% от пациентите имат >3 предходни свързани с рак операции (медиана: 3,0 операции, диапазон: от 1 до 43); 50% от пациентите са получили поне 1 предходна противоракова лъчетерапия (ЛТ) (медиана: 1,0 ЛТ диапазон: от 1 до 6).

В групата с mBCC медианата на възрастта е 63,5 години (диапазон: от 38 до 90): 27 (50%) пациенти са на възраст <65 години, а 27 (50%) са на 65 или повече години. Общо 38 (70%) са мъже и 47 (87%) са от бялата раса; ECOG PS е 0 (67%) и 1 (33%); осемдесет и пет процента (85%) от пациентите са преминали поне 1 предходна свързана с рак операция, а 28% от пациентите имат >3 предходни свързани с рак операции (медиана: 2,0 операции, диапазон: от 1 до 8); 59% от пациентите са получили поне 1 предходна противоракова лъчетерапия (ЛТ) (медиана: 1,0 ЛТ, диапазон: от 1 до 4).

Всичките 138 пациенти са лекувани преди това с ННІ, а 12% (16/138) от пациентите преди това са лекувани както с висмодегиб, така и със сонидегиб (като отделни линии на лечение). От 84-те пациенти с laBCC 71% (60/84) от пациентите прекратяват терапията с ННІ поради прогресия на заболяването, 38% (32/84) от пациентите прекратяват терапията с ННІ поради непоносимост и 2% (2/84) прекратяват единствено поради липса на отговор. От 54-те пациенти с mBCC 76% (41/54) от пациентите прекратяват терапията с ННІ поради прогресия на заболяването, 33% (18/54) от пациентите прекратяват терапията с ННІ поради непоносимост и 6% (3/54) прекратяват единствено поради липса на отговор. Изследователите могат да избират повече от една причина за прекратяване на предходна терапия с ННІ при отделните пациенти.

Резултатите за ефикасност са представени в таблица 5.

Таблица 5: Резултати за ефикасност от проучване 1620 при локално авансирал и метастатичен базалноклетъчен карцином

Крайни точки за ефикасност	laBCC цемиплимаб 350 mg на всеки 3 седмици	mBCC цемиплимаб 350 mg на всеки 3 седмици
	N = 84	N = 54
	ICR	ICR
Най-добър общ отговор (BOR)^{a, б, в}		
Честота на обективен отговор (ORR: CR+ PR) (95% CI)	27 (32,1%) (22,4; 43,2)	12 (22,2%) (12,0; 35,6)
Честота на пълен отговор (CR) ^г (95% CI)	6 (7,1%) (2,7; 14,9)	1 (1,9%) (0,0; 9,9)
Честота на частичен отговор (PR)	21 (25,0%)	11 (20,4%)
Честота на прогресивно заболяване (PD)	9 (10,7%)	16 (29,6%)
Продължителност на отговора (DOR)	N = 27 с отговор	N = 12 с отговор
Медиана ^д (месеци) (95% CI)	NR (15,5; NE)	16,7 (9,8; NE)
Граници (наблюдавани) (месеци)	2,1 – 36,8+	9,0 – 25,8+
Пациенти с DOR ≥6 месеца, % ^д (95% CI)	88,5% (68,4; 96,1)	100,0% (100; 100)
Време до отговор (TTR)	N = 27 с отговор	N = 12 с отговор
Медиана (месеци) (граници)	4,3 (2,1 - 21,4)	3,1 (2,0 – 10,5)

CI: Доверителен интервал;+: Посочва продължаване при последната оценка; ICR: независим централен преглед; NR: Не е достигнато; NE: Не подлежи на оценка

а. Медиана на продължителността на проследяване: laBCC: 15,9 месеца, mBCC: 8,4 месеца.

- б. Включва 2 пациенти с laBCC, които отговарят на критериите за включване единствено въз основа на „Не по-добро от стабилно заболяване (SD) след 9 месеца терапия с НН1“. BOR резултатите според ICR са SD за 1 пациент и NE за 1 пациент.
- в. Включва 3 пациенти с mBCC, които отговарят на критериите за включване единствено въз основа на „Не по-добро от SD след 9 месеца терапия с НН1“. BOR резултатите според ICR са PR за 1 пациент и SD за 2 пациенти.
- г. Пациенти с локално авансирал BCC в проучване 1620, налагащ биопсия за потвърждаване на пълен отговор.
- д. Базирано на оценки по Kaplan-Meier.

Ефикасност и PD-L1 статус

Наблюдавана е клинична активност независимо от статуса по отношение на експресията на PD-L1.

NSCLC

Първа линия на лечение на NSCLC с цемиплимаб като монотерапия

Ефикасността и безопасността на цемиплимаб в сравнение с платина-базирана дублетна химиотерапия при пациенти с локално авансирал NSCLC, които не са подходящи за дефинитивна химиолъчетерапия, или с метастатичен NSCLC, които са имали туморна PD-L1 експресия $\geq 50\%$ с използване на PD-L1 IHC 22C3 pharmDx тест, са оценени в проучване 1624 - рандомизирано, открито, многоцентрово проучване.

Включени са общо 710 пациенти.

От проучването са били изключени пациенти с EGFR, ALK или ROS1 геномни туморни аберации, функционален статус по ECOG (PS) ≥ 2 , заболявания, които изискват системна имunosupресия, неконтролирана инфекция с вируса на хепатит В или вируса на хепатит С или HIV, анамнеза за интерстициална белодробна болест, които никога не са били пушачи или са имали автоимунно заболяване, изискващо системна терапия в рамките на 2 години от лечението. Лечение на метастази в мозъка е било разрешено и е било възможно пациентите да бъдат включени, ако са били адекватно лекувани и са имали неврологично възстановяване до изходното ниво поне 2 седмици преди рандомизирането. Не е изисквано рентгенологично потвърждение на стабилност или отговор.

Рандомизирането е стратифицирано по хистология (неплоскоклетъчен спрямо плоскоклетъчен) и географски регион (Европа, Азия или останалата част на света). Пациентите са рандомизирани (1:1) да им бъде прилаган цемиплимаб 350 mg интравенозно на всеки 3 седмици за период до 108 седмици или по избор на изследователя следните схеми на базирани на платина дублетни химиотерапии за 4 до 6 цикъла: паклитаксел + цисплатин или карбоплатин; гемцитабин + цисплатин или карбоплатин; или пеметрексед + цисплатин или карбоплатин, последвани от незадължителна поддържаща терапия с пеметрексед (тази схема не е била препоръчвана за пациенти с плоскоклетъчен NSCLC).

Лечението с цемиплимаб продължава до дефинирано по RECIST 1.1 прогресивно заболяване, неприемлива токсичност или до 108 седмици. На пациентите, получили оценено от независима комисия за преглед (IRC), дефинирано по RECIST 1.1 прогресивно заболяване при лечение с цемиплимаб, е било разрешено да продължат лечението с цемиплимаб с добавяне на 4 цикъла на хистологично-специфична химиотерапия до наблюдаване на последваща прогресия. На пациентите, получили оценено от независима комисия за преглед (IRC), дефинирано по RECIST 1.1 прогресивно заболяване при химиотерапия, е било разрешено да получат лечение с цемиплимаб до последваща прогресия, неприемлива токсичност или до 108 седмици. От 203 пациенти, рандомизирани да получават химиотерапия, които са имали оценена от IRC дефинирана по RECIST 1.1 прогресия на заболяването, 150 (73,9%) пациенти преминават към лечение с цемиплимаб. Оценка на туморния статус е правена на всеки 9 седмици. Първичните крайни точки за ефикасност са обща преживяемост (OS) и преживяемост без прогресия (PFS) според оцененото от заслепен IRC с използване на RECIST 1.1. Основната вторична крайна точка е честота на обективен отговор (ORR).

Сред 710 пациенти, изходните характеристики са: медиана на възрастта 63 години (45% са на 65 или повече години), 85% са мъже, 86% са от бялата раса, функционален статус по ECOG 0 и 1 при съответно 27% и 73%, и 12% с анамнеза за мозъчни метастази. Характеристиките на заболяването са локално авансирало (16%), метастатично (84%), плоскоклетъчно (44%) и непlosкоклетъчно (56%).

Проучването показва статистически значимо подобрене на OS при пациентите, рандомизирани на цемиплимаб, в сравнение с химиотерапия.

Резултатите за ефикасност са представени в таблица 6, на фигура 2 и фигура 3.

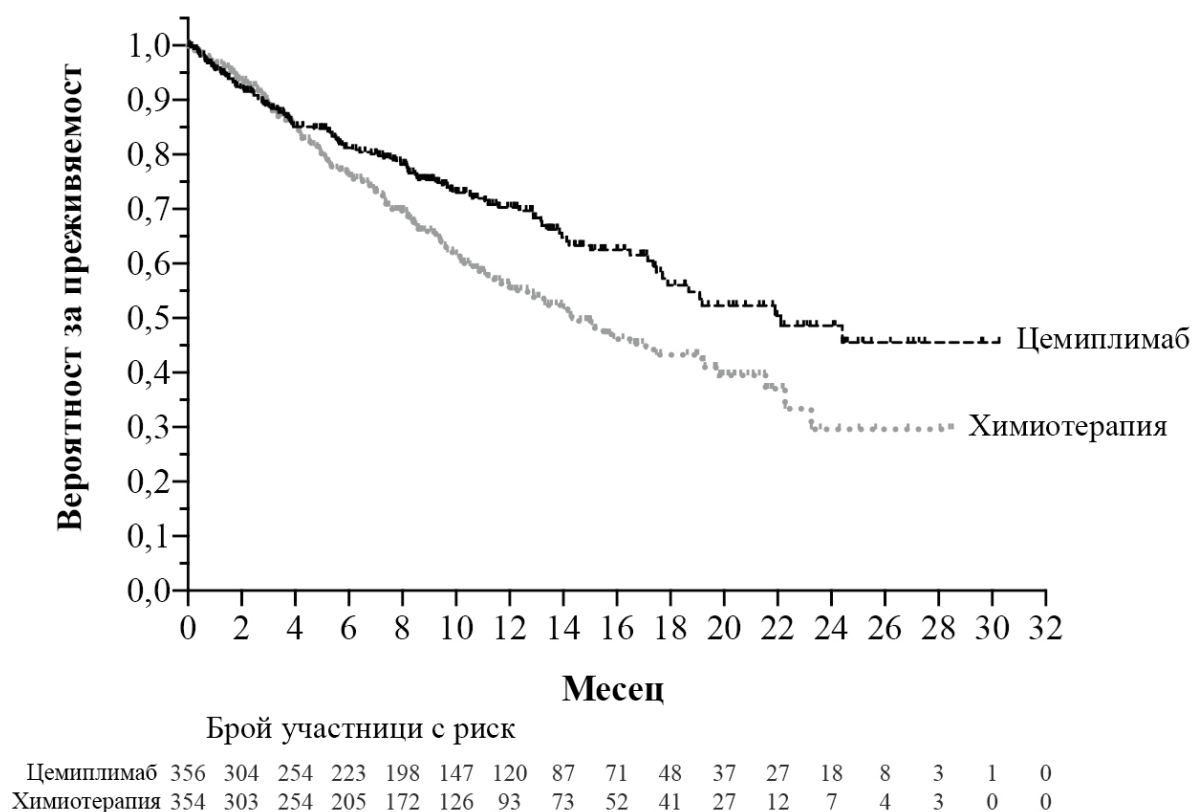
Таблица 6: Резултати за ефикасност от проучване 1624 при недребноклетъчен рак на белия дроб

Крайни точки за ефикасност ^a	Цемиплимаб 350 mg всеки 3 седмици N = 356	Химиотерапия N = 354
Обща преживяемост (OS)		
Смъртни случаи, n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Медиана в месеци (95% CI) ^b	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,68 (0,53; 0,87)	
p-стойност ^c	0,0022	
OS честота на 12 месеца (95% CI) ^b	70% (64; 75)	56% (49; 62)
Преживяемост без прогресия (PFS)		
Събития, n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Медиана в месеци (95% CI) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS честота на 12 месеца (95% CI) ^b	38% (32; 44)	7% (4; 11)
Честота на обективен отговор (%)^d		
ORR (95% CI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Честота на пълен отговор (CR)	3,1	0,8
Честота на частичен отговор (PR)	33,4	19,8
Продължителност на отговора		
Медиана (месеци) ^b	21,0	6,0
Граници (месеци)	(1,9+, 23,3+)	(1,3+, 16,5+)
Пациенти с наблюдаван DOR $\geq$ 6 месеца, %	69%	41%

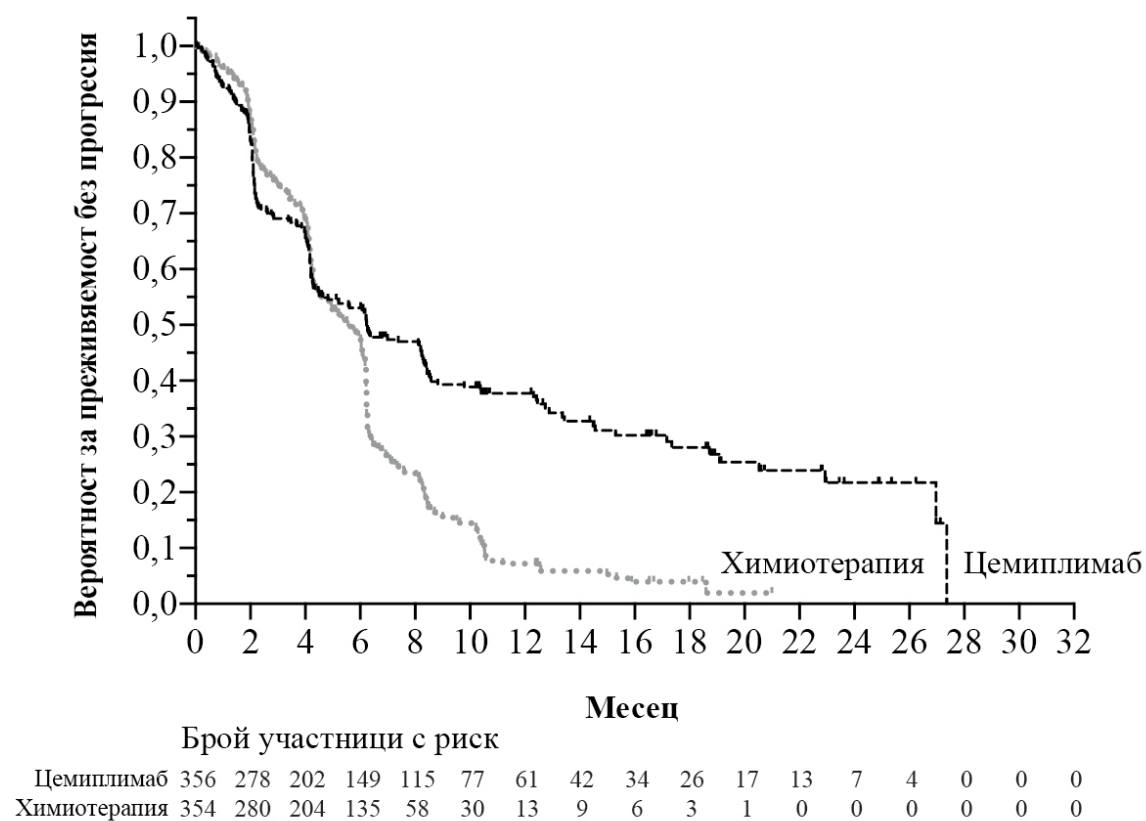
CI: Доверителен интервал; NE: Не подлежи на оценка; +: Продължаващ отговор

- a. Медиана на продължителност на проследяването: цемиплимаб: 13,1 месеца; химиотерапия: 13,1 месеца
- б. Базирано на оценки по Kaplan-Meier
- в. Въз основа на стратифициран модел за пропорционалност на риска
- г. Въз основа на двустранна p-стойност
- д. Въз основа на точен доверителен интервал на Clopper-Pearson

Фигура 2: OS в проучване 1624 при NSCLC



Фигура 3: PFS в проучване 1624 при NSCLC



Първа линия на лечение на NSCLC с цемиплимаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия

Ефикасността и безопасността на цемиплимаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия са оценени в Проучване 16113, рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, активно-контролирано проучване при 466 пациенти с локално авансирал NSCLC, които не са кандидати за дефинитивна химиолъчетерапия, или с метастатичен NSCLC, независимо от туморна PD-L1 експресия и които не са получавали системно лечение за метастатичен NSCLC. Изследването за геномни туморни аберации, различни от EGFR, ALK или ROS1, не е било задължително за включване в Проучване 16113.

Пациенти с EGFR, ALK или ROS1 геномни туморни аберации; заболявания, които изискват системна имunosупресия; активна инфекция с вируса на хепатит В или вируса на хепатит С, неконтролиран HIV или активно или скорошно автоимунно заболяване, изискващо системна терапия, са били неподходящи за включване. Пациенти с анамнеза за метастази в мозъка са били подходящи за включване, ако са били адекватно лекувани и са имали неврологично възстановяване до изходното ниво поне 2 седмици преди рандомизирането. Не е изисквано рентгенологично потвърждение на стабилност или отговор.

Рандомизирането е стратифицирано по хистология (неплоскоклетъчен спрямо плоскоклетъчен) и PD-L1 експресия (<1% спрямо 1% до 49% спрямо $\geq 50\%$) според теста VENTANA PD-L1 (SP263). Пациентите са рандомизирани (2:1) да им бъде прилаган цемиплимаб 350 mg интравенозно на всеки 3 седмици за период до 108 седмици плюс платина-базирана химиотерапия на всеки 3 седмици за 4 цикъла или плацебо интравенозно на всеки 3 седмици за период до 108 седмици плюс платина-базирана химиотерапия на всеки 3 седмици за 4 цикъла.

Лечението с цемиплимаб или плацебо продължава до дефинирано по RECIST 1.1 прогресивно заболяване, неприемлива токсичност или до 108 седмици. Лечението с химиотерапия е прилагано за 4 цикъла, последвано от поддържащо лечение с пеметрексед съгласно клиничните показания или до дефинирано по RECIST 1.1 прогресивно заболяване или неприемлива токсичност. Химиотерапията в проучване 16113 се състои от карбоплатин или цисплатин, комбинирани с паклитаксел или пеметрексед, със задължително поддържане на режимите с пеметрексед. Оценка на туморния статус е правена на всеки 9 седмици, с начало в Седмица 9, в продължение на първата година и на всеки 12 седмици, с начало в Седмица 55 в продължение на втората година. Първичната крайна точка за ефикасност е обща преживяемост (OS). Основните вторични крайни точки, оценени от заслепена IRC с използване на RECIST 1.1 са преживяемост без прогресия (PFS) и честота на обективен отговор (ORR).

От 466 пациенти, при 327 (70%) туморите са експресирали PD-L1 ($\geq 1\%$ от туморните клетки). От тях 217 пациенти са били в групата с цемиплимаб и химиотерапия, а 110 пациенти - в групата с плацебо и химиотерапия. Изходните характеристики на 327-те пациенти с тумори, експресирали PD-L1 $\geq 1\%$ от туморните клетки, са: медиана на възрастта 62 години (38% са на 65 или повече години), 83% мъже, 87% от бялата раса, функционален статус по ECOG 0 и 1 при съответно 16% и 83%, и 6% с анамнеза за метастази в мозъка; 51% от пациентите са били настоящи пушачи, 34% са били пушачи в миналото и 15% никога не са пушили (по-малко от 100 цигари през живота). Характеристиките на заболяването са локално авансирало (14%), метастатично (86%), плоскоклетъчна хистология (45%) и неплоскоклетъчна хистология (55%).

При първичния анализ на общата популация с медиана на проследяване от 16,4 месеца проучването показва статистически значимо подобрене на OS при пациентите, рандомизирани на цемиплимаб в комбинация с химиотерапия, в сравнение с плацебо в комбинация с химиотерапия.

Резултатите за ефикасност при пациенти с тумори, експресирали PD-L1 $\geq 1\%$ са представени в таблица 7, фигура 4 и фигура 5.

Таблица 7: Резултати за ефикасност от проучване 16113 при недребноклетъчен рак на белия дроб (пациенти с PD-L1 експресия $\geq 1\%$)^a

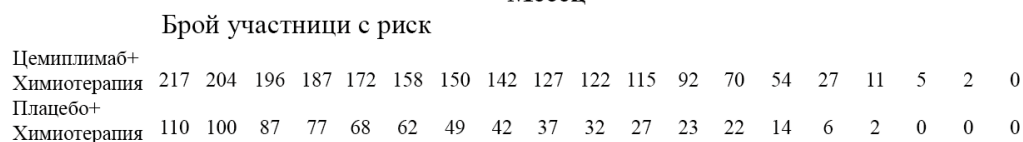
Крайни точки ^a	цемиплимаб и химиотерапия N= 217	плацебо и химиотерапия N= 110
Обща преживяемост (OS)		
Смъртни случаи, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Медиана в месеци (95% CI) ^б	21,9 (17,3; NE)	12,6 (10,3; 16,4)
Коефициент на риск (95% CI) ^в	0,55 (0,39; 0,78)	
Преживяемост без прогресия (PFS)		
Събития, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Медиана в месеци (95% CI) ^б	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Коефициент на риск (95% CI) ^в	0,48 (0,36; 0,63)	
Честота на обективен отговор (ORR) (%)		
ORR (95% CI) ^г	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Честота на пълен отговор (CR)	2,8	0
Честота на частичен отговор (PR)	45,2	22,7
Продължителност на отговор (DOR)		
Медиана в месеци ^б (граници)	15,6 (1,7; 18,7+)	4,9 (1,9; 18,8+)

CI: Доверителен интервал; NE: Не подлежи на оценка; +: Продължаващ отговор (дата на заключение на данните – 14 юни 2021 г.)

- a. Медиана на продължителност на проследяването: цемиплимаб и химиотерапия: 15,9 месеца; плацебо и химиотерапия: 16,1 месеца
- б. Базирано на оценки по Kaplan-Meier
- в. Въз основа на стратифициран модел за пропорционалност на риска
- г. Точен доверителен интервал на Clorper-Pearson

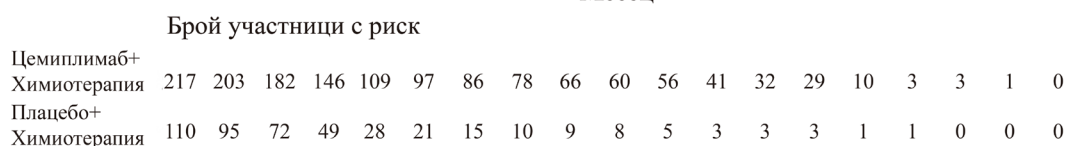
По време на предварително определения окончателен анализ пациентите, чиито тумори са с PD-L1 експресия $\geq 1\%$, рандомизирани на цемиплимаб в комбинация с химиотерапия, при медиана на продължителност на проследяване 27,9 месеца, продължават да показват клинично значима преживяемост и преживяемост без прогресия в сравнение с химиотерапия самостоятелно.

а. Въз основа на окончателния анализ на OS (дата на заключване на данните – 14 юни 2022 г.)



а. Въз основа на окончателния анализ на OS (дата на заключване на данните – 14 юни 2022 г.)

а. Въз основа на окончателен анализ на PFS (дата на заключване на данните - 14 юни 2022 г.)



а. Въз основа на окончателен анализ на PFS (дата на заключване на данните - 14 юни 2022 г.)

Рак на маточната шийка

Ефикасността и безопасността на цемиплимаб са оценени при пациенти с рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка, чиито тумори са прогресирали по време на или след платина-базирана химиотерапия, със или без бевацизумаб, в проучване 1676, рандомизирано, открито многоцентрово проучване. Пациентите са включени независимо от статуса на PD-L1 туморна експресия. Проучването изключва пациенти с автоимунно заболяване, които изискват системна терапия с имunosупресори в рамките на 5 години и предишно лечение с анти-PD-1/PD-L1 терапия.

Стратификационните фактори за анализа на ефикасността са географски регион (Северна Америка, Азия, останалата част от света) и хистология [сквамозна хистология (SCC), аденокарцином/аденосквамозна хистология (AC)]. Рандомизацията също е стратифицирана според това дали пациентите са получавали преди това лечение с бевацизумаб или не и техния функционален статус по ECOG. Пациентите са рандомизирани (1:1) да им бъде прилаган цемиплимаб 350 mg интравенозно на всеки 3 седмици или химиотерапия, прилагана интравенозно по избор на изследователя между пеметрексед, топотекан, иринотекан, гемцитабин или винорелбин за период до 96 седмици.

Лечението продължава до прогресиране на заболяването, неприемлива токсичност или завършване на планираното лечение. Оценките на тумора се извършват на всеки 6 седмици през първите 24 седмици и на всеки 12 седмици след това. Първичната крайна точка за ефикасност е OS при SCC, последвано от общата популация. Вторичните крайни точки включват PFS, ORR съгласно RECIST 1.1 и DOR по оценка на изследователя.

Медианата на възрастта е 51 години (22 до 87 години); 63% са бели, 29% азиатци, 3,5% чернокожи; 49% са получавали предишно лечение с бевацизумаб, 47% са имали ECOG PS 0 и 53% са имали ECOG PS 1; 78% са имали SCC и 22% са имали AC, 94% са имали метастатично заболяване; 57% са имали 1 предходна линия на лечение при рецидив или метастази и 43% са имали >1 предходна линия на лечение при рецидив или метастази. Медианата на продължителност на проследяването за първичния анализ в цялата популация е 18,2 месеца.

Цемиплимаб показва статистически значимо подобрене на OS както при SCC, така и при цялата популация в сравнение с химиотерапията.

Резултатите за ефикасност са представени в таблица 8, фигура 6 и фигура 7.

Таблица 8: Резултати за ефикасност за проучване 1676 за рак на маточната шийка

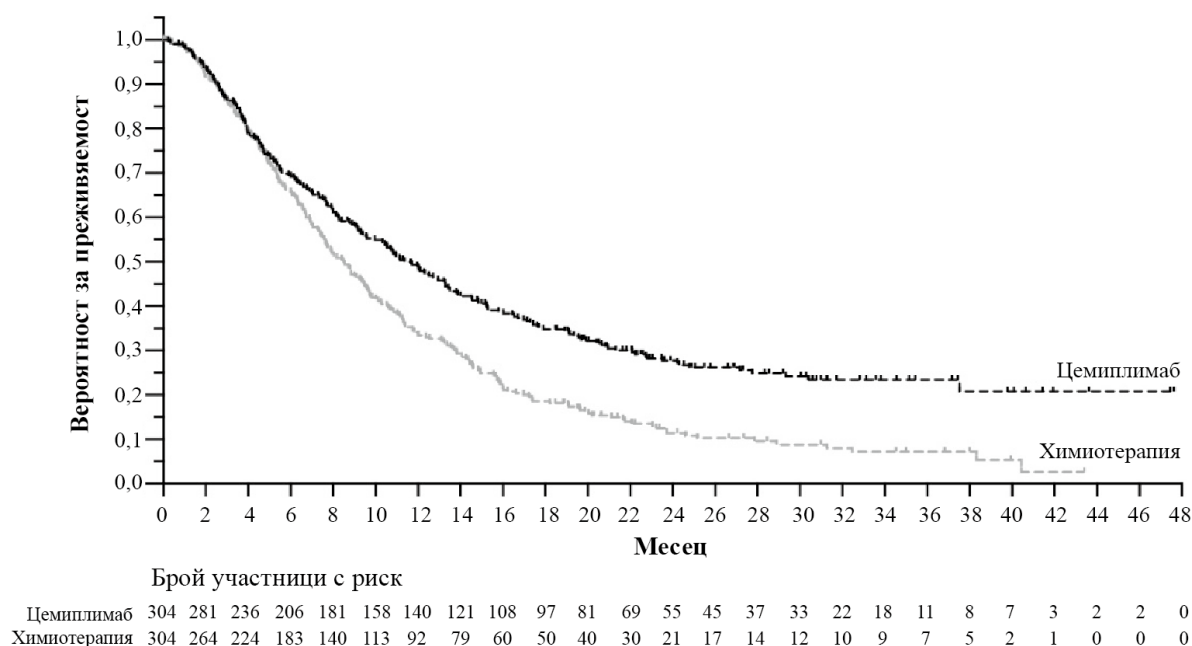
	Сквамозна хистология (SCC) (N=477)		Обща популация (N=608)	
Крайни точки за ефикасност	цемиплимаб 350 mg на всеки 3 седмици (n=239)	химиотерапия (n=238)	цемиплимаб 350 mg на всеки 3 седмици (n=304)	химиотерапия (n=304)
Обща преживяемост (OS)^a				
Смъртни случаи, n (%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)
Медиана в месеци (95% CI) ^b	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
р-стойност ^c	0,00306		0,00011	

Преживяемост без прогресия ^а				
Събития, n (%)	197 (82,4%)	214 (89,9%)	253 (83,2%)	269 (88,5%)
Медиана в месеци (95% CI) ^б	2,8 (2,6; 4,0)	2,9 (2,7; 3,9)	2,8 (2,6; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)
Коефициент на риск (95% CI) ^в	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
p-стойност ^г	0,00026		0,00048	
Честота на обективен отговор (%) ^а				
ORR (95% CI) ^д	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
Продължителност на отговора (DOR) ^а	N=42	N=16	N=50	N=19
Медиана (месеци) ^б (95% CI)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (5,1; 7,7)

- а. Медиана на продължителност на проследяването: 18,2 месеца. (Дата на заключване на данните – 4 януари 2021 г.)
- б. Базирано на оценки по Kaplan-Meier
- в. Въз основа на стратифициран модел за пропорционалност на риска по хистология и географска област
- г. Едностранна p-стойност въз основа на стратифициран модел за пропорционалност на риска (цемиплимаб срещу химиотерапия)
- д. Въз основа на точен доверителен интервал на Clopper-Pearson

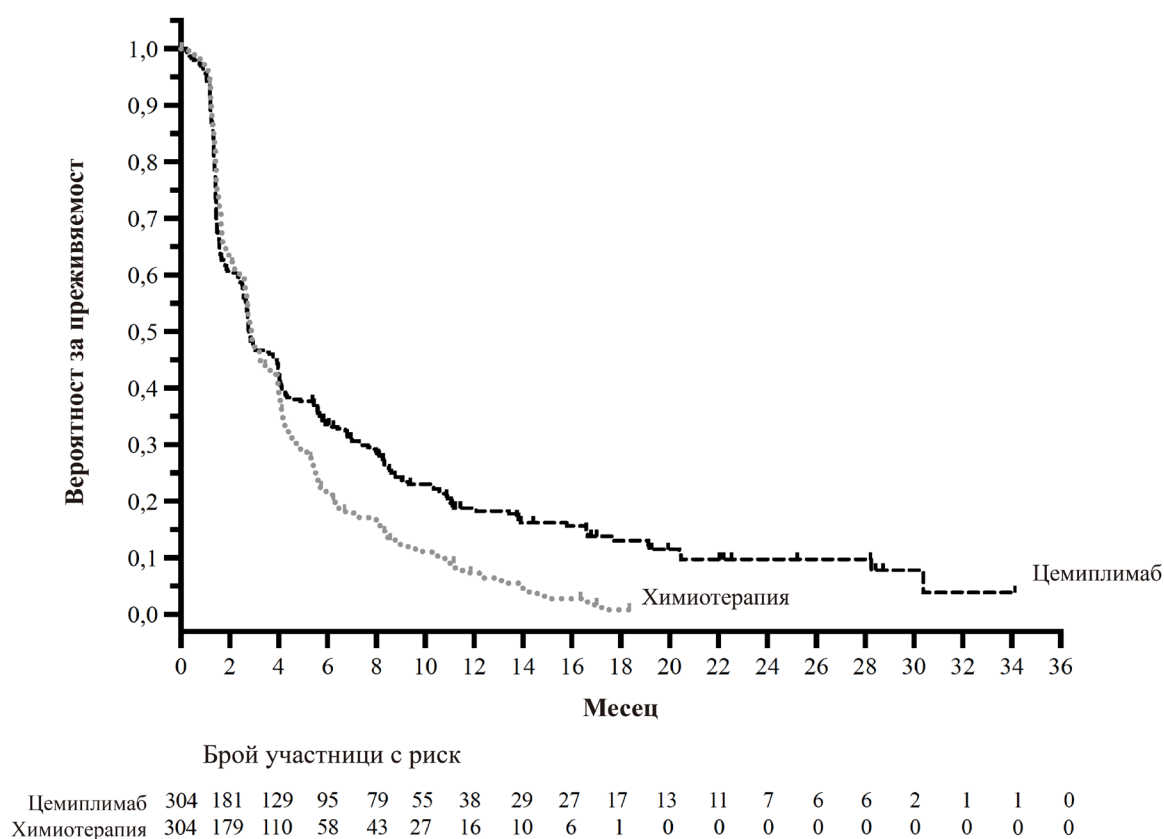
В актуализиран анализ на OS (заключване на данните на 4 януари 2022 г.), при средна продължителност на проследяването от 30,2 месеца, цемиплимаб показва продължителна полза за преживяемостта в сравнение с химиотерапията (коефициент на риск (HR): 0,66; 95% CI [0,55; 0,79]) (вж. фигура 6).

Фигура 6: OS в проучване 1676 при рак на маточната шийка – обща популация (Актуализиран анализ)^а



- а. Въз основа на резултати от актуализиран анализ на OS, проведен една година след първичния анализ.

Фигура 7: PFS в проучване 1676 за рак на маточната шийка – обща популация (Първичен анализ)



Подгрупови анализи:

В подгрупов анализ за обща преживяемост по хистология въз основа на актуализирания проучвателен анализ на OS, HR за групата със SCC е 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85), а HR за групата AC е 0,55 (95% CI: 0,36; 0,81).

Проведен е подгрупов проучвателен анализ за преживяемост по статус на туморна експресия на PD-L1 туморни клетки (TC), като се използва теста от клинично изпитване (тест VENTANA PD-L1 SP263). От 608 включени пациенти 42% от пациентите са имали проби, които са били изследвани за PD-L1. Сред тези проби 64% са с PD-L1 $\geq 1\%$, а 36% са с PD-L1 $< 1\%$. При актуализирания проучвателен анализ на OS, със средна продължителност на проследяване 30,2 месеца, HR за групата с PD-L1 $\geq 1\%$ е 0,70 (95% CI: 0,48; 1,01), а HR за PD-L1 $< 1\%$ група е 0,85 (95% CI: 0,53; 1,36).

Популация в старческа възраст

Монотерапия

От 1 281 пациенти, лекувани с цемиплимаб като монотерапия в клинични проучвания, 52,2% (669/1 281) са на възраст под 65 години, 25,9% (332/1 281) са на възраст между 65 и 75 години, а 21,9% (280/1 281) са на възраст 75 години и повече.

Не са наблюдавани разлики в ефикасността между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти. Наблюдава се тенденция към по-висока честота на сериозните нежелани събития и прекратяването поради нежелани събития при пациентите на възраст 65 години и повече в сравнение с пациентите на възраст под 65 години, лекувани с цемиплимаб като монотерапия.

Комбинирана терапия

От 312 пациенти, лекувани с цемиплимаб в комбинация с химиотерапия, 59% (184/312) са на възраст под 65 години, 35,3% (110/312) са на възраст между 65 и 75 години, а 5,8% (18/312) са на възраст 75 години и повече.

Не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти, лекувани с цемиплимаб в комбинация с платина-базирана химиотерапия.

Педиатрична популация

Ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на цемиплимаб са оценени при 57 педиатрични пациенти и такива в младежка възраст с рецидивиращи или рефрактерни солидни тумори и тумори на ЦНС, новодиагностициран дифузен вътрешен понтинен глиом (DIPG), новодиагностициран глиом от висока степен (HGG) или рецидивиращ HGG в проучване 1690. Проучването е било открито, многоцентрово и се е състояло от две фази – Фаза 1 и Фаза за ефикасност, провеждани паралелно.

Във Фаза 1 безопасността и фармакокинетиката на монотерапията с цемиплимаб са били оценени при 25 пациенти (на възраст от 0 до по-малко от 18 години): 8 пациенти с рецидивиращи или рефрактерни солидни тумори и 17 пациенти с рецидивиращи или рефрактерни тумори на ЦНС. Шестнадесет пациенти със солиден тумор или тумор на ЦНС са получавали цемиплимаб в доза 3 mg/kg на всеки 2 седмици и 9 пациенти с тумори на ЦНС са получавали цемиплимаб в доза 4,5 mg/kg на всеки 2 седмици. Във фазата за ефикасност ефикасността и безопасността на цемиплимаб в комбинация с лъчетерапия са били оценявани при 32 пациенти (на възраст от 3 до 25 години) с тумори на ЦНС: 11 пациенти с новодиагностициран DIPG, 12 пациенти с новодиагностициран HGG и 9 пациенти с рецидивиращ HGG. Всички пациенти на 12 и повече години са получавали цемиплимаб в доза 3 mg/kg, а пациентите на възраст 3 до под 12 години са получавали цемиплимаб в доза 4,5 mg/kg на всеки 2 седмици. Цемиплимаб е прилаган като 30-минутна интравенозна инфузия.

Ефикасността на цемиплимаб в комбинация с лъчетерапия не е установена в проучваните популации, историческите данни не показват подобрене в OS или PFS.

Не са открити нови рискове или сигнали, свързани с безопасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Данните за концентрацията от 1 063 пациенти с различни солидни тумори, на които е прилаган интравенозно цемиплимаб, са комбинирани в популационен ФК анализ.

При 350 mg Q3W средните концентрации в стационарно състояние на цемиплимаб варират между C_{trough} 59 mg/l и концентрация в края на инфузията (C_{max}) 171 mg/l. Експозиция в стационарно състояние се постига след приблизително 4 месеца лечение.

Експозицията на цемиплимаб в стационарно състояние при пациенти със солидни тумори е подобна при 350 mg Q3W и при 3 mg/kg Q2W.

При пациенти с високорисков CSCC средните симулирани концентрации са генерирани с помощта на актуализиран популационен ФК модел и 1 000 виртуални пациенти на схема. При тези пациенти, при доза 350 mg Q3W за 12 седмици, последвана от 700 mg Q6W за 36 допълнителни седмици, средните концентрации на цемиплимаб в стационарно състояние варират между C_{trough} 52,5 mg/l и концентрация в края на инфузията (C_{max}) от 233 mg/l, докато при доза от 350 mg Q3W за 48 седмици средните концентрации на цемиплимаб в стационарно състояние варират между C_{trough} 66,3 mg/l и концентрация в края на инфузията (C_{max}) от 154 mg/l.

Абсорбция

Цемиплимаб се прилага интравенозно и следователно има пълна бионаличност.

Разпределение

Цемиплимаб се разпределя главно в съдовата система с обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) 5,9 l. Медианата на T_{max} се наблюдава в края на 30-минутната инфузия.

Биотрансформация

Не са провеждани конкретни проучвания по отношение на метаболизма, тъй като цемиплимаб е протеин. Очаква се цемиплимаб да се разгради до малки пептиди и отделни аминокиселини.

Елиминиране

Клирънсът на цемиплимаб е линеен при дози от 1 mg/kg до 10 mg/kg на всеки две седмици. Клирънсът на цемиплимаб след първата доза е приблизително 0,25 l/ден. Общият клирънс намалява с около 11% във времето, което води до клирънс (CL_{ss}) в стационарно състояние 0,22 l/ден; намаляването на CL не се счита за клинично значимо. Полуживотът в стационарно състояние в рамките на дозовия диапазон е 22 дни.

Линейност/нелинейност

При схемата на прилагане от 1 mg/kg до 10 mg/kg на всеки две седмици, фармакокинетиката на цемиплимаб е линейна и пропорционална на дозата, което предполага насищане на системния таргетно-медиран път.

Специални популации

Популационен ФК анализ показва, че следните фактори нямат клинично значим ефект върху експозицията на цемиплимаб: възраст, пол, телесно тегло, раса, вид на рака, ниво на албумина, бъбречно увреждане и лека до умерена степен на чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при педиатричните пациенти е оценена въз основа на актуализиран популационен ФК модел, съдържащ ФК данни от 1 227 възрастни с различни солидни тумори, които са получавали интравенозна монотерапия с цемиплимаб, заедно с ФК данни от 55 педиатрични пациенти до пациенти в младежка възраст от 1 до 24 години, които са получавали интравенозно цемиплимаб 3 mg/kg или 4,5 mg/kg на всеки 2 седмици, със или без лъчетерапия. Експозицията при педиатричните пациенти е сравнима с тази при възрастните, получавали интравенозно цемиплимаб 350 mg/kg на всеки 3 седмици, с леко по-висока експозиция, забелязана при педиатричните пациенти на възраст от 0 до по-малко от 12 години, получавали 4,5 mg/kg на всеки 2 седмици. Като цяло най-ниската прогнозна медиана на $C_{trough,ss}$ и най-високата $C_{max,ss}$ при всички педиатрични пациенти е в рамките на наблюдавания диапазон при възрастни пациенти, получавали интравенозно 350 mg/kg на всеки 3 седмици.

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху експозицията на цемиплимаб е оценен с помощта на популационен ФК анализ при пациенти с лека (CL_{Cr} 60 до 89 ml/min; $n = 396$), умерена (CL_{Cr} 30 до 59 ml/min; $n = 166$), или тежка (CL_{Cr} 15 до 29 ml/min; $n = 7$) степен на бъбречно увреждане. Не са установени клинично значими разлики в експозицията на цемиплимаб между пациенти с бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция. Цемиплимаб не е проучван при пациенти с $CL_{Cr} < 21$ ml/min (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху експозицията на цемиплимаб е оценен с помощта на популационен ФК анализ. При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане ($n = 22$) (общ билирубин [ТВ] повече от 1,0-1,5 пъти горната граница на нормата [ГГН], независимо от стойността на аспартат аминотрансферазата [AST]) и пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане ($n = 3$) (общ билирубин $> 1,5$ пъти ГГН до 3,0 пъти ГГН), независимо от стойността на AST не са установени клинично значими разлики в експозицията на цемиплимаб, в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Цемиплимаб не е проучван при

пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Няма достатъчно данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, за да се дадат препоръки за дозирането (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за изследване на потенциала на цемиплимаб за канцерогенност или генотоксичност. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност при животни с цемиплимаб (вж. точка 4.6). Както се съобщава в литературата, сигналният път PD-1/PD-L1 играе роля в запазването на бременността чрез поддържане на имунологичната поносимост и проучванията показват, че PD-1-рецепторната блокада води до ранно прекъсване на бременността. Увеличаване на спонтанните аборти и/или резорбция на плода при животни с ограничена експресия на PD-L1 („knock-out“ или анти-PD-1/PD-L1 моноклонални антитела) е наблюдавано при мишки и при маймуни. Тези животински видове имат сходно майчино-фетално взаимодействие с това при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
Захароза
L-пролин
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години.

След отваряне

След отваряне лекарственият продукт трябва да се разрежда и приложи незабавно чрез инфузия (вж. точка 6.6. за указания за разреждане на лекарствения продукт преди приложение).

След приготвяне на инфузията

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако разрежданият разтвор не се приложи незабавно, времето за съхранение в периода на употреба и условията преди самата употреба са отговорност на потребителя.

Химичната и физична стабилност при употреба е показана, както следва:

- на стайна температура до 25°C за не повече от 8 часа от времето на приготвяне на инфузията до края на инфузията.
или
- в хладилник при 2°C до 8°C за не повече от 10 дни от времето на приготвяне на инфузията до края на инфузията. Оставете разреждания разтвор да достигне стайна температура преди приложение.

Да не се замразява.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

LİBTAYO се предлага във флакон от 10 ml, от прозрачно стъкло тип 1, със сива хлоробутилова запушалка, с покритие от FluroTec и обкатка с отчупващ се бутон.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне и приложение

- Преди приложение проверете визуално лекарствения продукт за наличие на видими частици и промяна на цвета. LİBTAYO е бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор, който може да съдържа следи от прозрачни до бели частици.
- Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят, или съдържа чужди частици, различни от няколко прозрачни до бели частици.
- Не разклащайте флакона.
- Изтеглете 7 ml (350 mg) от флакона LİBTAYO и прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. Смесете разределения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте разтвора. Крайната концентрация на разределения разтвор трябва да бъде от 1 mg/ml до 20 mg/ml. Да се използват 2 флакона за дози по 700 mg.
- LİBTAYO се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути през инфузионна система, съдържаща стерилен, апирогенен, вграден или добавен филтър (с размер на порите от 0,2 микрона до 5 микрона) с ниска степен на свързване с протеините.
- Да не се прилага едновременно с други лекарствени продукти през една и съща инфузионна система.

LİBTAYO е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1376/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 юни 2019 г.

Дата на последно подновяване: 01 юли 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
САЩ

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ирландия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на LIBTAYO във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средства за комуникация, начини на разпространение, както и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където LIBTAYO се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациентите/лицата, полагащи грижи за тях, които се очаква да предписват и използват LIBTAYO, имат достъп до/са снабдени със следния обучителен пакет:

- **Карта на пациента**

- **Картата на пациента** трябва да съдържа следните основни послания:

- Предупредително съобщение за всички медицински специалисти, които лекуват пациента, включително при състояния на спешност, че пациентът се лекува с LIBTAYO.
- Описание на основните признаци или симптоми на имуномедираните нежелани реакции (пневмонит, колит, хепатит, ендокринопатии, имуномедиирани кожни нежелани реакции, нефрит и други имуномедиирани нежелани реакции) и реакциите, свързани с инфузията, както и важността незабавно да се уведоми лекуващия лекар, ако се появят симптоми.
- Данните за контакт на лекаря, предписал LIBTAYO.
- Важността да не се правят опити за самолечение на симптомите без първо да се направи консултация с медицинския специалист.
- Значението на непрекъснатото носене на картата на пациента и показването ѝ при всички посещения при медицински специалисти, различни от предписващия лекар (напр. медицински специалисти от спешна медицинска помощ).
- Напомняне, че всички известни или подозирани нежелани лекарствени реакции (НЛР) могат също да бъдат съобщавани на местните регулаторни органи.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIVTAYO 350 mg концентрат за инфузионен разтвор
цемиплимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml съдържа 50 mg цемиплимаб.
Един флакон съдържа 350 mg цемиплимаб в 7 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, L-пролин, полисорбат 80, захароза и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор
350 mg/7 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1376/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

LIVTAYO 350 mg стерилен концентрат
цемиплимаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

350 mg/7 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

LIBTAYO 350 mg концентрат за инфузионен разтвор цемиплимаб (cemiplimab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е да носите със себе си картата на пациента по време на Вашето лечение.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява LIBTAYO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи LIBTAYO
3. Как ще Ви се прилага LIBTAYO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате LIBTAYO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява LIBTAYO и за какво се използва

LIBTAYO е противораково лекарство, което съдържа активното вещество цемиплимаб. То е моноклонално антитяло.

LIBTAYO се използва при възрастни за лечение на:

- вид рак на кожата, наречен напреднал плоскоклетъчен карцином на кожата (CSCC).
- вид рак на кожата, наречен напреднал базалноклетъчен карцином (BCC), за който сте получили лечение с инхибитор на сигналния път Hedgehog и това лечение не е действало добре или не е било понесено добре.
- вид рак на белия дроб, наречен напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC).
- вид рак, наречен рак на маточната шийка, който се е влошил по време на или след химиотерапия.

LIBTAYO се използва след операция за отстраняване на CSCC, за да се предотврати рецидив на рака (адювантна терапия).

LIBTAYO може да се прилага в комбинация с химиотерапия при NSCLC. Важно е да прочетете и листовките за конкретната химиотерапия, която може да получавате. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

LIBTAYO действа като помага на имунната система да се бори с рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи LIBTAYO

Не трябва да Ви се прилага LIBTAYO

- ако сте алергични към цемиплимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако смятате, че може да сте алергични или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар преди да Ви се приложи LIBTAYO.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви се приложи LIBTAYO, ако:

- имате автоимунно заболяване (състояние, при което организъмът атакува собствените си клетки)
- сте имали трансплантация на органи или сте имали или се планира костномозъчна трансплантация с използване на костен мозък от друго лице (алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки)
- имате проблеми с белите дробове или дишането
- имате проблеми с черния дроб
- имате бъбречни проблеми
- имате диабет
- имате други заболявания.

LIBTAYO действа на имунната Ви система. Това може да причини възпаление в части от тялото Ви. Рискът от тези нежелани реакции може да бъде по-висок, ако вече имате автоимунно заболяване (заболяване, при което организъмът атакува собствените си клетки). Може също така да имате чести обостряния на Вашето автоимунно заболяване, което в повечето случаи преминава леко.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи LIBTAYO.

Следете за поява на нежелани реакции

LIBTAYO може да предизвика някои сериозни нежелани реакции, за които незабавно трябва да уведомите Вашия лекар. Тези проблеми могат да се появят по всяко време на лечението, или дори след приключване на лечението. Може да получите повече от една нежелана реакция по едно и също време.

Тези сериозни нежелани реакции включват:

- Проблеми с кожата
- Белодробни проблеми (пневмонит)
- Проблеми с червата (колит)
- Проблеми с черния дроб (хепатит)
- Проблеми с жлезите с вътрешна секреция – особено щитовидната жлеза, хипофизата, надбъбречните жлези и панкреаса
- Захарен диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза (натрупване на киселина в кръвта, в резултат на диабет)
- Проблеми с бъбреците (нефрит и бъбречна недостатъчност)
- Проблеми с централната нервна система (като менингит)
- Реакции, свързани с инфузията
- Мускулни проблеми (възпаление на мускулите, наречено миозит)
- Възпаление на сърдечния мускул (миокардит)
- Заболяване, при което имунната система произвежда твърде много от иначе нормалните клетки, борещи се с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, което може да причини различни симптоми (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза) (вижте „Възможни нежелани реакции“ за списъка с признаци и симптоми).
- Възпаление на панкреаса, което може да включва коремна болка, гадене и повръщане (панкреатит)
- Проблеми в други части на тялото (вижте „Възможни нежелани реакции“)

Следете за поява на тези нежелани реакции, докато Ви се прилага LIBTAYO. Вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“. Ако получите някоя от тези нежелани реакции, незабавно говорете с Вашия лекар.

Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, за да спре по-тежките реакции и да облекчи симптомите. Вашият лекар може също да отложи следващата доза LIBTAYO или да прекрати

лечението Ви.

Деца и юноши

LIBTAYO не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и LIBTAYO

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално уведомете Вашия лекар, ако приемате или някога сте приемали някое от следните лекарства:

- лекарство за рак, наречено иделализиб
- лекарства, които отслабват имунната Ви система – примерите включват кортикостероиди, като преднизон. Тези лекарства могат да попречат на ефекта на LIBTAYO. Въпреки това, след като се лекувате с LIBTAYO, Вашият лекар може да Ви даде кортикостероиди за намаляване на нежеланите реакции, които може да имате от LIBTAYO.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви се приложи това лекарство.

- LIBTAYO може да навреди на плода.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забременеете, докато се лекувате с LIBTAYO.
- Ако сте в състояние да забременеете, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция, за да избегнете забременяване:
 - докато се лекувате с LIBTAYO и
 - в продължение на най-малко 4 месеца след последната доза.
- Обсъдете с Вашия лекар методите за контрацепция, които трябва да използвате през това време.

Кърмене

- Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви се приложи това лекарство.
- Не трябва да кърмите, докато се лекувате с LIBTAYO и в продължение на най-малко 4 месеца след последната доза.
- Не е известно дали LIBTAYO преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

LIBTAYO не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате уморени, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

Libtayo съдържа L-пролин

Това лекарство съдържа 105 mg L-пролин във всеки флакон със 7 ml, които са еквивалентни на 15 mg/ml. L-пролинът може да бъде вреден за пациенти с хиперпролинемия, рядко генетично нарушение, при което в организма се натрупва L-пролин. Ако имате хиперпролинемия, не използвайте това лекарство, освен ако Вашият лекар го е препоръчал.

Libtayo съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 14 mg полисорбат 80 във всеки флакон със 7 ml, които са еквивалентни на 2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как ще Ви се прилага LIBTAYO

- LIBTAYO ще Ви се прилага в болница или клиника – под наблюдението на лекар с опит в лечението на рак.
- LIBTAYO се прилага чрез вливане във вена (интравенозна инфузия).
- Инфузията ще продължи около 30 минути.

Каква доза ще получавате

LIBTAYO обикновено се прилага в доза 350 mg на всеки 3 седмици.

Когато се прилага за предотвратяване на рецидив на CSCC след операция, лечението може да се прилага в доза 350 mg на всеки 3 седмици в продължение на 48 седмици или 350 mg на всеки 3 седмици в продължение на 12 седмици, последвани от 700 mg на всеки 6 седмици за общо 48 седмици.

Вашият лекар ще реши каква доза LIBTAYO ще получите и колко пъти ще трябва да Ви се приложи.

Вашият лекар ще назначи изследване на кръвта Ви за някои нежелани реакции по време на лечението.

Ако пропуснете часа си при лекаря

Обадете се на Вашия лекар възможно най-скоро, за да запазите нов час. Много е важно да не пропускате доза от това лекарство.

Ако сте спрели да получавате LIBTAYO

Не трябва да спирате лечението с LIBTAYO, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Това е така, защото спирането на лечението може да прекрати ефекта на лекарството.

Карта на пациента

Информацията в тази листовка може да се намери в картата на пациента, която Ви е дадена от Вашия лекар. Важно е да запазите тази карта на пациента и да я покажете на партньора си или грижещите се за Вас лица.

Ако имате някакви въпроси относно лечението, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Вашият лекар ще обсъди това с Вас и ще Ви обясни рисковете и ползите от Вашето лечение.

LIBTAYO действа върху имунната Ви система и може да причини възпаление в различни части на тялото Ви (вижте състоянията, изброени в „Следете за поява на нежелани реакции“ в точка 2). Възпалението може да причини сериозно увреждане на организма и може да изисква лечение, или да се наложи да спрете лечението си с LIBTAYO. Някои възпалителни състояния могат също да доведат до смърт.

Потърсете спешна медицинска помощ, ако имате някой от следните признаци или симптоми, или ако се влошат:

- **Проблеми с кожата** като обрив или сърбеж, образуване на мехури по кожата или язви в устата или по други лигавици.
- **Белодробни проблеми (пневмонит)** като новопоявила се или влошаваща се кашлица, задух или болка в гърдите.

- **Проблеми с червата (колит)** като честа диария, често с кръв или слуз, повече изхождания от обичайното, изпражнения, които са черни или катранени, и силна болка или чувствителност на стомаха (корема).
- **Чернодробни проблеми (хепатит)** като пожълтяване на кожата или бялото на очите, силно гадене или повръщане, болка в дясната страна на стомаха (корема), сънливост, тъмна урина (с цвят на чай), кръвене или по-лесно образуване на синини от обичайното и намален апетит.
- **Проблеми с жлезите с вътрешна секреция** като главоболие, което не минава, или необичайно главоболие, ускорена сърдечна честота, повишено изпотяване, усещане за студено или горещо от обичайното, силна умора, замаяност или припадък, качване или загуба на тегло, засилено усещане за глад или жажда, косопад, запек, задълбочаване на гласа, много ниско кръвно налягане, по-често уриниране от обичайното, гадене или повръщане, стомашна (коремна) болка, промени в настроението или поведението (като намалено либидо, раздразнителност или забравяне).
- **Симптоми на диабет тип 1 или диабетна кетоацидоза**, като по-силно усещане за глад или жажда от обичайното, необходимост от по-често уриниране, загуба на тегло, чувство на умора, гадене, болка в корема, учестено и дълбоко дишане, обърканост, необичайна сънливост, сладникава миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата или различна миризма на урината или потта.
- **Бъбречни проблеми (нефрит и бъбречна недостатъчност)** като по-рядко отделяне на урина от обичайното, наличие на кръв в урината, подуване на глезените и намален апетит.
- **Реакции, свързани с инфузията (понякога може да са тежки или животозастрашаващи)** като тръпки, втрисане или висока температура, сърбеж или обрив, зачервяване или подуване на лицето, задух или хрипове, замаяване, или усещане, че ще припаднете, и болка в гърба или врата, гадене, повръщане или коремна болка.
- **Проблеми в други части на тялото** като:
 - **Проблеми с нервната система** като главоболие или скованост във врата, висока температура, чувство на умора или слабост, тръпки, повръщане, обърканост, проблеми с паметта или сънливост, припадъци (гърчове), виждане или чуване на несъществуващи неща (халюцинации), силна мускулна слабост, мравучкане, изтръпване, слабост или пареща болка в ръцете или краката, парализа на крайниците
 - **Мускулни и ставни проблеми** като болка в ставите или подуване, мускулна болка, слабост или скованост
 - **Проблеми с очите** като промени в зрението, болка в очите или зачервяване, чувствителност към светлина
 - **Проблеми със сърцето и кръвообращението** като промени в сърдечния ритъм, ускорена сърдечна честота, прескачане на сърцето или сърцебиене, болка в гърдите, задух
 - **Други:** сухота в много части на тялото, от устата до очите, носа, гърлото и повърхностните слоеве на кожата, синини по кожата или кръвене, увеличен черен дроб и/или далак, увеличени лимфни възли.

Следните нежелани реакции са били съобщени в клинични проучвания при пациенти, лекувани само с цемиплимаб:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- чувство на умора
- болка в мускулите или костите
- обрив
- диария (кашави изпражнения)
- намален брой на червените кръвни клетки
- гадене
- намалено чувство на глад
- сърбеж

- запек
- кашлица
- болка в стомаха (коремна болка)
- инфекция на горните дихателни пътища.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повръщане
- задух
- висока температура
- инфекция на пикочните пътища
- главоболие
- подуване (оток)
- проблеми с щитовидната жлеза (хипертиреозидизъм и хипотиреозидизъм)
- високо кръвно налягане
- повишени чернодробни ензими в кръвта
- участъци от задебелена кожа с люспи или с корички (актинична кератоза)
- кашлица, възпаление на белите дробове
- реакции, свързани с инфузията
- възпаление на черния дроб
- възпаление на червата (диария, по-чести от обичайното изхождания, изпражнения, които са черни или катранени, силна болка или чувствителност на стомаха (корема))
- възпаление на устата
- отклонения в показателите за бъбречната функция
- възпаление на нерв, предизвикващо мравучкане, изтръпване, слабост или пареща болка в ръцете или краката
- възпаление на бъбреците.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- ставна болка, подуване, полиартрит и ставен излив
- синини по кожата или кръвене
- възпаление на щитовидната жлеза
- възпаление на сърдечния мускул, което може да се прояви като задух, неравномерен пулс, умора или болка в гърдите
- понижено отделяне на хормони, отделяни от надбъбречните жлези
- мускулна слабост
- възпаление на хипофизната жлеза, намираща се в основата на мозъка
- възпаление на обвивката на сърцето
- сухота в много части на тялото, от устата до очите, носа, гърлото и повърхностните слоеве на кожата
- възпаление на мускулите, което може да включва мускулна болка или слабост (миозит) и може да бъде свързано с обрив (дерматомиозит)
- възпаление на лигавицата на стомаха
- мускулна болка или скованост (ревматична полимиалгия)
- Възпаление на панкреаса (панкреатит). Признаците и симптомите може да включват стомашна (коремна) болка, гадене и повръщане.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- възпаление на обвивките на мозъка и гръбначния мозък, което може да бъде предизвикано от инфекция
- диабет тип 1, който може да включва по-силно от нормалното усещане за глад или жажда, нужда за по-често уриниране, загуба на тегло и чувство на умора или диабетна кетоацидоза
- болка в очите, дразнене, сърбеж или зачервяване, възпаление, замъглено зрение, неприятна чувствителност към светлина (увеит и кератит)

- временно възпаление на нервите, което причинява болка, слабост и парализа на крайниците
- състояние, при което мускулите стават слаби и се уморяват лесно, мускулна болка.

Други съобщавани нежелани реакции (с неизвестна честота):

- отхвърляне на трансплантиран орган
- възпаление на пикочния мехур. Признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема
- хемофагоцитна лимфохистиоцитоза. Заболяване, при което имунната Ви система произвежда твърде много от иначе нормалните клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити. Симптомите могат да включват увеличен черен дроб и/или далак, кожен обрив, увеличение на лимфните възли, проблеми с дишането, лесно образуване на синини, проблеми с бъбреците и сърцето
- цъолиакия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глютен)
- липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (екзокринна панкреасна недостатъчност).

Следните нежелани реакции са били съобщени в клинични проучвания при пациенти, лекувани с цемиплимаб в комбинация с химиотерапия:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намален брой на червените кръвни клетки
- косопад
- болка в мускулите или костите
- гадене
- чувство на умора
- възпаление на нервите, предизвикващо мравучкане, изтръпване, слабост или пареща болка в ръцете или краката
- високо ниво на кръвната захар
- намалено чувство на глад
- повишени чернодробни ензими в кръвта
- намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутрофили)
- запек
- намаляване на броя на тромбоцитите
- задух
- обрив
- повръщане
- загуба на тегло
- проблеми със съня
- диария (кашави изпражнения)
- ниски нива на протеин, наречен „албумин“, в кръвта

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- отклонения в показателите за бъбречната функция
- проблеми с щитовидната жлеза (хипертиреоидизъм и хипотиреоидизъм)
- кашлица, възпаление на белите дробове
- сърбеж
- възпаление на бъбреците
- възпаление на червата (диария, по-чести от обичайното изхождания, изпражнения, които са черни или катранени, силна болка или чувствителност на стомаха (корема))
- ставна болка, подуване, полиартрит и ставен излив.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- възпаление на щитовидната жлеза
- реакции, свързани с инфузията
- диабет тип 1, който може да включва по-силно от нормалното усещане за глад или жажда, нужда за по-често уриниране, загуба на тегло и чувство на умора.

Други съобщавани нежелани реакции (с неизвестна честота):

- цъолиакия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глютен)
- липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (екзокринна панкреасна недостатъчност).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате LIVTAYO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако разределеният разтвор не се приложи незабавно, времето за съхранение в периода на употреба и условията преди самата употреба са отговорност на потребителя.

Химичната и физична стабилност при употреба е показана, както следва:

- на стайна температура до 25°C за не повече от 8 часа от времето на приготвяне на инфузията до края на инфузията.
или
- в хладилник при 2°C до 8°C за не повече от 10 дни от времето на приготвяне на инфузията до края на инфузията. Оставете разределения разтвор да достигне стайна температура преди приложение.

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба.

Неизползваната част от инфузионния разтвор не трябва да се използва повторно и трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа LIVTAYO

Активното вещество е цемиплимаб:

- Един ml концентрат съдържа 50 mg цемиплимаб.
- Всеки флакон съдържа 350 mg цемиплимаб в 7 ml концентрат.

Другите съставки са L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, L-пролин, захароза, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда LIBTAYO и какво съдържа опаковката

LIBTAYO концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) се доставя като бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълт стерилен разтвор, който може да съдържа следи от прозрачни до бели частици.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 стъклен флакон със 7 ml концентрат.

Притежател на разрешението за употреба

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place,
Dublin 2, D02 HH27
Ирландия

Производител

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: 8 800 33598

България

Medison Pharma Bulgaria Ltd.
Тел.: 008002100419

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: 800 050 148

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft
Tel.: 06-809-93029

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: 80065169

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: 800 004 4845

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: 00800 44146336

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Medison Pharma d.o.o.
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: 800 925 47

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: 8000 5874

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

Slovenija

Medison Pharma d.o.o.
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба

Приготвяне

- Преди приложение, проверете визуално лекарствения продукт за наличие на видими частици и промяна на цвета. LIBTAYO е бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор, който може да съдържа следи от прозрачни до бели частици.
- Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят, или съдържа чужди частици, различни от няколко прозрачни до бели частици.
- Не разклащайте флакона.
- Изтеглете 7 ml (350 mg) от флакона LIBTAYO и прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. Смесете разреждения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте разтвора. Крайната концентрация на разреждения разтвор трябва да бъде от 1 mg/ml до 20 mg/ml. Да се използват 2 флакона за дози по 700 mg.
- LIBTAYO е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Съхранение на разреждения разтвор

LIBTAYO не съдържа консервант.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако разрежденият разтвор не се приложи незабавно, времето за съхранение в периода на употреба и условията преди самата употреба са отговорност на потребителя.

Химичната и физична стабилност при употреба е показана, както следва:

- на стайна температура до 25°C за не повече от 8 часа от времето на приготвяне на инфузията до края на инфузията.
или
- в хладилник при 2°C до 8°C за не повече от 10 дни от времето на приготвяне на инфузията до края на инфузията. Оставете разреждения разтвор да достигне стайна температура преди приложение.

Да не се замразява.

Приложение

- LIBTAYO е за интравенозно приложение. Прилага се чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути през инфузионна система, съдържаща стерилен, апирогенен, вграден или добавен филтър (с размер на порите от 0,2 микрона до 5 микрона) с ниска степен на свързване с протеините.
- Да не се прилага едновременно с други лекарства през една и съща инфузионна система.