

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LIBTAYO 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 50 mg cemiplimab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg cemiplimab σε 7 ml.

Το cemiplimab παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε καλλιέργεια εναιωρήματος κυττάρων ωθήκης κινεζικού κρικητού (CHO).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο των 7 ml περιέχει 105 mg L-προλίνης και 14 mg πολυσορβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με pH 6,0 και ωσμωμοριακότητα μεταξύ 300 και 360 mmol/kg. Το διάλυμα μπορεί να περιέχει ίχνη διάφανων έως λευκών σωματιδίων σε ένα φιαλίδιο μιας χρήσης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος

Το LIBTAYO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μεταστατικού ή τοπικά προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος του δέρματος (mCSCC ή laCSCC) σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία, που έχουν στόχο την ίαση.

Το LIBTAYO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με CSCC που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής μετά από χειρουργική επέμβαση και ακτινοβολία (βλ. παράγραφο 5.1 για τα κριτήρια επιλογής).

Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα

Το LIBTAYO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος (laBCC ή mBCC) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου ή έχουν δυσανοχή σε αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog (HHI).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το LIBTAYO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση πρώτης γραμμής του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ενήλικες ασθενείς που εκφράζουν PD-L1 (σε $\geq 50\%$ των νεοπλασματικών κυττάρων), χωρίς ανωμαλίες EGFR, ALK ή ROS1, οι οποίοι έχουν:

- τοπικά προχωρημένο NSCLC, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για οριστική χειμειοακτινοθεραπεία ή
- μεταστατικό NSCLC.

Το LIBTAYO σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση πρώτης γραμμής του NSCLC σε ενήλικες ασθενείς που εκφράζουν PD-L1 (σε $\geq 1\%$ των νεοπλασματικών κυττάρων), χωρίς ανωμαλίες EGFR, ALK ή ROS1, οι οποίοι έχουν:

- τοπικά προχωρημένο NSCLC, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για οριστική χημειοακτινοθεραπεία, ή
- μεταστατικό NSCLC.

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Το LIBTAYO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε ενήλικες ασθενείς που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να εποπτεύεται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Έλεγχος PD-L1 για ασθενείς με NSCLC

Οι ασθενείς με NSCLC θα πρέπει να αξιολογούνται για θεραπεία βάσει της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο που επιβεβαιώνεται από επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Συνιστώμενη δόση

Τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό CSCC, NSCLC, BCC και υποτροπιάζων ή μεταστατικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Η συνιστώμενη δόση είναι 350 mg cemiplimab, κάθε 3 εβδομάδες (Q3W) χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μέσα σε 30 λεπτά.

Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Επικουρική θεραπεία του CSCC υψηλού κινδύνου

Η συνιστώμενη δόση cemiplimab χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μέσα σε 30 λεπτά είναι:

- 350 mg κάθε 3 εβδομάδες για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια 700 mg κάθε 6 εβδομάδες ή
- 350 mg κάθε 3 εβδομάδες.

Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί έως την υποτροπή της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή έως και 48 εβδομάδες συνολικής θεραπείας.

Τροποποιήσεις της δόσης

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης. Ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση ή οριστική διακοπή των δόσεων με βάση την ασφάλεια και την ανοχή κάθε ασθενούς. Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται στον Πίνακα 1.

Λεπτομερείς οδηγίες για τη διαχείριση των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στον Πίνακα 1 (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας

Ανεπιθύμητη ενέργεια ^a	Σοβαρότητα ^b	Τροποποίηση της δόσης	Πρόσθετη παρέμβαση
Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες			
Πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η πνευμονίτιδα έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 έως 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου	
	Βαθμού 3 ή 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 2	Οριστική διακοπή	Αρχική δόση 2 έως 4 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
Κολίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η κολίτιδα ή η διάρροια έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 έως 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου	
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3	Οριστική διακοπή	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
Ηπατίτιδα	Βαθμού 2 με AST ή ALT > 3 και ≤ 5×ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1,5 και ≤ 3×ULN	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η ηπατίτιδα έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 έως 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ή εάν η AST ή η ALT έχει επανέλθει στην αρχική τιμή μετά την ολοκλήρωση της βαθμιαίας μείωσης των κορτικοστεροειδών	
	Βαθμού ≥ 3 με AST ή ALT > 5×ULN ή ολική χολερυθρίνη > 3×ULN	Οριστική διακοπή	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση

Υποθυρεοειδισμός	Βαθμού 3 ή 4	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Ξεκινήστε θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών όπως κλινικά ενδείκνυται
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO όταν ο υποθυρεοειδισμός επανέλθει σε Βαθμό 0 έως 1 ή εάν κατά τα άλλα είναι κλινικά σταθερός	
Υπερθυρεοειδισμός	Βαθμού 3 ή 4	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Ξεκινήστε συμπτωματική αντιμετώπιση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO όταν ο υπερθυρεοειδισμός επανέλθει σε Βαθμό 0 έως 1 ή εάν κατά τα άλλα είναι κλινικά σταθερός	
Θυρεοειδίτιδα	Βαθμού 3 έως 4	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Ξεκινήστε συμπτωματική αντιμετώπιση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO όταν η θυρεοειδίτιδα επανέλθει σε Βαθμό 0 έως 1 ή εάν κατά τα άλλα είναι κλινικά σταθερή	
Υποφυσίτιδα	Βαθμού 2 έως 4	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης όπως κλινικά ενδείκνυται
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η υποφυσίτιδα έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 έως 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ή εάν κατά τα άλλα είναι κλινικά σταθερή	
Ανεπάρκεια των επινεφριδίων	Βαθμού 2 έως 4	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης όπως κλινικά ενδείκνυται
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η ανεπάρκεια των επινεφριδίων έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 έως 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ή εάν κατά τα άλλα είναι κλινικά σταθερή	
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	Βαθμού 3 ή 4 (υπεργλυκαιμία)	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Ξεκινήστε θεραπεία με αντι-υπεργλυκαιμικούς παράγοντες όπως κλινικά ενδείκνυται
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO όταν ο σακχαρώδης διαβήτης επανέλθει σε Βαθμό 0 έως 1 ή εάν κατά τα άλλα είναι κλινικά σταθερός	
Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 2 με διάρκεια μεγαλύτερη της 1 εβδομάδας, Βαθμού 3 ή	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία

	υποψία για σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)		μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η δερματική αντίδραση έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 έως 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου	
	Βαθμού 4 ή επιβεβαιωμένο SJS ή TEN	Οριστική διακοπή	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
Ανοσομεσολαβούμενη δερματική αντίδραση ή άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με idelalisib	Βαθμού 2	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Ξεκινήστε αμέσως αντιμετώπιση, συμπεριλαμβανομένης αρχικής δόσης 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η δερματική αντίδραση ή άλλη ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 έως 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου	
	Βαθμού 3 ή 4 (εξαιρουμένων των ενδοκρινοπαθειών) ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 2	Οριστική διακοπή	Ξεκινήστε αμέσως αντιμετώπιση, συμπεριλαμβανομένης αρχικής δόσης 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
Νεφρίτιδα με νεφρική δυσλειτουργία	Βαθμού 2 αύξηση της κρεατινίνης	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η νεφρίτιδα έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 έως 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου	
	Βαθμού 3 ή 4 αύξηση της κρεατινίνης	Οριστική διακοπή	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβάνουν ενδεικτικά, αλλά όχι	Βαθμού 2 ή 3 με βάση τον τύπο της ανεπιθύμητης ενέργειας	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Ξεκινήστε συμπτωματική αντιμετώπιση συμπεριλαμβανομένης αρχικής δόσης 1 έως 2 mg/kg/ημέρα

περιοριστικά, παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα, μηνιγγίτιδα, μυοσίτιδα, απόρριψη μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου, νόσο μοσχεύματος έναντι του ξενιστή, σύνδρομο Guillain-Barré, φλεγμονή κεντρικού νευρικού συστήματος, χρόνια φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυριζική νευροπάθεια, εγκεφαλίτιδα, μυασθένεια gravis, περιφερική νευροπάθεια, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, ανοσολογική θρομβοπενία, αγγειίτιδα, αρθραλγία, αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία, μυαλγία, ρευματική πολυμυαλγία, σύνδρομο Sjögren, κνησμό, κερατίτιδα, ανοσομεσολαβούμενη γαστρίτιδα, στοματίτιδα και αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση)			πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου όπως κλινικά ενδείκνυται και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 έως 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου	
	– Βαθμού 3 με βάση τον τύπο της ανεπιθύμητης ενέργειας ή Βαθμού 4 (εξαιρουμένων των ενδοκρινοπαθειών) – Βαθμού 3 ή 4 νευρολογική τοξικότητα – Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα ή περικαρδίτιδα – Επιβεβαιωμένη αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση – Υποτροπιάζουσα, Βαθμού 3 ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια – Εμμένουσες Βαθμού 2 ή 3 ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες διάρκειας 12 εβδομάδων και άνω (εξαιρουμένων των ενδοκρινοπαθειών) – Αδυναμία μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών σε 10 mg ή μικρότερη πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ημερησίως εντός 12 εβδομάδων	Οριστική διακοπή	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου όπως κλινικά ενδείκνυται και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις^a			
Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση	Βαθμού 1 ή 2	Προσωρινή διακοπή ή επιβράδυνση του ρυθμού έγχυσης	Ξεκινήστε συμπτωματική αντιμετώπιση
	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή	

ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ULN: ανώτατο φυσιολογικό όριο

^a. Βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.8

^b. Η τοξικότητα θα πρέπει να διαβαθμίζεται σύμφωνα με την τρέχουσα έκδοση των Συνήθων Κριτηρίων Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο των ΗΠΑ (NCI CTCAE).

Κάρτα ασθενούς

Όλοι οι ιατροί που συνταγογραφούν το LIBTAYO θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τα εκπαιδευτικά υλικά και να ενημερώνουν τους ασθενείς σχετικά με την κάρτα ασθενούς, εξηγώντας τι πρέπει να κάνουν εάν εμφανίσουν οποιοδήποτε σύμπτωμα ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και οποιαδήποτε αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Ο ιατρός θα παράσχει την κάρτα ασθενούς σε κάθε ασθενή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LIBTAYO σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς. Η έκθεση στο cemiplimab είναι παρόμοια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Τα δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς ≥ 75 ετών υπό μονοθεραπεία με cemiplimab.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του LIBTAYO για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για το LIBTAYO σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, CLcr 15 έως 29 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το LIBTAYO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι ανεπαρκή για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το LIBTAYO προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών μέσω μίας ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης φίλτρο, ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο (μέγεθος πόρων 0,2 micron έως 5 micron).

Δεν πρέπει να συγχωρηγούνται άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Με το cemiplimab έχουν παρατηρηθεί σοβαρές και θανατηφόρες, ανοσομεσολαβούμενες

ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Αυτές οι ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αφορούν οποιοδήποτε οργανικό σύστημα. Οι ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με cemiplimab. Ωστόσο, ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να εμφανιστούν και μετά τη διακοπή του cemiplimab.

Οι οδηγίες για τις ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ισχύουν για το cemiplimab είτε χορηγείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που προσβάλλουν περισσότερα του ενός οργανικά συστήματα, όπως μυοσίτιδα και μυοκαρδίτιδα ή μυασθένεια gravis, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με cemiplimab ή άλλους αναστολείς των PD-1/PD-L1.

Απαιτείται παρακολούθηση των ασθενών για σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (εφόσον ενδείκνυται κλινικά) και κορτικοστεροειδή. Για πιθανολογούμενες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται ώστε να επιβεβαιωθεί η ανοσομεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια και να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, η χορήγηση του cemiplimab θα πρέπει να ανασταλεί προσωρινά ή να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αυτοάνοση νόσο (AID), τα δεδομένα από μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος ανοσο-μεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από θεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού μπορεί να είναι αυξημένος σε σύγκριση με τον κίνδυνο σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα AID. Επιπλέον, οι εξάρσεις της υποκείμενης AID ήταν συχνές, αλλά στην πλειονότητα ήταν ήπιες και διαχειρίσιμες.

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα, που ορίζεται ως πνευμονίτιδα για την οποία απαιτείται χρήση κορτικοστεροειδών, χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας και θα πρέπει να αποκλείονται λοιπές αιτίες εκτός της ανοσομεσολαβούμενης πνευμονίτιδας. Οι ασθενείς με πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να αξιολογούνται με ακτινογραφική απεικόνιση, όπως ενδείκνυται βάσει της κλινικής εκτίμησης και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και χορήγηση κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη διάρροια ή κολίτιδα, που ορίζεται ως διάρροια ή κολίτιδα για την οποία απαιτείται χρήση κορτικοστεροειδών, χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα διάρροιας ή κολίτιδας και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab, αντι-διαρροϊκούς παράγοντες και κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα, που ορίζεται ως ηπατίτιδα για την οποία απαιτείται χρήση κορτικοστεροειδών, χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται βάσει της κλινικής εκτίμησης και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και χορήγηση κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινοπάθειες

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινοπάθειες, που ορίζονται ως ενδοκρινοπάθειες που εμφανίζονται κατά τη θεραπεία, χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab (βλ. παράγραφο 4.8).

Διαταραχές του θυρεοειδούς (υποθυρεοειδισμός/υπερθυρεοειδισμός/θυρεοειδίτιδα)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, έχουν παρατηρηθεί ανοσομεσολαβούμενες διαταραχές του θυρεοειδούς. Η θυρεοειδίτιδα μπορεί να παρουσιαστεί με ή χωρίς μεταβολές στις εξετάσεις της θυρεοειδικής λειτουργίας. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να ακολουθήσει τον υπερθυρεοειδισμό. Οι διαταραχές του θυρεοειδούς μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για μεταβολές στη θυρεοειδική λειτουργία στην αρχή της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται βάσει της κλινικής εκτίμησης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (εφόσον ενδείκνυται) και τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab. Ο υπερθυρεοειδισμός θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.2).

Υποφυσίτιδα

Σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab έχει παρατηρηθεί ανοσομεσολαβούμενη υποφυσίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υποφυσίτιδας και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab, κορτικοστεροειδή και ορμονική υποκατάσταση, όπως κλινικά ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανεπάρκεια των επινεφριδίων

Σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab έχει παρατηρηθεί ανεπάρκεια των επινεφριδίων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ανεπάρκειας των επινεφριδίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά από αυτή και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab, κορτικοστεροειδή και ορμονική υποκατάσταση, όπως κλινικά ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.2).

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab έχει παρατηρηθεί ανοσομεσολαβούμενος σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης διαβητικής κετοξέωσης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπεργλυκαιμία και για σημεία και συμπτώματα διαβήτη, όπως ενδείκνυται βάσει της κλινικής εκτίμησης και να αντιμετωπίζονται με από στόματος χορηγούμενους αντι-υπεργλυκαιμικούς παράγοντες ή ινσουλίνη και τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που ορίζονται ως δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτείται χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών, χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (SCAR), όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) (ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρα έκβαση) και άλλων δερματικών αντιδράσεων, όπως εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα και πεμφιγοειδές, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με cemiplimab (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις πιθανολογούμενων σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και θα πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων ή σημείων SJS ή TEN, παραπέμψτε τον ασθενή για εξειδικευμένη φροντίδα για αξιολόγηση και θεραπεία και αντιμετωπίστε τον ασθενή με τροποποιήσεις της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Περιπτώσεις SJS, θανατηφόρου TEN και στοματίτιδας συνέβησαν μετά από 1 δόση cemiplimab σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε idelalisib, οι οποίοι συμμετείχαν σε μία κλινική δοκιμή που αξιολογούσε το cemiplimab στο μη-Hodgkins λέμφωμα (NHL) και είχαν εκτεθεί πρόσφατα σε

αντιβιοτικά που περιέχουν σουλφοναμίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και κορτικοστεροειδή όπως περιγράφεται παραπάνω (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα, που ορίζεται ως νεφρίτιδα για την οποία απαιτείται χρήση κορτικοστεροειδών, χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, συμπεριλαμβανομένης μίας θανατηφόρου περίπτωσης, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab (βλ. παράγραφο 4.8). Παρακολουθήστε τους ασθενείς για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab έχουν παρατηρηθεί και άλλες θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της παρανεοπλασματικής εγκεφαλομυελίτιδας, της μηνιγγίτιδας, της μυοσίτιδας, της μυοκαρδίτιδας και της παγκρεατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8 για άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες).

Μη λοιμώδης κυστίτιδα έχει αναφερθεί με άλλους αναστολείς των PD-1/PD-L1.

Αξιολογήστε τις πιθανολογούμενες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και κορτικοστεροειδή όπως κλινικά ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.8).

Μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί απόρριψη μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με το cemiplimab ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης σε λήπτες μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος από τη θεραπεία με το cemiplimab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου. Περιπτώσεις νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με άλλους αναστολείς των PD-1/PD-L1 σε σχέση με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση (HLH) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα HLH. Εάν επιβεβαιωθεί η HLH, η χορήγηση του cemiplimab θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία για HLH (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Το cemiplimab μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και κορτικοστεροειδή. Για ήπιες ή μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, η χορήγηση cemiplimab θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή να ελαττώνεται ο ρυθμός έγχυσης. Σε περίπτωση σοβαρών (Βαθμού 3) ή απειλητικών για τη ζωή (Βαθμού 4) σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, η έγχυση θα πρέπει να σταματά και το cemiplimab να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες

Ασθενείς που είχαν ενεργή λοίμωξη, ήταν ανοσοκατεσταλμένοι, είχαν ιστορικό αυτοάνοσων νοσημάτων, ECOG PS ≥ 2 ή ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας δεν συμπεριλήφθηκαν. Για τον πλήρη κατάλογο ασθενών που αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες βλ. παράγραφο 5.1.

Εάν υπάρχει έλλειψη δεδομένων, το cemiplimab πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς, κατόπιν προσεκτικής εκτίμησης της σχέσης οφέλους-κινδύνων για τον ασθενή.

Έκδοχα

Κάθε φιαλίδιο των 7 ml περιέχει 105 mg L-προλίνης και 14 mg πολυσορβικού 80.

Η L-προλίνη μπορεί να είναι επιβλαβής για ασθενείς με υπερπρολιναιμία τύπου I ή τύπου II.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει πολυσορβικό 80, το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης (PK) μεταξύ φαρμάκων με το cemiplimab.

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν από την έναρξη του cemiplimab, εκτός από φυσιολογικές δόσεις συστηματικών κορτικοστεροειδών (≤ 10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου), θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της πιθανής επίδρασής τους στη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα του cemiplimab. Ωστόσο, μετά την έναρξη του cemiplimab μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά για την αντιμετώπιση ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το cemiplimab και για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών μετά την τελευταία δόση του cemiplimab.

Κύηση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το cemiplimab. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του cemiplimab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αναστολή της οδού PD-1/PD-L1 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ανοσομεσολαβούμενης απόρριψης του αναπτυσσόμενου εμβρύου με αποτέλεσμα τον εμβρυϊκό θάνατο (βλ. παράγραφο 5.3).

Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG4 διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα και το cemiplimab είναι μια IgG4. Επομένως, το cemiplimab έχει τη δυνατότητα να περάσει από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Δεν συνιστάται η χρήση του cemiplimab κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν το κλινικό όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το cemiplimab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι γνωστό ότι τα αντισώματα (συμπεριλαμβανομένης της IgG4) απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο νεογέννητο/βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Εάν μία γυναίκα επιλέξει να λάβει θεραπεία με cemiplimab, θα πρέπει να της δοθεί η οδηγία να μη θηλάσει ενόσω λαμβάνει θεραπεία με cemiplimab και για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις του cemiplimab στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη διάρκειας 3 μηνών για την αξιολόγηση της γονιμότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε σεξουαλικά ώριμους κυνολόγους πιθήκους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στις παραμέτρους αξιολόγησης της γονιμότητας ή στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών και θηλυκών ζώων.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το cemiplimab δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί κόπωση μετά τη θεραπεία με cemiplimab (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Μπορεί να εμφανιστούν ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με το cemiplimab. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, υποχώρησαν μετά από την έναρξη κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή τη διακοπή του cemiplimab (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Cemiplimab ως μονοθεραπεία

Η ασφάλεια του cemiplimab ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε 1.281 ασθενείς με προχωρημένες συμπαγείς κακοήθειες που έλαβαν μονοθεραπεία με cemiplimab σε 5 κλινικές μελέτες. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στο cemiplimab ήταν 28 εβδομάδες (εύρος: 2 ημέρες έως 144 εβδομάδες).

Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cemiplimab στις κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 5 (0,3%), Βαθμού 4 (0,6%), Βαθμού 3 (5,7%) και Βαθμού 2 (11,2%). Οι ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab στο 4,6% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υποθυρεοειδισμός (6,8%), υπερθυρεοειδισμός (3,0%), ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα (2,6%), ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα (2,4%), ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα (2,0%) και ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (1,9%) (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω, Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση στην παράγραφο 4.4 και Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας στην παράγραφο 4.2).

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν σοβαρά στο 32,4% των ασθενών.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab στο 9,4% των ασθενών.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), σε συνδυασμό με τη θεραπεία με το cemiplimab (βλ. παράγραφο 4.4).

Cemiplimab στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας για το CSCC

Η ασφάλεια του cemiplimab ως μονοθεραπεία στην επικουρική θεραπεία ασθενών με CSCC που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής αξιολογήθηκε σε 205 ασθενείς στη μελέτη C-POST. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 47,9 εβδομάδες (εύρος: 3 εβδομάδες έως 52 εβδομάδες) στην ομάδα του cemiplimab.

Το προφίλ ασφάλειας του cemiplimab στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας στη μελέτη C-POST συνάδει με το γνωστό προφίλ ασφάλειας για τη μονοθεραπεία με cemiplimab σε προχωρημένους καρκίνους. Η επίπτωση των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του cemiplimab ως μονοθεραπείας στη μελέτη C-POST ήταν 22,9% σε σύγκριση με 20,8% στον πληθυσμό μονοθεραπείας με προχωρημένες συμπαγείς κακοήθειες.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν σοβαρά στο 17,6% των ασθενών.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab στο 9,8% των ασθενών.

Cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Η ασφάλεια του cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έχει αξιολογηθεί σε μία κλινική μελέτη με 465 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 38,5 εβδομάδες (10 ημέρες έως 102,6 εβδομάδες) στην ομάδα του

cemiplimab με χημειοθεραπεία και 21,3 εβδομάδες (4 ημέρες έως 95 εβδομάδες) στην ομάδα της χημειοθεραπείας.

Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 18,9% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 5 (0,3%), Βαθμού 3 (2,6%) και Βαθμού 2 (7,4%). Οι ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab στο 1,0% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υποθυρεοειδισμός (7,7%), υπερθυρεοειδισμός (5,1%), αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος (4,2%), ανοσομεσολαβούμενη δερματική αντίδραση (1,9%), ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα (1,9%) και μειωμένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος (1,6%) (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω, Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση στην παράγραφο 4.4 και Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας στην παράγραφο 4.2).

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν σοβαρά στο 25,3% των ασθενών.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab στο 5,1% των ασθενών.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο σύνολο δεδομένων ασφαλείας της μονοθεραπείας και σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με το cemiplimab ή με συστατικά θεραπείας συνδυασμού που χορηγούνται μόνα τους μπορεί να εμφανιστούν κατά τη θεραπεία με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό.

Πίνακας 2: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν cemiplimab ως μονοθεραπεία και cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, σε μορφή πίνακα

	Cemiplimab ως Μονοθεραπεία			Cemiplimab σε Συνδυασμό με Χημειοθεραπεία		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα Προτιμώμενος όρος	Οποιοσδήποτε Βαθμός %	Βαθμός 3-5 (%)		Οποιοσδήποτε Βαθμός %	Βαθμός 3-5 (%)	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις						
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^a	Πολύ συχνές	10,9	0,4			
Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος ^b	Συχνές	8,4	2,3			
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος						
Αναιμία	Πολύ συχνές	15,0	5,2	Πολύ συχνές	43,6	9,9
Ουδετεροπενία				Πολύ συχνές	15,4	5,8
Θρομβοπενία				Πολύ συχνές	13,1	2,6
Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση ^d	Μη γνωστής συχνότητας	--	--			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος						
Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση	Συχνές	3,3	< 0,1	Όχι συχνές	0,3	0
Θρομβοπενία ^c	Όχι συχνές	0,9	0			
Σύνδρομο Sjögren	Όχι συχνές	0,2	0			
Απόρριψη μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου ^d	Μη γνωστής συχνότητας	--	--			
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος						
Υποθυρεοειδισμός ^e	Συχνές	6,8	< 0,1	Συχνές	7,7	0,3
Υπερθυρεοειδισμός	Συχνές	3,0	< 0,1	Συχνές	5,1	0
Θυρεοειδίτιδα ^f	Όχι συχνές	0,6	0	Όχι συχνές	0,6	0
Υποφυσίτιδα ^g	Όχι συχνές	0,5	0,2			
Ανεπάρκεια των επινεφριδίων	Όχι συχνές	0,5	0,5			

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ^h	Σπάνιες	< 0,1	< 0,1	Όχι συχνές	0,3	0
Διαταραχές του νευρικού συστήματος						
Κεφαλαλγία	Συχνές	8,0	0,3			
Περιφερική νευροπάθεια ⁱ	Συχνές	1,3	< 0,1	Πολύ συχνές	21,2	0
Μηνιγγίτιδα ^j	Σπάνιες	< 0,1	< 0,1			
Εγκεφαλίτιδα	Σπάνιες	< 0,1	< 0,1			
Μυασθένεια Gravis	Σπάνιες	< 0,1	0			
Παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα	Σπάνιες	< 0,1	< 0,1			
Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια	Σπάνιες	< 0,1	0			
Διαταραχές του οφθαλμού						
Κερατίτιδα	Σπάνιες	< 0,1	0			
Ραγοειδίτιδα	Σπάνιες	< 0,1	< 0,1			
Καρδιακές διαταραχές						
Μυοκαρδίτιδα ^k	Όχι συχνές	0,5	0,3			
Περικαρδίτιδα ^l	Όχι συχνές	0,3	0,2			
Αγγειακές διαταραχές						
Υπέρταση ^m	Συχνές	5,7	2,6			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης						
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	13,0	0,6	Πολύ συχνές	17,0	1,0
Υπεργλυκαιμία				Πολύ συχνές	17,6	1,9
Υπολευκωματιναιμία				Πολύ συχνές	10,3	0,6
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου						
Βήχας ⁿ	Πολύ συχνές	10,8	0,2			
Δύσπνοια ^o	Συχνές	9,7	1,2	Πολύ συχνές	12,8	2,2
Πνευμονίτιδα ^p	Συχνές	3,3	1,1	Συχνές	4,2	0,6
Γαστρεντερικές διαταραχές						
Ναυτία	Πολύ συχνές	14,7	0,2	Πολύ συχνές	25,0	0
Διάρροια	Πολύ συχνές	16,3	0,7	Πολύ συχνές	10,6	1,3
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	12,3	0,2	Πολύ συχνές	13,8	0,3
Κοιλιακό άλγος ^q	Πολύ συχνές	11,5	0,7			
Έμετος	Συχνές	9,9	0,2	Πολύ συχνές	12,2	0
Κολίτιδα ^r	Συχνές	2,0	0,8	Συχνές	1,0	0,3
Στοματίτιδα	Συχνές	1,8	< 0,1			
Γαστρίτιδα ^s	Όχι συχνές	0,2	0			
Παγκρεατίτιδα ^t	Όχι συχνές	0,2	0,2			
Ηπατοχολικές διαταραχές						
Ηπατίτιδα ^u	Συχνές	2,7	1,8			
Ψυχιατρικές διαταραχές						
Αϋπνία				Πολύ συχνές	10,9	0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού						
Εξάνθημα ^v	Πολύ συχνές	21,4	1,6	Πολύ συχνές	12,5	1,3
Κνησμός ^w	Πολύ συχνές	12,7	0,2	Συχνές	3,5	0
Ακτινική κεράτωση	Συχνές	3,7	0			
Αλωπεκία				Πολύ συχνές	36,9	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού						
Μυοσκελετικός πόνος ^x	Πολύ συχνές	28,3	1,8	Πολύ συχνές	26,9	1,3
Αρθρίτιδα ^y	Όχι συχνές	0,9	0,2	Συχνές	1,0	0
Μυοσίτιδα ^z	Όχι συχνές	0,3	< 0,1			
Μυϊκή αδυναμία	Όχι συχνές	0,2	0			
Ρευματική πολυμυαλγία	Όχι συχνές	0,2	0			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών						
Νεφρίτιδα ^{aa}	Συχνές	1,2	0,2	Συχνές	2,6	0
Μη λοιμώδης κυστίτιδα	Μη γνωστής συχνότητας	--	--			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης						
Κόπωση ^{bb}	Πολύ συχνές	29,9	2,6	Πολύ συχνές	23,4	3,8
Πυρεξία ^{cc}	Συχνές	8,7	0,2			

Οίδημα ^{dd}	Συχνές	7,9	0,4			
Παρακλινικές εξετάσεις						
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Συχνές	4,6	0,5	Πολύ συχνές	16,3	2,2
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Συχνές	4,4	0,7	Πολύ συχνές	14,7	0,3
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Συχνές	1,9	0,2	Συχνές	4,5	0
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Συχνές	1,6	0	Συχνές	8,7	0
Αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος	Όχι συχνές	0,8	0	Συχνές	4,2	0
Αυξημένες τρανσαμινάσες	Όχι συχνές	0,4	< 0,1			
Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Όχι συχνές	0,4	< 0,1	Συχνές	1,6	0,3
Μειωμένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος	Σπάνιες	< 0,1	0	Συχνές	1,6	0
Μειωμένο σωματικό βάρος				Πολύ συχνές	11,2	1,3
Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση				Όχι συχνές	0,6	0,3

Για τη διαβάθμιση της τοξικότητας χρησιμοποιήθηκε η έκδοση 4.03 των NCI CTCAE.

- a. Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος περιλαμβάνει τη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, τη ρινοφαρυγγίτιδα, την ιγμορίτιδα, τη λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, τη ρινίτιδα, την ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, την ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, τη φαρυγγίτιδα, τη λαρυγγίτιδα, την ιογενή ρινίτιδα, την οξεία ιγμορίτιδα, την αμυγδαλίτιδα και την τραχειίτιδα.
- b. Η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος περιλαμβάνει τη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, την κυστίτιδα, την πυελονεφρίτιδα, τη νεφρική λοίμωξη, την οξεία πυελονεφρίτιδα, την ουροσηψία, τη βακτηριακή κυστίτιδα, τη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος από *escherichia*, την πυελοκυστίτιδα, τη βακτηριακή λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος και τη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος από ψευδομονάδα.
- c. Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τη θρομβοπενία και την ανοσολογική θρομβοπενία.
- d. Μετεγκριτικό συμβάν.
- e. Ο υποθυρεοειδισμός περιλαμβάνει τον υποθυρεοειδισμό και τον ανοσομεσολαβούμενο υποθυρεοειδισμό.
- f. Η θυρεοειδίτιδα περιλαμβάνει τη θυρεοειδίτιδα, την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και την ανοσομεσολαβούμενη θυρεοειδίτιδα.
- g. Η υποφυσίτιδα περιλαμβάνει την υποφυσίτιδα και τη λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα.
- h. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 περιλαμβάνει τη διαβητική κετοξέωση και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.
- i. Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει την περιφερική αισθητική νευροπάθεια, την περιφερική νευροπάθεια, την παραισθησία, την πολυνευροπάθεια, τη νευρίτιδα και την περιφερική κινητική νευροπάθεια.
- j. Η μηνιγγίτιδα περιλαμβάνει την άσηπτη μηνιγγίτιδα.
- k. Η μυοκαρδίτιδα περιλαμβάνει τη μυοκαρδίτιδα, την αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα και την ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα.
- l. Η περικαρδίτιδα περιλαμβάνει την αυτοάνοση περικαρδίτιδα και την περικαρδίτιδα.
- m. Η υπέρταση περιλαμβάνει την υπέρταση και την υπερτασική κρίση.
- n. Ο βήχας περιλαμβάνει τον βήχα, τον παραγωγικό βήχα και το σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών.
- o. Η δύσπνοια περιλαμβάνει τη δύσπνοια και τη δύσπνοια μετά από κόπωση.
- p. Η πνευμονίτιδα περιλαμβάνει την πνευμονίτιδα, την ανοσομεσολαβούμενη πνευμονοπάθεια, τη διάμεση πνευμονοπάθεια και την πνευμονική ίνωση.
- q. Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το άνω κοιλιακό άλγος, την κοιλιακή διάταση, το κάτω κοιλιακό άλγος, την κοιλιακή δυσφορία και το γαστρεντερικό άλγος.
- r. Η κολίτιδα περιλαμβάνει την κολίτιδα, την αυτοάνοση κολίτιδα, την εντεροκολίτιδα και την ανοσομεσολαβούμενη εντεροκολίτιδα.
- s. Η γαστρίτιδα περιλαμβάνει τη γαστρίτιδα και την ανοσομεσολαβούμενη γαστρίτιδα.
- t. Η παγκρεατίτιδα (οξεία παγκρεατίτιδα και ανοσομεσολαβούμενη παγκρεατίτιδα) δεν παρατηρήθηκε στις μελέτες που περιλαμβάνονται στη συγκεντρωτική ομάδα μονοθεραπείας (n=1.281) και η συχνότητα βασίζεται στην έκθεση ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε σχετικές μελέτες με cemiplimab ως μονοθεραπεία.
- u. Η ηπατίτιδα περιλαμβάνει την αυτοάνοση ηπατίτιδα, την ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα, την ηπατίτιδα, την ηπατοτοξικότητα, την υπερχολερυθριναιμία, την ηπατοκυτταρική βλάβη, την ηπατική ανεπάρκεια και τη μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία.
- v. Το εξάνθημα περιλαμβάνει το εξάνθημα, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, τη δερματίτιδα, το ερύθημα, το κνησμώδες εξάνθημα, την κνίδωση, το ερυθρηματώδες εξάνθημα, τη φυσαλιδώδη δερματίτιδα, τη

δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, το κηλιδώδες εξάνθημα, την ψωρίαση, το βλατιδώδες εξάνθημα, το δυσιδρωσικό έκζεμα, το πεμφιγοειδές, την αυτοάνοση δερματίτιδα, την αλλεργική δερματίτιδα, την αποπική δερματίτιδα, το φαρμακευτικό εξάνθημα, το οζώδες ερύθημα, τη δερματική αντίδραση, τη δερματική τοξικότητα, την αποφολιδωτική δερματίτιδα, τη γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα, την ψωριασιόμορφη δερματίτιδα, το πολύμορφο ερύθημα, το αποφολιδωτικό εξάνθημα, την ανοσομεσολαβούμενη δερματίτιδα, τον ομαλό λειχήνα και την παραψωρίαση.

- w. Ο κνησμός περιλαμβάνει τον κνησμό και τον αλλεργικό κνησμό.
- x. Ο μυοσκελετικός πόνος περιλαμβάνει την αρθραλγία, την οσφυαλγία, τον πόνο στα άκρα, τη μυαλγία, την αυχεναλγία, τον μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, τον οστικό πόνο, τον μυοσκελετικό πόνο, τον πόνο στη σπονδυλική στήλη, τη μυοσκελετική δυσκαμψία και τη μυοσκελετική δυσφορία.
- y. Η αρθρίτιδα περιλαμβάνει την αρθρίτιδα, την πολυαρθρίτιδα, την αυτοάνοση αρθρίτιδα και την ανοσομεσολαβούμενη αρθρίτιδα.
- z. Η μυοσίτιδα περιλαμβάνει τη μυοσίτιδα και τη δερματομυοσίτιδα.
- aa. Η νεφρίτιδα περιλαμβάνει την οξεία νεφρική βλάβη, τη νεφρική δυσλειτουργία, την ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα, τη νεφρίτιδα, τη νεφρική ανεπάρκεια, τη διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα και την τοξική νεφροπάθεια.
- bb. Η κόπωση περιλαμβάνει την κόπωση, την εξασθένιση και την κακουχία.
- cc. Η πυρεξία περιλαμβάνει την πυρεξία, την υπερθερμία και την υπερπυρεξία.
- dd. Το οίδημα περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, το οίδημα προσώπου, την περιφερική διόγκωση, τη διόγκωση στο πρόσωπο, το τοπικό οίδημα, το γενικευμένο οίδημα και τη διόγκωση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παρακάτω βασίζονται στην ασφάλεια του cemiplimab σε 1.281 ασθενείς υπό μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες.

Αυτές οι επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες συνάδουν όταν το cemiplimab χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένες συμπαγείς κακοήθειες, ως μονοθεραπεία στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4)

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 33 (2,6%) από τους 1.281 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 4 (0,3%) ασθενών με Βαθμού 4 και 8 (0,6%) ασθενών με Βαθμού 3 ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα. Η ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή του cemiplimab σε 17 (1,3%) από τους 1.281 ασθενείς. Στους 33 ασθενείς με ανοσομεσολαβούμενη πνευμονίτιδα, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,7 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 22,2 μήνες) και η διάμεση διάρκεια της πνευμονίτιδας ήταν 1,1 μήνες (εύρος: 5 ημέρες έως 16,9 μήνες). Είκοσι επτά από τους 33 (81,8%) ασθενείς έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για διάμεσο διάστημα 15 ημερών (εύρος: 1 ημέρα έως 5,9 μήνες). Αποδρομή της πνευμονίτιδας είχε παρατηρηθεί σε 20 (60,6%) από τους 33 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Ανοσομεσολαβούμενη κολίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη διάρροια ή κολίτιδα εμφανίστηκε σε 25 (2,0%) από τους 1.281 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 10 (0,8%) ασθενών με Βαθμού 3 ανοσομεσολαβούμενη διάρροια ή κολίτιδα. Η ανοσομεσολαβούμενη διάρροια ή κολίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή του cemiplimab σε 5 (0,4%) από τους 1.281 ασθενείς. Στους 25 ασθενείς με ανοσομεσολαβούμενη διάρροια ή κολίτιδα, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 3,8 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 16,6 μήνες) και η διάμεση διάρκεια της ανοσομεσολαβούμενης διάρροιας ή κολίτιδας ήταν 2,1 μήνες (εύρος: 4 ημέρες έως 26,8 μήνες). Δεκαεννέα από τους 25 ασθενείς (76,0%) με ανοσομεσολαβούμενη διάρροια ή κολίτιδα έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για διάμεσο διάστημα 22 ημερών (εύρος: 2 ημέρες έως 5,2 μήνες). Αποδρομή της ανοσομεσολαβούμενης διάρροιας ή κολίτιδας είχε παρατηρηθεί σε 14 (56,0%) από τους 25 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε 31 (2,4%) από τους 1.281 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένου 1 (< 0,1%) ασθενούς με Βαθμού 5, 4 (0,3%) ασθενών με

Βαθμού 4 και 21 (1,6%) ασθενών με Βαθμού 3 ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα. Η ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή του cemiplimab σε 18 (1,4%) από τους 1.281 ασθενείς. Στους 31 ασθενείς με ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,8 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 22,5 μήνες) και η διάμεση διάρκεια της ηπατίτιδας ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 5 ημέρες έως 8,7 μήνες). Είκοσι επτά από τους 31 ασθενείς (87,1%) με ανοσομεσολαβούμενη ηπατίτιδα έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για διάμεσο διάστημα 24 ημερών (εύρος: 2 ημέρες έως 3,8 μήνες). Αποδρομή της ηπατίτιδας είχε παρατηρηθεί σε 12 (38,7%) από τους 31 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Ανοσομεσολαβούμενες ενδοκρινολογικές παθήσεις

Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 87 (6,8%) από τους 1.281 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένου 1 (< 0,1%) ασθενή με Βαθμού 3 υποθυρεοειδισμό. Τρεις (0,2%) από τους 1.281 ασθενείς διέκοψαν το cemiplimab λόγω υποθυρεοειδισμού. Στους 87 ασθενείς με υποθυρεοειδισμό, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,0 μήνες (εύρος: 15 ημέρες έως 18,9 μήνες) με διάμεση διάρκεια 9,2 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 37,1 μήνες). Αποδρομή του υποθυρεοειδισμού είχε παρατηρηθεί σε 5 (5,7%) από τους 87 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 39 (3,0%) από τους 1.281 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 1 (< 0,1%) ασθενούς με Βαθμού 3 και 11 (0,9%) ασθενών με Βαθμού 2 υπερθυρεοειδισμό. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε το cemiplimab λόγω υπερθυρεοειδισμού. Στους 39 ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 1,9 μήνες (εύρος: 20 ημέρες έως 23,8 μήνες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 1,9 μήνες (εύρος: 9 ημέρες έως 32,7 μήνες). Αποδρομή του υπερθυρεοειδισμού είχε παρατηρηθεί σε 22 (56,4%) από τους 39 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Θυρεοειδίτιδα εμφανίστηκε σε 8 (0,6%) από τους 1.281 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 4 (0,3%) ασθενών με Βαθμού 2 θυρεοειδίτιδα. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε το cemiplimab λόγω θυρεοειδίτιδας. Αποδρομή της θυρεοειδίτιδας είχε παρατηρηθεί σε 1 (12,5%) από τους 8 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Ανεπάρκεια των επινεφριδίων εμφανίστηκε σε 6 (0,5%) από τους 1.281 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 6 (0,5%) ασθενών με Βαθμού 3 ανεπάρκεια των επινεφριδίων. Ένας (< 0,1%) από τους 1.281 ασθενείς διέκοψε το cemiplimab λόγω ανεπάρκειας των επινεφριδίων. Στους 6 ασθενείς με ανεπάρκεια των επινεφριδίων, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 7,5 μήνες (εύρος: 4,2 μήνες έως 18,3 μήνες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 2,9 μήνες (εύρος: 22 ημέρες έως 6,1 μήνες). Δύο από τους 6 ασθενείς (33,3%) έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Αποδρομή της ανεπάρκειας των επινεφριδίων είχε παρατηρηθεί σε 1 (16,7%) από τους 6 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Ανοσομεσολαβούμενη υποφυστίτιδα εμφανίστηκε σε 7 (0,5%) από τους 1.281 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 3 (0,2%) ασθενών με ανοσομεσολαβούμενη υποφυστίτιδα Βαθμού 3. Ένας (< 0,1%) από τους 1.281 ασθενείς διέκοψε το cemiplimab λόγω υποφυστίτιδας. Στους 7 ασθενείς με υποφυστίτιδα, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 7,4 μήνες (εύρος: 2,5 μήνες έως 10,4 μήνες) με διάμεση διάρκεια 2,7 μήνες (εύρος: 9 ημέρες έως 34,9 μήνες). Τρεις από τους 7 ασθενείς (42,9%) έλαβε υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Αποδρομή της υποφυστίτιδας είχε παρατηρηθεί σε 1 (14,3%) από τους 7 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 χωρίς εναλλακτική αιτιολογία εμφανίστηκε σε 1 (< 0,1%) από τους 1.281 ασθενείς (Βαθμού 4).

Ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 24 (1,9%) από τους 1.281 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 11 (0,9%) ασθενών με Βαθμού 3 ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab σε 3 (0,2%) από τους

1.281 ασθενείς. Στους 24 ασθενείς με ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,0 μήνες (εύρος: 2 ημέρες έως 17,0 μήνες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 2,9 μήνες (εύρος: 8 ημέρες έως 38,8 μήνες). Δεκαεπτά από τους 24 ασθενείς (70,8%) με ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για διάμεσο διάστημα 10 ημερών (εύρος: 1 ημέρα έως 2,9 μήνες). Αποδρομή των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών είχε παρατηρηθεί σε 17 (70,8%) από τους 24 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα

Ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 9 (0,7%) από τους 1.281 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένου 1 (< 0,1%) ασθενούς με Βαθμού 5 και 1 (< 0,1%) ασθενούς με Βαθμού 3 ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα. Η ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή του cemiplimab σε 2 (0,2%) από τους 1.281 ασθενείς. Στους 9 ασθενείς με ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,1 μήνες (εύρος: 14 ημέρες έως 12,5 μήνες) και η διάμεση διάρκεια της νεφρίτιδας ήταν 1,5 μήνες (εύρος: 9 ημέρες έως 5,5 μήνες). Έξι από τους 9 ασθενείς (66,7%) με ανοσομεσολαβούμενη νεφρίτιδα έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για διάμεσο διάστημα 18 ημερών (εύρος: 3 ημέρες έως 1,3 μήνες). Αποδρομή της νεφρίτιδας είχε παρατηρηθεί σε 7 (77,8%) από τους 9 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Άλλες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι παρακάτω κλινικά σημαντικές, ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν με επίπτωση μικρότερη από 1% (εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά) στους 1.281 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με cemiplimab. Τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3 ή χαμηλότερου, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Άσηπτη μηνιγγίτιδα, παρενεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα (Βαθμού 5), χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζική νευροπάθεια, εγκεφαλίτιδα, μυασθένεια gravis, περιφερική νευροπάθεια^a

Καρδιακές διαταραχές: Μυοκαρδίτιδα^b (Βαθμού 5), περικαρδίτιδα^c

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Ανοσολογική θρομβοπενία

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: Αρθραλγία (1,2%), αρθρίτιδα^d, μυϊκή αδυναμία, μυαλγία, μυοσίτιδα^e (Βαθμού 4), ρευματική πολυμυαλγία, σύνδρομο Sjögren

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Κνησμός

Διαταραχές του οφθαλμού: Κερατίτιδα, ραγοειδίτιδα^f (Βαθμού 4)

Γαστρεντερικές διαταραχές: Στοματίτιδα, ανοσομεσολαβούμενη γαστρίτιδα, παγκρεατίτιδα (Βαθμού 4)

a. περιλαμβάνεται η νευρίτιδα, η περιφερική νευροπάθεια, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια και η πολυνευροπάθεια

b. περιλαμβάνεται η αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα, η ανοσομεσολαβούμενη μυοκαρδίτιδα και η μυοκαρδίτιδα

c. περιλαμβάνεται η αυτοάνοση περικαρδίτιδα και η περικαρδίτιδα

d. περιλαμβάνεται η αρθρίτιδα, η ανοσομεσολαβούμενη αρθρίτιδα και η πολυαρθρίτιδα

e. περιλαμβάνεται η μυοσίτιδα και η δερματομυοσίτιδα

f. αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες εκτός του συγκεντρωτικού συνόλου δεδομένων

Οι παρακάτω πρόσθετες, ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού σε κλινικές δοκιμές: αγγειίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, φλεγμονή κεντρικού νευρικού συστήματος και μηνιγγίτιδα (Βαθμού 4), έκαστη με «σπάνια» συχνότητα.

Επιδράσεις χαρακτηριστικές της κατηγορίας των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλλους αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν επίσης κατά τη θεραπεία με cemiplimab: κοιλιοκάκη, εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 94 (7,3%) από τους 1.281 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 2 (0,2%) ασθενών με Βαθμού 3 ή 4 σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab σε 1 (< 0,1%) ασθενή. Συχνά συμπτώματα αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση περιλαμβάνουν ναυτία, πυρεξία, και έμετο. Ενενήντα τρεις από τους 94 (98,9%) ασθενείς ανέκαμψαν από τη σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση τη στιγμή της περικοπής των δεδομένων.

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας με το cemiplimab. Σε κλινικές μελέτες με 1.029 ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με cemiplimab, το 2,1% των ασθενών ανέπτυξαν αντισώματα εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία με περίπου 0,3% των ασθενών να εμφανίζουν εμμένουσες αποκρίσεις αντισωμάτων. Δεν έχουν παρατηρηθεί αντισώματα ουδετεροποίησης. Δεν υπάρχει ένδειξη μεταβολής του προφίλ φαρμακοκινητικής ή του προφίλ ασφάλειας λόγω της ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του cemiplimab.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να ξεκινήσει κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς PD-1/PD-L1 (πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1/συνδέτης της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1). Κωδικός ATC: L01FF06

Μηχανισμός δράσης

Το cemiplimab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) και αναστέλλει την αλληλεπίδρασή της με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Η πρόσδεση της PD-1 στους συνδέτες PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και ενδέχεται να εκφράζονται από κύτταρα του όγκου και/ή άλλα κύτταρα στο μικροπεριβάλλον του όγκου, οδηγεί σε αναστολή της λειτουργίας των T κυττάρων όπως είναι ο πολλαπλασιασμός, η έκκριση κυτταροκινών και η κυτταροτοξική δραστηριότητα. Το cemiplimab ενισχύει τις αποκρίσεις των T-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των αποκρίσεων κατά του όγκου, μέσω αναστολής της πρόσδεσης της PD-1 στους συνδέτες PD-L1 και PD-L2.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

CSCC

Προχωρημένο CSCC

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab σε ασθενείς με mCSCC (λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις) ή laCSCC οι οποίοι δεν ήταν υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία, που έχουν στόχο την ίαση μελετήθηκαν στην κλινική δοκιμή R2810-ONC-1540 (Μελέτη 1540). Η μελέτη 1540 ήταν μία φάσης 2, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν 193 ασθενείς με mCSCC ή laCSCC στις Ομάδες 1 έως 3 με συνδυασμένο διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 15,7 μηνών συνολικά. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 18,5 μήνες για την ομάδα ασθενών με mCSCC που έλαβαν 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) (Ομάδα 1), 15,5 μήνες για την ομάδα ασθενών με laCSCC που έλαβαν 3 mg/kg Q2W (Ομάδα 2), 17,3 μήνες για την ομάδα ασθενών με mCSCC που έλαβαν 350 mg Q3W (Ομάδα 3). Σε μία πρόσθετη κοόρτη 165 ασθενών με προχωρημένο CSCC (mCSCC και laCSCC) στους οποίους χορηγήθηκε δόση 350 mg Q3W, η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 8,7 μήνες (Ομάδα 6).

Ασθενείς με οποιοδήποτε από τα παρακάτω εξαιρέθηκαν: αυτοάνοσο νόσημα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εντός 5 ετών, ιστορικό μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου, ιστορικό πνευμονίτιδας εντός των τελευταίων 5 ετών, προηγούμενη θεραπεία με αντι-PD-1/PD-L1 ή άλλη θεραπεία με αναστολέα ανοσολογικών σημείων ελέγχου, ενεργή λοίμωξη που απαιτεί θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης γνωστής λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή ενεργής λοίμωξης με ιό ηπατίτιδας B ή ηπατίτιδας C, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL), εγκεφαλικές μεταστάσεις ή λειτουργική ικανότητα (PS) ≥ 2 σύμφωνα με την Ανατολική Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα (ECOG).

Στη μελέτη 1540, οι ασθενείς έλαβαν cemiplimab ενδοφλεβίως έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας ή έως την ολοκλήρωση της προγραμματισμένης θεραπείας [3 mg/kg Q2W για 96 εβδομάδες (Ομάδες 1 και 2) ή 350 mg Q3W για 54 εβδομάδες (Ομάδα 3)]. Εάν οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο είχαν ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία, επιτρεπόταν η διενέργεια χειρουργικής επέμβασης με στόχο την ίαση. Αξιολογήσεις της ανταπόκρισης του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 8 ή 9 εβδομάδες (για ασθενείς που λαμβάνουν 3 mg/kg Q2W ή 350 mg Q3W, αντίστοιχα). Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης 1540 ήταν το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), όπως εκτιμήθηκε με ανεξάρτητη κεντρική εκτίμηση (ICR). Για τους ασθενείς με mCSCC χωρίς εξωτερικά ορατές στοχευόμενες βλάβες, το ORR προσδιορίστηκε βάσει των Κριτηρίων Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST 1.1). Για τους ασθενείς που είχαν εξωτερικά ορατές στοχευόμενες βλάβες (laCSCC και mCSCC), το ORR προσδιορίστηκε από ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο το οποίο περιλάμβανε τις εκτιμήσεις ICR των ακτινολογικών δεδομένων (RECIST 1.1) και των ψηφιακών ιατρικών φωτογραφιών (κριτήρια Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας). Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) βάσει ICR. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ORR και την DOR βάσει αξιολόγησης του ερευνητή (IA), την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) βάσει ICR και IA, τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) βάσει ICR και τη μεταβολή στις βαθμολογίες για τις αναφερόμενες από τον ασθενή εκβάσεις στο Ερωτηματολόγιο για την Ποιότητα Ζωής 30 βασικών στοιχείων (EORTC QLQ-C30) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC).

Στην ανάλυση αποτελεσματικότητας 193 ασθενών με προχωρημένο CSCC από τις Ομάδες 1 έως 3 της Μελέτης 1540, 115 είχαν mCSCC και 78 είχαν laCSCC. Η διάμεση ηλικία ήταν 72 έτη (εύρος: 38 έως 96): Εβδομήντα οκτώ (40,4%) ασθενείς ήταν 75 ετών και άνω, 66 (34,2%) ασθενείς ήταν 65 έως κάτω των 75 ετών και 49 (25,4%) ασθενείς ήταν κάτω των 65 ετών. Συνολικά 161 (83,4%) ασθενείς ήταν άνδρες και 187 (96,9%) ασθενείς ήταν λευκοί. Η βαθμολογία PS κατά ECOG ήταν 0 (44,6%) και 1 (55,4%). Τριάντα τρία και 7/10 τοις εκατό (33,7%) των ασθενών είχαν λάβει τουλάχιστον 1 αντικαρκινική συστηματική θεραπεία στο παρελθόν, 81,3% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη χειρουργική επέμβαση σχετιζόμενη με τον καρκίνο και 67,9% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία. Στους ασθενείς με mCSCC, 76,5% είχαν

απομακρυσμένες μεταστάσεις και 22,6% είχαν μόνο λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα που βασίζονται στην τελική ανάλυση των Ομάδων 1 έως 3 της Μελέτης 1540 παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα – Μελέτη 1540 – μεταστατικό CSCC ανά ομάδα δοσολογίας, τοπικά προχωρημένο CSCC

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (Ομάδα 1) (N=59) ICR	laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (Ομάδα 2) (N=78) ICR	mCSCC cemiplimab: 350 mg κάθε 3 εβδομάδες (Ομάδα 3) (N=56) ICR
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)^a			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
95% CI για το ORR	(37,5, 64,1)	(33,6, 56,6)	(33,0, 60,3)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) ^b	20,3%	12,8%	19,6%
Μερική ανταπόκριση (PR)	30,5%	32,1%	26,8%
Σταθερή νόσος (SD)	15,3%	34,6%	14,3%
Εξέλιξη της νόσου (PD)	16,9%	12,8%	25,0%
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)			
Διάρκεια (μήνες) (95% CI)	NR (20,7, NE)	41,9 (20,5, 54,6)	41,3 (40,8, 46,3)
Εύρος (μήνες)	2,8-38,9	1,9-54,6	4,2-46,3
Ασθενείς με DOR ≥ 6 μήνες, %	93,3%	88,6%	96,2%
Χρόνος έως την ανταπόκριση (TTR)			
Διάρκεια (μήνες), εύρος (ελάχιστο:μέγιστο)	1,9 (1,7: 21,8)	2,1 (1,8: 8,8)	2,1 (2,0: 22,8)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)^{a,c}			
6 μήνες (95% CI)	66,4% (52,5, 77,1)	72,4% (60,1, 81,5)	60,7% (46,7, 72,1)
12 μήνες (95% CI)	53,8% (40,0, 65,8)	60,8% (47,8, 71,5)	53,4% (39,5, 65,4)
Συνολική επιβίωση (OS)^{a,c}			
12 μήνες (95% CI)	81,3% (68,7, 89,2)	91,8% (82,6, 96,2)	72,5% (58,6, 82,5)

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, ICR: Ανεξάρτητη Κεντρική Εκτίμηση, NR: Δεν έχει επιτευχθεί, NE: Μη αξιολογήσιμο

^{a.} Στις Ομάδες 1, 2 και 3, η διάρκεια διάρκειας παρακολούθησης ήταν 18,5, 15,5 και 17,3 μήνες, αντίστοιχα.

^{b.} Περιλαμβάνονται μόνο ασθενείς με πλήρη επούλωση προηγούμενης δερματικής συμμετοχής. Στους ασθενείς με laCSCC στη μελέτη 1540 χρειαζόταν η διενέργεια βιοψίας για την επιβεβαίωση της CR.

^{c.} Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier.

Αποτελεσματικότητα και κατάσταση PD-L1

Η κλινική δραστηριότητα παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την κατάσταση έκφρασης του PD-L1 του όγκου.

Επικουρική θεραπεία του CSCC υψηλού κινδύνου

Η αποτελεσματικότητα του cemiplimab αξιολογήθηκε για την επικουρική θεραπεία ασθενών με CSCC που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής μετά από χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία στη μελέτη C-POST, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο υποτροπής λόγω λεμφαδενικών χαρακτηριστικών (εξωκαψική επέκταση ή ≥ 3 εμπλεκόμενοι

λεμφαδένες) ή/και μη λεμφαδενικών χαρακτηριστικών (ενδιάμεσες μεταστάσεις, βλάβη T4, περινευρική διήθηση ή τοπικά υποτροπιάζων όγκος με ≥ 1 πρόσθετο δυσμενές χαρακτηριστικό) και ολοκλήρωσαν την επικουρική ακτινοθεραπεία εντός 2 έως 10 εβδομάδων από την τυχαιοποίηση.

Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με αυτοάνοσο νόσημα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εντός 5 ετών, ιστορικό μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου, προηγούμενη αλλογενή ή αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων, μη ελεγχόμενη λοίμωξη από HIV, ηπατίτιδα B ή ηπατίτιδα C ή λειτουργική ικανότητα (PS) ≥ 2 κατά ECOG. Οι ασθενείς με CLL ήταν κατάλληλοι εάν δεν είχαν χρειαστεί συστηματική θεραπεία για τη CLL εντός 6 μηνών.

Στη μελέτη C-POST, 415 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στο cemiplimab (N=209) ή στο εικονικό φάρμακο (N=206). Στο Μέρος 1, 334 ασθενείς εκχωρήθηκαν για να λάβουν 350 mg cemiplimab (N=171) ή εικονικό φάρμακο (N=163) ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια 700 mg cemiplimab ή εικονικό φάρμακο ενδοφλεβίως κάθε 6 εβδομάδες για επιπλέον 36 εβδομάδες και 81 ασθενείς εκχωρήθηκαν για να λάβουν 350 mg cemiplimab (N=38) ή εικονικό φάρμακο (N=43) ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για έως και 48 εβδομάδες. Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την υποτροπή της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή έως και 48 εβδομάδες.

Στο Μέρος 2 της μελέτης, το οποίο ήταν ανοικτής επισημάνσης και προαιρετικό, οι ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή της νόσου οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης και ήταν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου είχαν την επιλογή να λάβουν επακόλουθη θεραπεία με cemiplimab στα 350 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή της νόσου ≥ 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση 48 εβδομάδων προγραμματισμένης θεραπείας με cemiplimab και ήταν στο σκέλος του cemiplimab είχαν την επιλογή να λάβουν cemiplimab στα 350 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν θεραπεία για έως και 96 εβδομάδες στο Μέρος 2.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς νόσο (DFS), που ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη τεκμηριωμένη υποτροπή της νόσου βάσει αξιολόγησης του ερευνητή ή τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Οι απεικονιστικές αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν στο τέλος κάθε κύκλου 12 εβδομάδων κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, η απεικόνιση πραγματοποιήθηκε κάθε 4 μήνες κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών της προγραμματισμένης παρακολούθησης και κάθε 6 μήνες στη συνέχεια μέχρι την υποτροπή.

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ήταν: διάμεση ηλικία 71 ετών (εύρος: 33 έως 95), 83,9% άνδρες, 91,1% Λευκοί, 3,1% Ασιάτες, 63,6% είχαν PS 0 κατά ECOG και 36,4% είχαν PS 1 κατά ECOG. Η θέση του όγκου ήταν η κεφαλή και ο τράχηλος (HN) στο 82,7% και εκτός HN στο 17,3% των ασθενών. Το χαρακτηριστικό υψηλού κινδύνου ήταν λεμφαδενικό στο 58,3% των ασθενών και αποκλειστικά μη λεμφαδενικό στο 41,7% των ασθενών.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της μελέτης C-POST παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και στην Εικόνα 1.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της μελέτης C-POST στο CSCC υψηλού κινδύνου στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας-κύρια ανάλυση

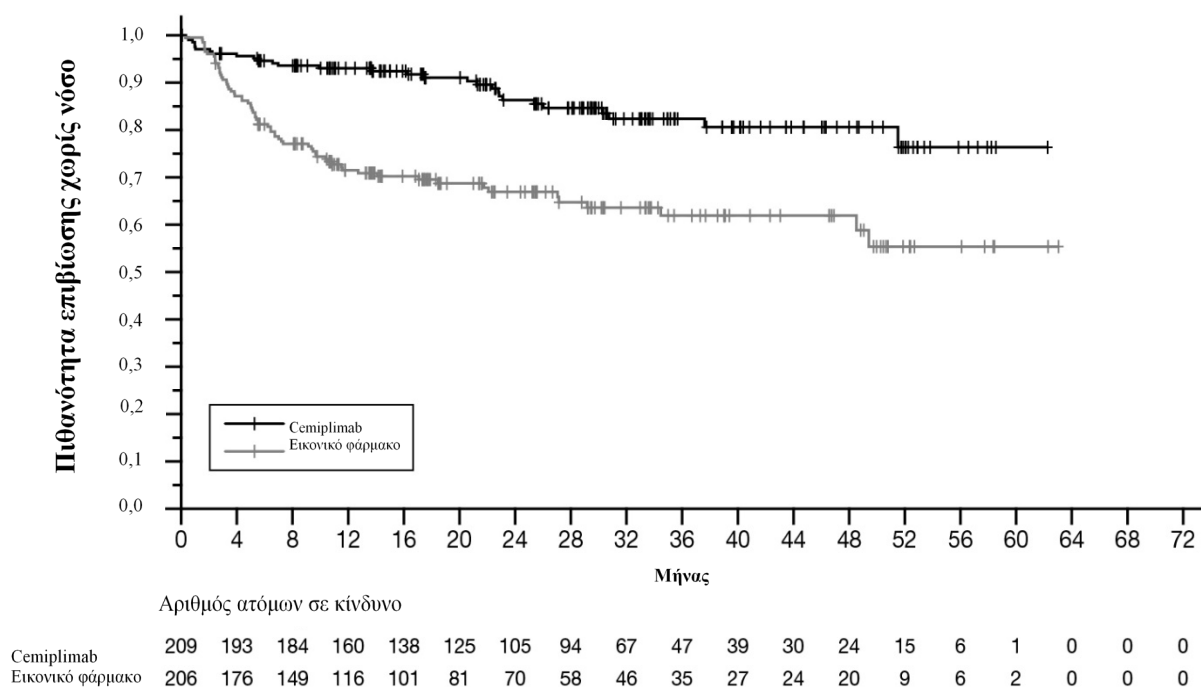
Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ^a	Cemiplimab	Εικονικό φάρμακο
	N = 209	N = 206
Επιβίωση χωρίς νόσο (DFS)		
Αριθμός συμβάντων, n (%)	24 (11,5%)	65 (31,6%)
Υποτροπές της νόσου, n (%)	18 (8,6%)	61 (29,6%)
Θάνατοι, n (%) ^b	6 (2,9%)	4 (1,9%)
Διάμεσος (95% CI) σε μήνες ^c	NR (NE, NE)	49,4 (48,5, NE)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^d	0,32 (0,20, 0,51)	
Τιμή p ^e	< 0,0001	

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, NE: Μη αξιολογήσιμο, NR: Δεν έχει επιτευχθεί (Ημερομηνία περικοπής δεδομένων – 4 Οκτωβρίου 2024)

- a. Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: cemiplimab: 24,5 μήνες, εικονικό φάρμακο: 23,8 μήνες
b. Θάνατοι που καταμετρήθηκαν ως συμβάντα DFS, όπως αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή. Δεν περιλαμβάνει θανάτους ασθενών που είχαν παρουσιάσει προηγούμενως υποτροπή
c. Βάσει μεθόδου Kaplan-Meier
d. Βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου
e. Βάσει αμφίπλευρης τιμής p

Κατά τον χρόνο της επικαιροποιημένης ανάλυσης (ημερομηνία περικοπής δεδομένων 07 Απριλίου 2025), αναφέρθηκαν 29 (13,9%) συμβάντα DFS στην ομάδα του cemiplimab και 68 (33,0%) συμβάντα DFS στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε διάμεση παρακολούθηση 31 μηνών στην ομάδα του cemiplimab και 30 μηνών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (HR 0,35, 95% CI 0,23, 0,55). Τα αποτελέσματα OS δεν ήταν ώριμα κατά τον χρόνο της προκαθορισμένης κύριας ανάλυσης.

Εικόνα 1: DFS στη μελέτη C-POST για το CSCC υψηλού κινδύνου στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας-επικαιροποιημένη ανάλυση^a



^a. Βάσει της επικαιροποιημένης ανάλυσης (Ημερομηνία περικοπής δεδομένων 07 Απριλίου 2025)

Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab σε ασθενείς με laBCC ή mBCC, οι οποίοι είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με HHI, είχαν δυσανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με HHI ή δεν είχαν εμφανίσει βελτίωση καλύτερη από SD μετά από 9 μήνες θεραπείας με HHI (μη περιλαμβανομένων των διακοπών της θεραπείας) αξιολογήθηκαν στη μελέτη 1620, μια ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με αυτοάνοσο νόσημα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εντός 5 ετών, ιστορικό μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου, προηγούμενη θεραπεία με αντι-PD-1/PD-L1 ή άλλη θεραπεία με αναστολέα ανοσολογικών σημείων ελέγχου, λοίμωξη από HIV, ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C ή λειτουργική ικανότητα (PS) ≥ 2 κατά ECOG.

Οι ασθενείς έλαβαν cemiplimab 350 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για 5 κύκλους των 9 εβδομάδων, ακολουθούμενους από 4 κύκλους των 12 εβδομάδων για έως και 93 εβδομάδες θεραπείας. Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή έως την ολοκλήρωση της προγραμματισμένης θεραπείας. Αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 9 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των κύκλων 1 έως 5 και κάθε 12 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των κύκλων 6 έως 9. Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το επιβιωμένο ORR και η DOR, όπως εκτιμήθηκε μέσω ICR. Οι δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν το ORR και την DOR μέσω IA, την PFS, την OS, τη CR μέσω ICR και τον χρόνο έως την ανταπόκριση. Για τους ασθενείς με mBCC χωρίς εξωτερικά ορατές στοχευόμενες βλάβες, το ORR προσδιορίστηκε βάσει των RECIST 1.1. Για τους ασθενείς που είχαν εξωτερικά ορατές στοχευόμενες βλάβες (laBCC και mBCC), το ORR προσδιορίστηκε από ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο, το οποίο περιλάμβανε τις εκτιμήσεις ICR των ακτινολογικών δεδομένων (RECIST 1.1) και των ψηφιακών ιατρικών φωτογραφιών (κριτήρια Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας).

Συνολικά 138 ασθενείς με προχωρημένο BCC συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας της μελέτης 1620, 84 ασθενείς με laBCC και 54 ασθενείς με mBCC.

Στην ομάδα laBCC, η διάμεση ηλικία ήταν 70,0 έτη (εύρος: 42 έως 89): 31 (37%) ασθενείς ήταν < 65 ετών και 53 (63%) ήταν 65 ετών και άνω. Συνολικά 56 (67%) ήταν άνδρες και 57 (68%) ήταν λευκοί. Η βαθμολογία PS κατά ECOG ήταν 0 (61%) και 1 (39%). Ογδόντα τρία τοις εκατό (83%) των ασθενών είχε υποβληθεί σε τουλάχιστον 1 σχετιζόμενη με τον καρκίνο χειρουργική επέμβαση στο παρελθόν και 35% των ασθενών είχε υποβληθεί σε > 3 σχετιζόμενες με τον καρκίνο χειρουργικές επεμβάσεις στο παρελθόν (διάμεσος: 3,0 χειρουργικές επεμβάσεις, εύρος: 1 έως 43). Το 50% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον 1 αντικαρκινική ακτινοθεραπεία (RT) στο παρελθόν (διάμεσος: 1,0 RT, εύρος: 1 έως 6).

Στην ομάδα mBCC, η διάμεση ηλικία ήταν 63,5 έτη (εύρος: 38 έως 90): 27 (50%) ασθενείς ήταν < 65 ετών και 27 (50%) ήταν 65 ετών και άνω. Συνολικά 38 (70%) ήταν άνδρες και 47 (87%) ήταν λευκοί. Η βαθμολογία PS κατά ECOG ήταν 0 (67%) και 1 (33%). Ογδόντα πέντε τοις εκατό (85%) των ασθενών είχε υποβληθεί σε τουλάχιστον 1 σχετιζόμενη με τον καρκίνο χειρουργική επέμβαση στο παρελθόν και 28% των ασθενών είχε υποβληθεί σε > 3 σχετιζόμενες με τον καρκίνο χειρουργικές επεμβάσεις στο παρελθόν (διάμεσος: 2,0 χειρουργικές επεμβάσεις, εύρος: 1 έως 8). Το 59% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον 1 αντικαρκινική ακτινοθεραπεία (RT) στο παρελθόν (διάμεσος: 1,0 RT, εύρος: 1 έως 4).

Και οι 138 ασθενείς είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με HHI και 12% (16/138) των ασθενών είχε λάβει στο παρελθόν θεραπεία με vismodegib και sonidegib (ως χωριστές γραμμές θεραπείας). Από τους 84 ασθενείς με laBCC, 71% (60/84) των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με HHI λόγω εξέλιξης της νόσου, 38% (32/84) των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με HHI λόγω δυσανοχής και 2% (2/84) διέκοψε τη θεραπεία αποκλειστικά λόγω έλλειψης ανταπόκρισης. Από τους 54 ασθενείς με mBCC, 76% (41/54) των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με HHI λόγω εξέλιξης της νόσου, 33% (18/54) των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με HHI λόγω δυσανοχής και 6% (3/54) διέκοψε τη θεραπεία αποκλειστικά λόγω έλλειψης ανταπόκρισης. Οι ερευνητές μπορούσαν να επιλέξουν περισσότερους από έναν λόγους για τη διακοπή προηγούμενης θεραπείας με HHI για έναν μεμονωμένο ασθενή.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της Μελέτης 1620 στο τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	laBCC cemiplimab 350 mg κάθε 3 εβδομάδες N=84 ICR	mBCC cemiplimab 350 mg κάθε 3 εβδομάδες N=54 ICR
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR)^{a,b,c}		
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR: CR+ PR) (95% CI)	27 (32,1%) (22,4, 43,2)	12 (22,2%) (12,0, 35,6)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) ^d (95% CI)	6 (7,1%) (2,7, 14,9)	1 (1,9%) (0,0, 9,9)
Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR)	21 (25,0%)	11 (20,4%)
Ποσοστό εξέλιξης της νόσου (PD)	9 (10,7%)	16 (29,6%)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)	N=27 ανταποκριθέντες	N=12 ανταποκριθέντες
Διάρκεια ^e (μήνες) (95% CI)	NR (15,5, NE)	16,7 (9,8, NE)
Εύρος (παρατήρησης) (μήνες)	2,1 - 36,8+	9,0 - 25,8+
Ασθενείς με DOR ≥ 6 μήνες, % ^e (95% CI)	88,5% (68,4, 96,1)	100,0% (100, 100)
Χρόνος έως την ανταπόκριση (TTR)	N=27 ανταποκριθέντες	N=12 ανταποκριθέντες
Διάρκεια (μήνες) (Εύρος)	4,3 (2,1 - 21,4)	3,1 (2,0 - 10,5)

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, +: Υποδηλώνει ότι συνεχίζεται κατά την τελευταία αξιολόγηση, ICR: Ανεξάρτητη Κεντρική Εκτίμηση, NR: Δεν έχει επιτευχθεί, NE: Μη αξιολογήσιμο

- Διάρκεια διάρκεια παρακολούθησης: laBCC: 15,9 μήνες, mBCC: 8,4 μήνες
- Περιλαμβάνει 2 ασθενείς με laBCC που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης μόνο για «βελτίωση όχι καλύτερη από σταθερή νόσο (SD) μετά από 9 μήνες υπό θεραπεία με HHI». Τα αποτελέσματα BOR βάσει ICR ήταν SD για 1 ασθενή και NE για 1 ασθενή.
- Περιλαμβάνει 3 ασθενείς με mBCC που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης μόνο για «βελτίωση όχι καλύτερη από SD μετά από 9 μήνες υπό θεραπεία με HHI». Τα αποτελέσματα BOR βάσει ICR ήταν PR για 1 ασθενή και SD για 2 ασθενείς.
- Στους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο BCC στη μελέτη 1620 χρειαζόταν η διενέργεια βιοψίας για την επιβεβαίωση της πλήρους ανταπόκρισης.
- Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier.

Αποτελεσματικότητα και κατάσταση PD-L1

Η κλινική δραστηριότητα παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την κατάσταση έκφρασης του PD-L1 του όγκου.

NSCLC

Πρώτης γραμμής θεραπεία του NSCLC με cemiplimab ως μονοθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab σε σύγκριση με χημειοθεραπεία δύο παραγόντων με βάση την πλατίνα σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο NSCLC, οι οποίοι δεν ήταν υποψήφιοι για οριστική χημειοακτινοθεραπεία, ή με μεταστατικό NSCLC, οι οποίοι είχαν έκφραση PD-L1 στον όγκο ≥ 50% βάσει της δοκιμασίας PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, αξιολογήθηκαν στη μελέτη 1624, μια τυχαίοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη.

Εντάχθηκαν συνολικά 710 ασθενείς.

Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με γενετικές ανωμαλίες EGFR, ALK ή ROS1 στον όγκο, λειτουργική ικανότητα (PS) ≥ 2 κατά ECOG, ιατρικές παθήσεις που απαιτούσαν συστηματική ανοσοκαταστολή, μη ελεγχόμενη λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C ή HIV, ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας, οι οποίοι δεν ήταν ποτέ καπνιστές ή που είχαν αυτοάνοσο νόσημα το οποίο απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός 2 ετών από την αγωγή. Η θεραπεία των εγκεφαλικών μεταστάσεων επιτρεπόταν και οι ασθενείς μπορούσαν να ενταχθούν εάν είχαν υποβληθεί σε επαρκή θεραπεία και είχαν επανέλθει από νευρολογικής άποψης στην αρχική κατάσταση για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση. Δεν ήταν απαραίτητη η ακτινολογική επιβεβαίωση της σταθερότητας ή της ανταπόκρισης.

Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε κατά ιστολογία (μη πλακώδης έναντι πλακώδους) και γεωγραφική περιοχή (Ευρώπη, Ασία ή Υπόλοιπος κόσμος). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) στη λήψη cemiplimab 350 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για έως και 108 εβδομάδες ή θεραπεία της επιλογής του ερευνητή από τα ακόλουθα σχήματα χημειοθεραπείας δύο παραγόντων με βάση την πλατίνα για 4 έως 6 κύκλους: πακλιταξέλη + σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη, γεμισιταβίνη + σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη ή πεμετρεξίδη + σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη ακολουθούμενη από προαιρετική συντήρηση με πεμετρεξίδη (το συγκεκριμένο σχήμα δεν συνιστάται για ασθενείς με πλακώδες NSCLC).

Η θεραπεία με cemiplimab συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου κατά RECIST 1.1, μη αποδεκτής τοξικότητας ή έως τις 108 εβδομάδες. Στους ασθενείς που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη θεραπεία με cemiplimab, σύμφωνα με την αξιολόγηση ανεξάρτητης επιτροπής εκτίμησης (IRC) κατά RECIST 1.1, επιτράπηκε να συνεχίσουν τη θεραπεία με cemiplimab, με την προσθήκη 4 κύκλων ειδικής για τον ιστολογικό τύπο χημειοθεραπείας έως την παρατήρηση περαιτέρω εξέλιξης. Στους ασθενείς που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη χημειοθεραπεία, σύμφωνα με την αξιολόγηση IRC κατά RECIST 1.1, επιτράπηκε να λάβουν θεραπεία με cemiplimab έως την εμφάνιση περαιτέρω εξέλιξης, μη αποδεκτής τοξικότητας ή έως τις 108 εβδομάδες. Από τους 203 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη χημειοθεραπείας και εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση IRC κατά RECIST 1.1, 150 (73,9%) ασθενείς μεταπήδησαν σε θεραπεία με cemiplimab. Η κατάσταση του όγκου αξιολογούταν κάθε 9 εβδομάδες. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), σύμφωνα με αξιολόγηση από τυφλοποιημένη IRC με χρήση των κριτηρίων RECIST 1.1. Ένα βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR).

Στους 710 ασθενείς, τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν: διάμεση ηλικία 63 ετών (45% ήταν 65 και άνω), 85% άνδρες, 86% Λευκοί, λειτουργική ικανότητα κατά ECOG 0 και 1 σε 27% και 73% αντίστοιχα, και 12% με ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων. Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν τοπικά προχωρημένη (16%), μεταστατική (84%), πλακώδης (44%) και μη πλακώδης (56%).

Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο cemiplimab, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6, στην Εικόνα 2 και στην Εικόνα 3.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της μελέτης 1624 στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ^a	Cemiplimab 350 mg κάθε 3 εβδομάδες N=356	Χημειοθεραπεία N=354
Συνολική επιβίωση (OS)		
Θάνατοι n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Διάμεσος σε μήνες (95% CI) ^b	22,1 (17,7, NE)	14,3 (11,7, 19,2)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^c	0,68 (0,53, 0,87)	
Τιμή p ^d	0,0022	
Ποσοστό OS στους 12 μήνες (95% CI) ^b	70% (64, 75)	56% (49, 62)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)		
Συμβάντα n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)

Διάμεσος σε μήνες (95% CI) ^b	6,2 (4,5, 8,3)	5,6 (4,5, 6,1)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^c	0,59 (0,49, 0,72)	
Ποσοστό PFS στους 12 μήνες (95% CI) ^b	38% (32, 44)	7% (4, 11)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (%)^e		
ORR (95% CI)	36,5 (31,5, 41,8)	20,6 (16,5, 25,2)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR)	3,1	0,8
Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR)	33,4	19,8
Διάρκεια ανταπόκρισης	N=130 ανταποκριθέντες	N=73 ανταποκριθέντες
Διάμεσος (μήνες) ^b	21,0	6,0
Εύρος (μήνες)	(1,9+, 23,3+)	(1,3+, 16,5+)
Ασθενείς με παρατηρηθείσα DOR $\geq$ 6 μήνες, %	69%	41%

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, NE: Μη αξιολογήσιμο, +: Συνεχιζόμενη ανταπόκριση

a. Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: cemiplimab: 13,1 μήνες, χημειοθεραπεία: 13,1 μήνες

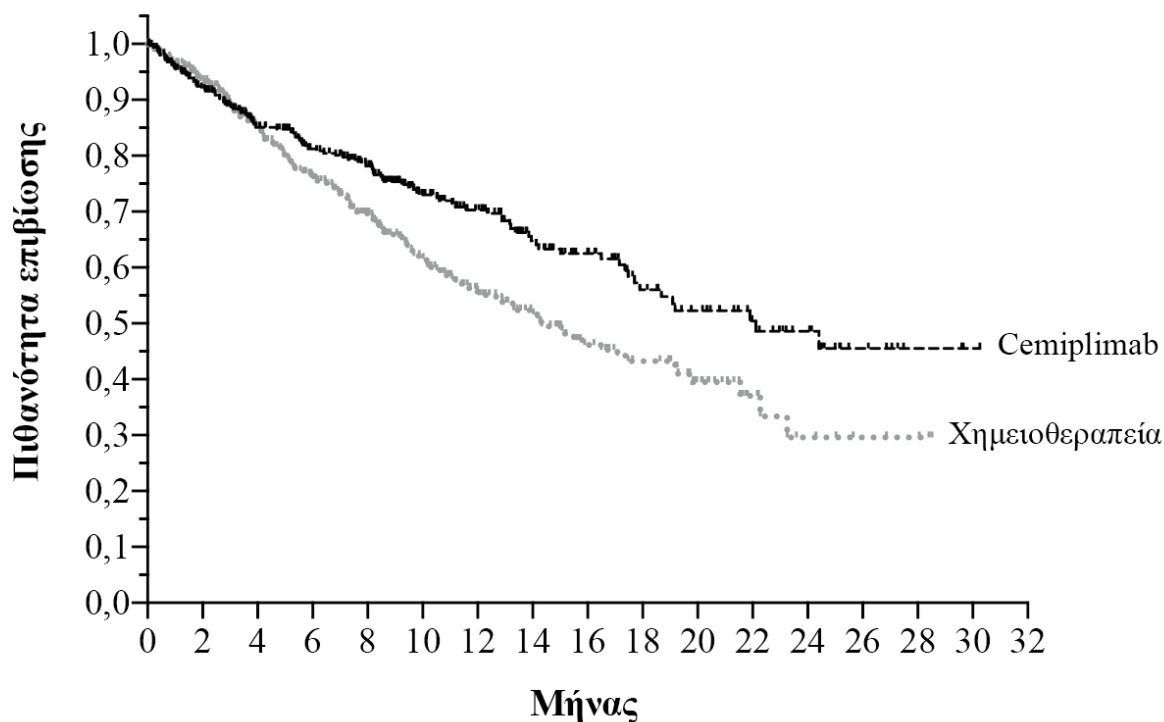
b. Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier

c. Βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου

d. Βάσει αμφίπλευρης τιμής p

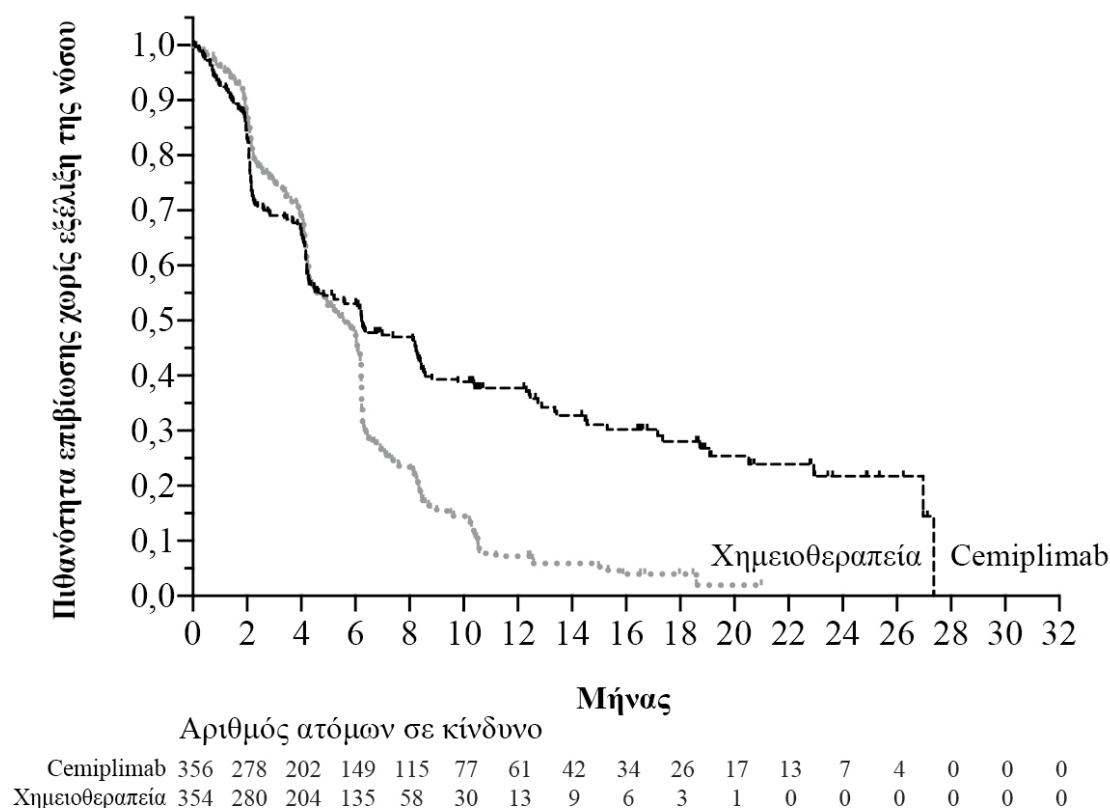
e. Βάσει ακριβούς διαστήματος εμπιστοσύνης Clopper-Pearson

Εικόνα 2: OS στη Μελέτη 1624 στον NSCLC



Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο																	
Cemiplimab	356	304	254	223	198	147	120	87	71	48	37	27	18	8	3	1	0
Χημειοθεραπεία	354	303	254	205	172	126	93	73	52	41	27	12	7	4	3	0	0

Εικόνα 3: PFS στη Μελέτη 1624 στον NSCLC



Πρώτης γραμμής θεραπεία του NSCLC με cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα αξιολογήθηκαν στη Μελέτη 16113, μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη σε 466 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο NSCLC που δεν ήταν υποψήφιοι για οριστική χημειοακτινοθεραπεία, ή με μεταστατικό NSCLC, ανεξάρτητα από την κατάσταση έκφρασης του PD-L1 στον όγκο και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία για μεταστατικό NSCLC. Ο έλεγχος για γονιδιακές ανωμαλίες όγκου εκτός των EGFR, ALK ή ROS1 δεν ήταν υποχρεωτικός για την ένταξη στη Μελέτη 16113.

Μη κατάλληλοι για συμμετοχή ήταν οι ασθενείς με όγκους που έφεραν γονιδιακές ανωμαλίες των EGFR, ALK ή ROS1, ιατρική πάθηση που έχρηζε συστηματικής ανοσοκαταστολής, ενεργή λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή της ηπατίτιδας C, μη ελεγχόμενο HIV ή όσοι είχαν συνεχιζόμενη ή πρόσφατη αυτοάνοση νόσο που έχρηζε συστηματικής θεραπείας. Οι ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή εφόσον είχαν υποβληθεί σε επαρκή θεραπεία και είχαν επανέλθει στην αρχική κατάσταση από νευρολογικής άποψης για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση. Δεν ήταν απαραίτητη η ακτινολογική επιβεβαίωση της σταθερότητας ή της ανταπόκρισης.

Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την ιστολογία (μη πλακώδης έναντι πλακώδους) και την έκφραση του PD-L1 (< 1% έναντι 1% έως 49% έναντι ≥ 50%) σύμφωνα με τη δοκιμασία VENTANA PD-L1 (SP263). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) να λάβουν είτε cemiplimab 350 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για 108 εβδομάδες συν χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους ή εικονικό φάρμακο ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για 108 εβδομάδες συν χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους.

Η θεραπεία με cemiplimab ή εικονικό φάρμακο συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου κατά RECIST 1.1, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για έως 108 εβδομάδες. Η θεραπεία με χημειοθεραπεία χορηγήθηκε για 4 κύκλους και ακολούθησε θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδιο όπως ενδείκνυται κλινικά ή έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου κατά RECIST 1.1 ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η χημειοθεραπεία στη Μελέτη 16113 αποτελείται από καρβοπλατίνη ή σισπλατίνη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ή πεμετρεξίδιο με υποχρεωτική θεραπεία συντήρησης για τα σχήματα της πεμετρεξίδης. Αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιείται κάθε 9 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 9 κατά τη διάρκεια του έτους 1 και κάθε 12 εβδομάδες ξεκινώντας την εβδομάδα 55 κατά τη διάρκεια του έτους 2. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία βάσει αξιολόγησης από τυφλοποιημένη IRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1, ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR).

Στους 466 ασθενείς, 327 (70%) είχαν όγκους που εκφράζουν PD-L1 (σε $\geq 1\%$ των καρκινικών κυττάρων). Από αυτούς, 217 ασθενείς ήταν στην ομάδα του cemiplimab και της χημειοθεραπείας και 110 ασθενείς ήταν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και της χημειοθεραπείας. Τα αρχικά χαρακτηριστικά των 327 ασθενών με όγκους που εκφράζουν PD-L1 σε $\geq 1\%$ των καρκινικών κυττάρων ήταν: διάμεση ηλικία 62 ετών (38% ήταν 65 και άνω), 83% άνδρες, 87% Λευκοί, βαθμολογία λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG 0 και 1 σε 16% και 83% αντίστοιχα, και 6% με ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων. Το 51% των ασθενών ήταν νυν καπνιστές, το 34% ήταν πρώην καπνιστές και το 15% δεν είχαν καπνίσει ποτέ (λιγότερα από 100 τσιγάρα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής). Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν τοπικά προχωρημένη (14%), μεταστατική (86%), πλακώδης ιστολογία (45%) και μη πλακώδης ιστολογία (55%).

Στην κύρια ανάλυση στον συνολικό πληθυσμό με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 16,4 μήνες, η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι εκφράζουν PD-L1 $\geq 1\%$ παρουσιάζονται στον Πίνακα 7, την Εικόνα 4 και την Εικόνα 5.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της Μελέτης 16113 στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ασθενείς με έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$)^a

Καταληκτικά σημεία ^a	cemiplimab και χημειοθεραπεία N=217	εικονικό φάρμακο και χημειοθεραπεία N=110
Συνολική επιβίωση (OS)		
Θάνατοι, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Διάμεσος σε μήνες (95% CI) ^b	21,9 (17,3, NE)	12,6 (10,3, 16,4)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^c	0,55 (0,39, 0,78)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)		
Συμβάντα, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Διάμεσος σε μήνες (95% CI) ^b	8,5 (6,7, 10,7)	5,5 (4,3, 6,2)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^c	0,48 (0,36, 0,63)	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) (%)		
ORR (95% CI) ^d	47,9 (41,1, 54,8)	22,7 (15,3, 31,7)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR)	2,8	0
Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR)	45,2	22,7
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)		
Διάμεσος σε μήνες ^b (εύρος)	15.6 (1.7, 18.7+)	4.9 (1.9, 18.8+)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, NE: Μη αξιολογήσιμο, +: Συνεχιζόμενη ανταπόκριση (Ημερομηνία περικοπής δεδομένων 14 Ιουνίου 2021)

a. Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: cemiplimab και χημειοθεραπεία: 15,9 μήνες, εικονικό φάρμακο και χημειοθεραπεία: 16,1 μήνες

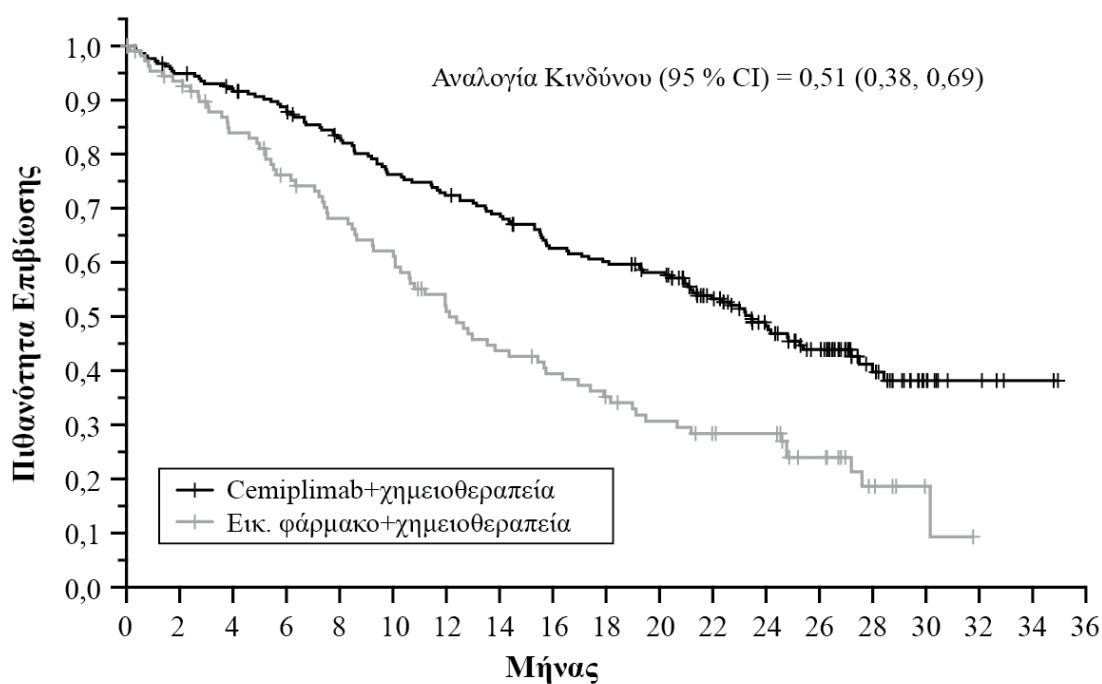
b. Βάσει μεθόδου Kaplan-Meier

c. Βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου

d. Βάσει ακριβούς διαστήματος εμπιστοσύνης Clopper-Pearson

Κατά τη στιγμή της προκαθορισμένης τελικής ανάλυσης, οι ασθενείς των οποίων οι όγκοι εξέφρασαν PD-L1 $\geq 1\%$ και τυχαιοποιήθηκαν στο cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 27,9 μήνες, συνέχισαν να παρουσιάζουν όφελος όσον αφορά την κλινικά σημαντική επιβίωση και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο.

Εικόνα 4: OS στη Μελέτη 16113 στον NSCLC (ασθενείς με έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$) – (Τελική ανάλυση)^a

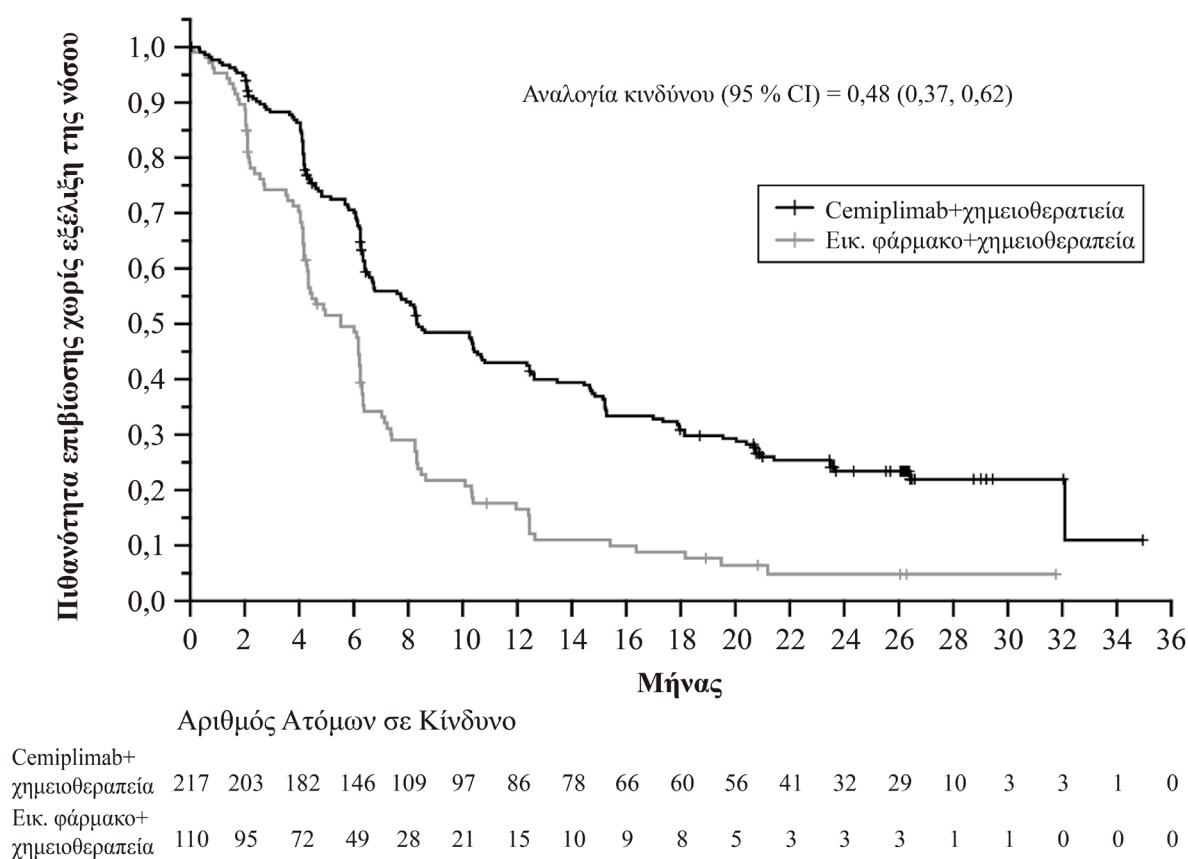


Αριθμός Ατόμων σε Κίνδυνο

Cemiplimab+ χημειοθεραπεία	217	204	196	187	172	158	150	142	127	122	115	92	70	54	27	11	5	2	0
Εικ. φάρμακο+ χημειοθεραπεία	110	100	87	77	68	62	49	42	37	32	27	23	22	14	6	2	0	0	0

^a. Βάσει της τελικής ανάλυσης της OS (Ημερομηνία περικοπής δεδομένων 14 Ιουνίου 2022)

Εικόνα 5: PFS στη Μελέτη 16113 στον NSCLC (ασθενείς με έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$) – (Τελική ανάλυση)^a



^a. Βάσει της τελικής ανάλυσης της PFS (Ημερομηνία περικοπής δεδομένων 14 Ιουνίου 2022)

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, οι οποίες είχαν παρουσιάσει εξέλιξη των όγκων κατά τη διάρκεια ή μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, με ή χωρίς bevacizumab στη Μελέτη 1676, μία τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση έκφρασης του PD-L1 στον όγκο. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που χρειάζονταν συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εντός 5 ετών και οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αντι-PD-1/PD-L1.

Οι παράγοντες διαστρωμάτωσης για την ανάλυση της αποτελεσματικότητας ήταν η γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική, Ασία, Υπόλοιπος Κόσμος) και η ιστολογία [πλακώδης ιστολογία (SCC), αδenoκαρκίνωμα / αδenoπλακώδεις ιστολογίες (AC)]. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε επίσης με βάση το εάν οι ασθενείς είχαν λάβει ή όχι προηγουμένως θεραπεία με bevacizumab και τη λειτουργική ικανότητά τους κατά ECOG. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) στη λήψη cemiplimab 350 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες ή ενδοφλέβιας χημειοθεραπείας της επιλογής του ερευνητή μεταξύ πεμετρεξίδης, τοποτεκάνης, ιρινοτεκάνης, γεμισιταβίνης ή βινορελβίνης, για έως και 96 εβδομάδες.

Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή την ολοκλήρωση της προγραμματισμένης θεραπείας. Αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 24 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η OS στο SCC και ακολούθως στον συνολικό πληθυσμό. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την PFS, το ORR, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 και την DOR σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή.

Η διάμεση ηλικία ήταν τα 51 έτη (22 έως 87 ετών), το 63% ήταν Λευκοί, το 29% Ασιάτες, το 3,5% Μαύροι, το 49% είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία με bevacizumab, το 47% είχαν PS 0 κατά ECOG και το 53% είχαν PS 1 κατά ECOG, το 78% είχαν SCC και το 22% είχαν AC, το 94% είχαν μεταστατική νόσο, το 57% είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας στο πλαίσιο υποτροπιάζουσας ή μεταστατικής νόσου και το 43% είχαν λάβει > 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας στο πλαίσιο υποτροπιάζουσας ή μεταστατικής νόσου. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης για την κύρια ανάλυση στον συνολικό πληθυσμό ήταν 18,2 μήνες.

Το cemiplimab επέφερε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS τόσο στο SCC όσο και στον συνολικό πληθυσμό σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8, στην Εικόνα 6 και στην Εικόνα 7.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της μελέτης 1676 στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

	Πλακώδης ιστολογία (SCC) (N=477)		Συνολικός πληθυσμός (N=608)	
Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	cemiplimab 350 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=239)	χημειοθεραπεία (n=238)	cemiplimab 350 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=304)	χημειοθεραπεία (n=304)
Συνολική επιβίωση (OS) ^a				
Θάνατοι, n (%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)
Διάμεσος σε μήνες (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)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^c	0,73 (0,58, 0,91)		0,69 (0,56, 0,84)	
Τιμή p ^d	0,00306		0,00011	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ^a				
Συμβάντα, n (%)	197 (82,4%)	214 (89,9%)	253 (83,2%)	269 (88,5%)
Διάμεσος σε μήνες (95% CI) ^b	2,8 (2,6, 4,0)	2,9 (2,7, 3,9)	2,8 (2,6, 3,9)	2,9 (2,7, 3,4)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^c	0,71 (0,58, 0,86)		0,75 (0,62, 0,89)	
Τιμή p ^d	0,00026		0,00048	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (%) ^a				
ORR (95% CI) ^c	17,6 (13,0, 23,0)	6,7 (3,9, 10,7)	16,4 (12,5, 21,1)	6,3 (3,8, 9,6)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) ^a	N=42	N=16	N=50	N=19
Διάμεσος (μήνες) ^b (95% CI)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (4,2, 7,7)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (5,1, 7,7)

a. Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 18,2 μήνες. (Ημερομηνία περικοπής δεδομένων – 4 Ιανουαρίου 2021)

b. Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier.

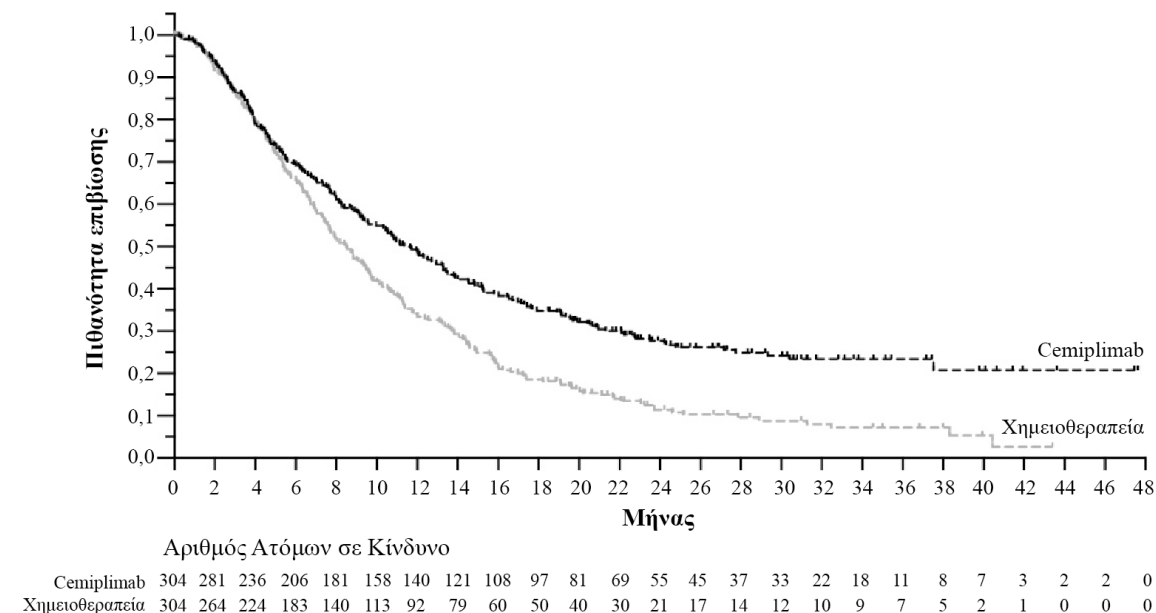
c. Βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου, με διαστρωμάτωση βάσει ιστολογίας και γεωγραφικής περιοχής.

d. Μονόπλευρη τιμή p βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου (cemiplimab έναντι χημειοθεραπείας).

e. Βάσει ακριβούς διαστήματος εμπιστοσύνης Clopper-Pearson.

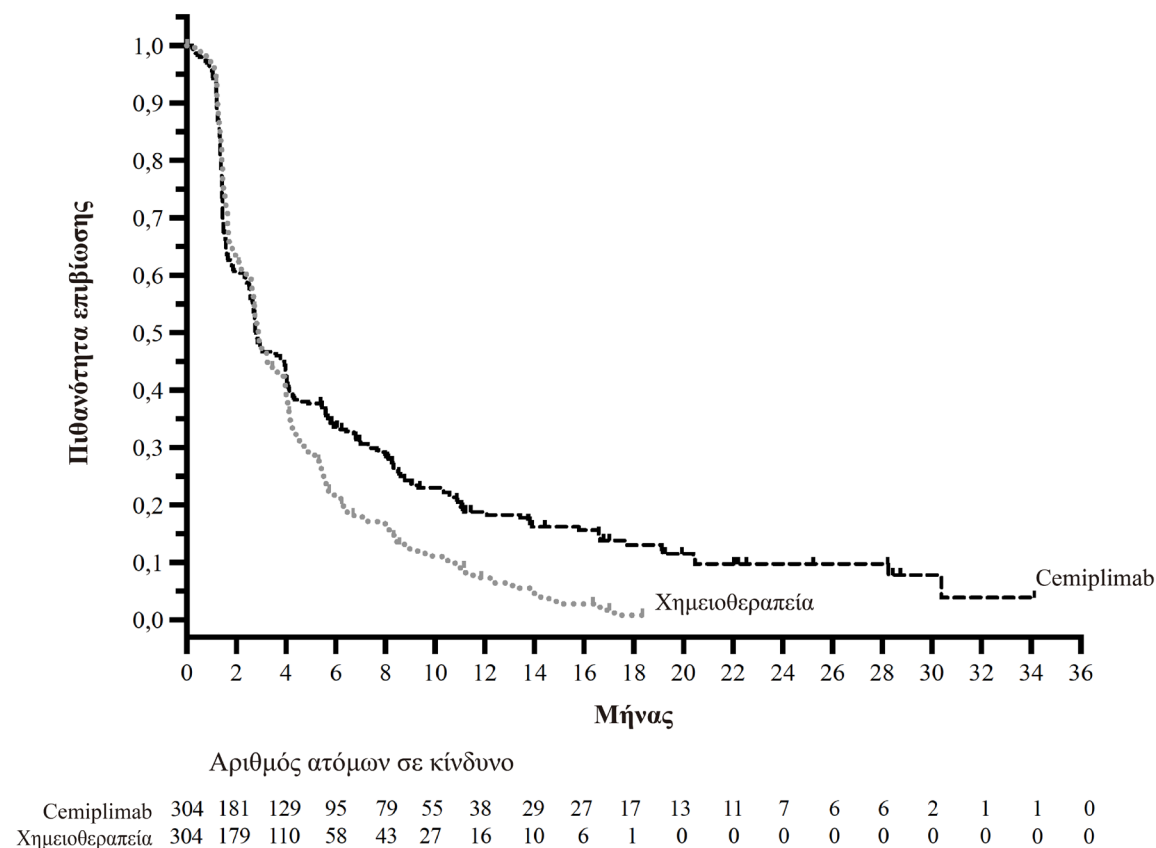
Σε μια επικαιροποιημένη ανάλυση της OS (ημερομηνία περικοπής δεδομένων 4 Ιανουαρίου 2022), με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 30,2 μηνών, το cemiplimab έδειξε συνεχές όφελος επιβίωσης σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (Αναλογία Κινδύνου (HR): 0,66, 95% CI [0,55, 0,79]) (βλ. Εικόνα 6).

Εικόνα 6: OS στη Μελέτη 1676 στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας – Συνολικός πληθυσμός (Επικαιροποιημένη ανάλυση)^a



^a. Βάσει αποτελεσμάτων μίας επικαιροποιημένης ανάλυσης της OS που διεξήχθη έναν χρόνο μετά την κύρια ανάλυση.

Εικόνα 7: PFS στη Μελέτη 1676 στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας – Συνολικός πληθυσμός (Κύρια ανάλυση)



Αναλύσεις υποομάδων:

Σε μία ανάλυση υποομάδων συνολικής επιβίωσης κατά ιστολογία, βάσει της επικαιροποιημένης διερευνητικής ανάλυσης της OS, το HR για την ομάδα SCC ήταν 0,69 (95% CI: 0,56, 0,85) και το HR για την ομάδα AC ήταν 0,55 (95% CI: 0,36, 0,81).

Διεξήχθη μία διερευνητική ανάλυση υποομάδων σχετικά με την επιβίωση βάσει της κατάστασης έκφρασης του PD-L1 στα κύτταρα του όγκου (TC) χρησιμοποιώντας μία δοκιμασία κλινικής δοκιμής (Δοκιμασία VENTANA PD-L1 SP263). Από τους 608 ασθενείς που εντάχθηκαν, το 42% των ασθενών είχαν δείγματα τα οποία ελέγχθηκαν ως προς το PD-L1. Από αυτά τα δείγματα το 64% ήταν PD-L1 $\geq 1\%$ και το 36% ήταν PD-L1 $< 1\%$. Στην επικαιροποιημένη διερευνητική ανάλυση της OS, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 30,2 μήνες, το HR για την ομάδα PD-L1 $\geq 1\%$ ήταν 0,70 (95% CI: 0,48, 1,01) και το HR για την ομάδα PD-L1 $< 1\%$ ήταν 0,85 (95% CI: 0,53, 1,36).

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Μονοθεραπεία

Από τους 1.281 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με cemiplimab σε κλινικές μελέτες, 52,2% (669/1.281) ήταν κάτω των 65 ετών, 25,9% (332/1.281) ήταν 65 έως κάτω των 75 ετών και 21,9% (280/1.281) ήταν 75 ετών και άνω.

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών και των νεότερων ασθενών. Υπήρχε μια τάση για μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων στους ασθενείς 65 ετών και άνω σε σύγκριση με τους ασθενείς κάτω των 65 ετών που έλαβαν μονοθεραπεία με cemiplimab.

Θεραπεία συνδυασμού

Από τους 312 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, 59% (184/312) ήταν κάτω των 65 ετών, 35,3% (110/312) ήταν 65 έως κάτω των 75 ετών και 5,8% (18/312) ήταν 75 ετών και άνω.

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών και των νεότερων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική του cemiplimab αξιολογήθηκαν σε 57 παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους και όγκους του ΚΝΣ, νεοδιαγνωσθέν διάχυτο διηθητικό γλοιώμα γέφυρας (ΔΔΓΓ), νεοδιαγνωσθέν γλοιώμα υψηλού βαθμού (HGG) ή υποτροπιάζον HGG στη Μελέτη 1690. Η μελέτη, μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη, αποτελείτο από δύο φάσεις, τη Φάση 1 και τη Φάση αποτελεσματικότητας, που πραγματοποιήθηκαν παράλληλα.

Στη Φάση 1, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική του cemiplimab ως μονοθεραπείας αξιολογήθηκαν σε 25 ασθενείς (0 έως κάτω των 18 ετών): 8 ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους και 17 ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς όγκους του ΚΝΣ. Δεκαέξι ασθενείς με συμπαγείς όγκους ή όγκους του ΚΝΣ έλαβαν μια δόση cemiplimab των 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και 9 ασθενείς με όγκους του ΚΝΣ έλαβαν μια δόση cemiplimab των 4,5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Στη Φάση αποτελεσματικότητας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία αξιολογήθηκαν σε 32 ασθενείς (3 έως 25 ετών) με όγκους του ΚΝΣ: 11 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ΔΔΓΓ, 12 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν HGG και 9 ασθενείς με υποτροπιάζον HGG. Όλοι οι ασθενείς 12 ετών και άνω έλαβαν μια δόση cemiplimab των 3 mg/kg και οι ασθενείς ηλικίας 3 έως κάτω των 12 ετών έλαβαν μια δόση cemiplimab των 4,5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Το cemiplimab χορηγήθηκε μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 30 λεπτών.

Η αποτελεσματικότητα του cemiplimab σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί στους πληθυσμούς της μελέτης καθώς δεν έχει καταδειχθεί βελτίωση στην OS ή την PFS έναντι των

ιστορικών δεδομένων.

Δεν εντοπίστηκαν νέοι κίνδυνοι ή σήματα ασφαλείας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα δεδομένα συγκέντρωσης από 1.063 ασθενείς με διάφορους συμπαγείς όγκους, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβια cemiplimab συνδυάστηκαν σε μια PK ανάλυση πληθυσμού.

Στα 350 mg Q3W, η μέση συγκέντρωση του cemiplimab σε σταθεροποιημένη κατάσταση κυμαινόταν μεταξύ C_{trough} 59 mg/l και συγκέντρωσης στο τέλος της έγχυσης (C_{max}) 171 mg/l. Η έκθεση σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται έπειτα από περίπου 4 μήνες θεραπείας.

Η έκθεση στο cemiplimab σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους είναι παρόμοια στη δόση των 350 mg Q3W και στη δόση των 3 mg/kg Q2W.

Σε ασθενείς με CSCC υψηλού κινδύνου, οι μέσες προσομοιωμένες συγκεντρώσεις δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα επικαιροποιημένο μοντέλο ΦΚ πληθυσμού και 1.000 εικονικούς ασθενείς ανά σχήμα. Σε αυτούς τους ασθενείς, στα 350 mg Q3W για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια 700 mg Q6W για 36 επιπλέον εβδομάδες, οι μέσες συγκεντρώσεις του cemiplimab σε σταθερή κατάσταση κυμαίνονταν μεταξύ C_{trough} 52,5 mg/l και συγκέντρωσης στο τέλος της έγχυσης (C_{max}) 233 mg/l, ενώ στα 350 mg Q3W για 48 εβδομάδες, οι μέσες συγκεντρώσεις του cemiplimab σε σταθερή κατάσταση κυμαίνονταν μεταξύ C_{trough} 66,3 mg/l και συγκέντρωσης στο τέλος της έγχυσης (C_{max}) 154 mg/l.

Απορρόφηση

Το cemiplimab χορηγείται μέσω της ενδοφλέβιας οδού και, ως εκ τούτου, είναι πλήρως βιοδιαθέσιμο.

Κατανομή

Το cemiplimab κατανέμεται κυρίως στο αγγειακό σύστημα με όγκο κατανομής 5,9 l σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}). Ο διάμεσος T_{max} επιτυγχάνεται στο τέλος της 30λεπτης έγχυσης.

Βιομετασχηματισμός

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες μεταβολισμού, δεδομένου ότι το cemiplimab είναι μία πρωτεΐνη. Το cemiplimab αναμένεται να αποδομείται σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα.

Αποβολή

Η κάθαρση του cemiplimab είναι γραμμική σε δόσεις 1 mg/kg έως 10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες. Η κάθαρση του cemiplimab μετά την πρώτη δόση είναι περίπου 0,25 l/ημέρα. Η συνολική κάθαρση φαίνεται ότι μειώνεται κατά 11% περίπου με την πάροδο του χρόνου, οδηγώντας σε τιμή κάθαρσης σε σταθεροποιημένη κατάσταση (CL_{ss}) 0,22 l/ημέρα. Η μείωση της CL δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Η ημίσεια ζωή σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο μεσοδιάστημα δόσεων είναι 22 ημέρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στα δοσολογικά σχήματα 1 mg/kg έως 10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες, η φαρμακοκινητική του cemiplimab είναι γραμμική και ανάλογη προς τη δόση, υποδηλώνοντας κορεσμό του συστηματικού μεσολαβούμενου από τον στόχο μονοπατιού.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η PK ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι οι ακόλουθοι παράγοντες δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο cemiplimab: ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος, φυλή, τύπος καρκίνου, επίπεδο λευκοματίας, νεφρική δυσλειτουργία και ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική σε παιδιατρικούς ασθενείς εκτιμήθηκε βάσει ενός επικαιροποιημένου μοντέλου ΦΚ πληθυσμού που περιλαμβάνει δεδομένα ΦΚ από 1.227 ενήλικες με διάφορους συμπαγείς όγκους, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβια cemiplimab ως μονοθεραπεία μαζί με δεδομένα ΦΚ από

55 παιδιατρικούς έως νεαρούς ενήλικες ασθενείς ηλικίας 1 έως 24 ετών, οι οποίοι έλαβαν 3 mg/kg ή 4,5 mg/kg cemiplimab ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες, με ή χωρίς ακτινοθεραπεία. Η έκθεση στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν συγκρίσιμη με εκείνη στους ενήλικες που έλαβαν 350 mg cemiplimab ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες, με ελαφρώς υψηλότερη έκθεση να παρατηρείται για τους παιδιατρικούς ασθενείς 0 έως κάτω των 12 ετών που έλαβαν 4,5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Συνολικά, η χαμηλότερη προβλεπόμενη διάμεση $C_{trough,ss}$ και η υψηλότερη $C_{max,ss}$ για όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν εντός του παρατηρούμενου εύρους για ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν 350 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στο cemiplimab αξιολογήθηκε με PK ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με ήπια (CLcr 60 έως 89 ml/min, n= 396), μέτρια (CLcr 30 έως 59 ml/min, n= 166) ή σοβαρή (CLcr 15 έως 29 ml/min, n= 7) νεφρική δυσλειτουργία. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο cemiplimab μεταξύ των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το cemiplimab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με CLcr < 21 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στο cemiplimab αξιολογήθηκε με PK ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (n= 22) (ολική χολερυθρίνη [TB] πάνω από 1,0 έως 1,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN] και οποιαδήποτε τιμή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST]) και ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (n=3) (ολική χολερυθρίνη > 1,5 φορές το ULN έως και 3,0 φορές το ULN) και οποιαδήποτε τιμή AST. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο cemiplimab έναντι των ασθενών που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το cemiplimab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι ανεπαρκή για δοσολογικές συστάσεις (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για να ελεγχθεί το δυναμικό καρκινογένεσης ή γονιδιοτοξικότητας του cemiplimab. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το cemiplimab (βλ. παράγραφο 4.6). Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, το μονοπάτι σηματοδότησης μέσω των PD-1/PD-L1 διαδραματίζει ρόλο στη διατήρηση της κύησης συντηρώντας την ανοσολογική ανοχή και έχει καταδειχθεί σε μελέτες ότι η αναστολή των υποδοχέων της PD-1 έχει ως αποτέλεσμα τον πρόωρο τερματισμό της κύησης. Η αύξηση των αυτόματων αποβολών και/ή της απορρόφησης σε ζώα με περιορισμένη έκφραση του PD-L1 (εξάλειψη ή μονοκλωνικά αντισώματα αντι-PD-1/PD-L1) έχει καταδειχθεί σε ποντικούς και πιθήκους. Αυτά τα ζωικά είδη έχουν παρόμοια διασύνδεση μητέρας-εμβρύου με εκείνη του ανθρώπου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
Σακχαρόζη
L-προλίνη
Πολυσορβικό 80
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

4 χρόνια

Μετά από το άνοιγμα

Μετά το άνοιγμα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να αραιώνεται και να εγχέεται αμέσως (Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6).

Μετά από την προετοιμασία της έγχυσης

Από μικροβιολογικής άποψης, το προετοιμασμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χορηγηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί ως εξής:

- σε θερμοκρασία δωματίου έως 25 °C για όχι περισσότερο από 8 ώρες από τη στιγμή της προετοιμασίας της έγχυσης έως το τέλος της έγχυσης.
Η
- σε ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C για όχι περισσότερο από 10 μέρες από τη στιγμή της προετοιμασίας της έγχυσης έως το τέλος της έγχυσης. Αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

Μην καταψύχετε.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα ή την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το LIBTAYO παρέχεται σε διαφανές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου 1 των 10 ml, με γκρίζο πώμα εισχώρησης χλωροβουτυλίου με επίστρωση FluroTec και πώμα με σφράγιση και αποσπώμενο κουμπί.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία και χορήγηση

- Επιθεωρείτε οπτικά το φαρμακευτικό προϊόν για την παρουσία σωματιδιακής ύλης και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το LIBTAYO είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα, το οποίο μπορεί να περιέχει ίχνη διάφανων έως λευκών σωματιδίων.
- Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει εξωγενή σωματιδιακή ύλη εκτός των ελάχιστων διαφανών προς λευκών σωματιδίων.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αντλήστε 7 ml (350 mg) από το φιαλίδιο του LIBTAYO και μεταφέρετε σε σάκκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα

γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Μην ανακινείτε το διάλυμα. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 1 mg/ml και 20 mg/ml. Χρησιμοποιήστε 2 φιαλίδια για δόσεις των 700 mg.

- Το LIBTAYO χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών μέσω μίας ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης φίλτρο, ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο (μέγεθος πόρων 0,2 micron έως 5 micron).
- Μη συγχορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Το LIBTAYO προορίζεται για μία χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1376/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Ιουνίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 01 Ιουλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστηκής(ών) ουσίας(ών)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Ηνωμένες Πολιτείες

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του LIBTAYO σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το LIBTAYO, όλοι οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας και οι ασθενείς / φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το LIBTAYO έχουν πρόσβαση/τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- **Μια κάρτα ασθενούς**

- **Η κάρτα ασθενούς πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:**

- Ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που αντιμετωπίζουν θεραπευτικά τον ασθενή ανά πάσα στιγμή, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με LIBTAYO.
- Περιγραφή των κυριότερων σημείων ή συμπτωμάτων των ανοσομεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (πνευμονίτιδα, κολίτιδα, ηπατίτιδα, ενδοκρινοπάθειες, ανοσομεσολαβούμενες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, νεφρίτιδα και άλλες imARs) και αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση, καθώς και της σημασίας της άμεσης ενημέρωσης του θεράποντος ιατρού εάν εμφανιστούν συμπτώματα.
- Τα στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που τους συνταγογραφεί το LIBTAYO.
- Τη σημασία να μην προσπαθήσουν αυτο-θεραπεία των συμπτωμάτων χωρίς πρώτα να συμβουλευτούν τον επαγγελματία υγείας τους.
- Τη σημασία του να έχουν συνέχεια μαζί τους την κάρτα ασθενούς και να την επιδεικνύουν σε όλες τις ιατρικές επισκέψεις σε επαγγελματίες υγείας εκτός του γιατρού που το συνταγογραφεί (π.χ. επαγγελματίες υγείας επειγόντων).
- Υπενθύμιση ότι όλες οι γνωστές ή πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADRs) μπορούν επίσης να αναφέρονται στις τοπικές ρυθμιστικές αρχές.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LIBTAYO 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
cemiplimab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml περιέχει 50 mg cemiplimab.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg cemiplimab σε 7 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-προλίνη, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
350 mg/7 ml

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση
Για μία χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1376/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

LIBTAYO 350 mg στείρο πυκνό διάλυμα
cemiplimab
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

350 mg/7 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

LIBTAYO 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση cemiplimab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να έχετε πάντα μαζί σας την κάρτα ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το LIBTAYO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το LIBTAYO
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το LIBTAYO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το LIBTAYO
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το LIBTAYO και ποια είναι η χρήση του

Το LIBTAYO είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία cemiplimab, που είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα.

Το LIBTAYO χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- ενός τύπου καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος (CSCC).
- ενός τύπου καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC), για το οποίο έχετε λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού Hedgehog και αυτή η θεραπεία δεν είχε αποτέλεσμα ή δεν ήταν καλά ανεκτή.
- ενός τύπου καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται προχωρημένος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC).
- ενός τύπου καρκίνου που ονομάζεται καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, ο οποίος έχει επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από χημειοθεραπεία.

Το LIBTAYO χρησιμοποιείται μετά τη χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του CSCC, ώστε να συμβάλει στην αποτροπή της επανεμφάνισης του καρκίνου (επικουρική θεραπεία).

Το LIBTAYO μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τον NSCLC. Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τη συγκεκριμένη χημειοθεραπεία που μπορεί να λαμβάνετε. Εάν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Το LIBTAYO δρα βοηθώντας το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το LIBTAYO

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το LIBTAYO:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη cemiplimab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του

φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί ή εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το LIBTAYO.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το LIBTAYO εάν:

- έχετε κάποιο αυτοάνοσο νόσημα (μία κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός επιτίθεται στα δικά του κύτταρα)
- έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου, έχετε υποβληθεί ή σκοπεύετε να υποβληθείτε σε μεταμόσχευση μυελού των οστών χρησιμοποιώντας μυελό των οστών από άλλο άτομο (αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων)
- έχετε προβλήματα με τους πνεύμονες ή με την αναπνοή
- έχετε προβλήματα με το συκώτι
- έχετε προβλήματα με τα νεφρά
- έχετε διαβήτη
- έχετε οποιαδήποτε άλλη ιατρική πάθηση.

Το LIBTAYO δρα στο ανοσοποιητικό σας σύστημα. Μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή σε μέρη του σώματός σας. Ο κίνδυνος αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι υψηλότερος εάν έχετε ήδη κάποια αυτοάνοση νόσο (μία πάθηση κατά την οποία το σώμα επιτίθεται στα δικά του κύτταρα). Μπορεί επίσης να παρουσιάσετε συχνές εξάρσεις της αυτοάνοσης νόσου σας, οι οποίες στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ήπιες.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ή εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το LIBTAYO.

Επαγρυπνείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες

Το LIBTAYO μπορεί να προκαλέσει ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας. Αυτά τα προβλήματα μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή ακόμη και μετά το τέλος της θεραπείας σας. Μπορεί να εμφανίσετε περισσότερες από μία ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτόχρονα:

Σε αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται:

- Δερματικά προβλήματα
- Προβλήματα με τους πνεύμονες (πνευμονίτιδα)
- Προβλήματα με το έντερο (κολίτιδα)
- Προβλήματα με το συκώτι (ηπατίτιδα)
- Προβλήματα με τους αδένες που παράγουν ορμόνες – κυρίως με τον θυρεοειδή, την υπόφυση, τα επινεφρίδια και το πάγκρεας
- Διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης (οξύ στο αίμα που παράγεται από τον διαβήτη)
- Προβλήματα με τους νεφρούς (νεφρίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια)
- Προβλήματα με το κεντρικό νευρικό σύστημα (όπως μηνιγγίτιδα)
- Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση
- Μυϊκά προβλήματα (φλεγμονή των μυών που ονομάζεται μυοσίτιδα)
- Φλεγμονή του μυός της καρδιάς (μυοκαρδίτιδα)
- Μια ασθένεια όπου το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει πάρα πολλά κατά τα άλλα φυσιολογικά κύτταρα τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις και ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα (αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση) (βλ. «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» για τη λίστα σημείων και συμπτωμάτων)
- Φλεγμονή του παγκρέατος, που μπορεί να περιλαμβάνει κοιλιακό πόνο, ναυτία και εμετό (παγκρεατίτιδα)
- Προβλήματα σε άλλα σημεία του σώματος (βλ. «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Επαγρυπνείτε για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ λαμβάνετε το LIBTAYO. Βλ. παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες». Αν έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα για να σταματήσουν οι σοβαρότερες αντιδράσεις και να μειωθούν τα συμπτώματά σας. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να καθυστερήσει την επόμενη δόση του LIBTAYO ή να διακόψει τη θεραπεία σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το LIBTAYO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και LIBTAYO

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό εάν παίρνετε ή έχετε πάρει ποτέ οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- ένα φάρμακο για τον καρκίνο που ονομάζεται idelalisib
- φάρμακα που εξασθενούν το ανοσοποιητικό σας σύστημα – π.χ., κορτικοστεροειδή, όπως η πρεδνιζόνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του LIBTAYO. Ωστόσο, μόλις ξεκινήσετε τη θεραπεία με το LIBTAYO, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει κορτικοστεροειδή για να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να έχετε με το LIBTAYO.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

- Το LIBTAYO μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το LIBTAYO.
- Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος:
 - κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το LIBTAYO, και
 - για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για τις μεθόδους αντισύλληψης που πρέπει να χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Θηλασμός

- Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.
- Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το LIBTAYO και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.
- Δεν είναι γνωστό εάν το LIBTAYO περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το LIBTAYO δεν έχει καμία ή έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν αισθάνεστε κουρασμένοι, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα.

Το Libtayo περιέχει L-προλίνη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 105 mg L-προλίνης σε κάθε φιαλίδιο των 7 ml που ισοδυναμεί με 15 mg/ml. Η L-προλίνη μπορεί να είναι επιβλαβής για ασθενείς με υπερπρολιναιμία, μια σπάνια γενετική διαταραχή όπου η L-προλίνη συσσωρεύεται στο σώμα. Εάν εσείς έχετε υπερπρολιναιμία, μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εκτός και εάν σας το έχει συστήσει ο ιατρός σας.

Το Libtayo περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 14 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 7 ml που ισοδυναμούν με 2 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς θα σας χορηγηθεί το LIBTAYO

- Το LIBTAYO θα σας χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική – υπό την εποπτεία ενός γιατρού με εμπειρία στην αντικαρκινική θεραπεία.
- Το LIBTAYO χορηγείται ως ενστάλαξη μέσα σε μία φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).
- Η έγχυση θα έχει διάρκεια περίπου 30 λεπτά.

Πόση ποσότητα θα πάρετε

Το LIBTAYO χορηγείται συνήθως σε δόση 350 mg κάθε 3 εβδομάδες.

Όταν χορηγείται για να συμβάλει στην αποτροπή της επανεμφάνισης του CSCC μετά από χειρουργική επέμβαση, η θεραπεία μπορεί να χορηγείται ως 350 mg κάθε 3 εβδομάδες για 48 εβδομάδες ή 350 mg κάθε 3 εβδομάδες για 12 εβδομάδες και στη συνέχεια 700 mg κάθε 6 εβδομάδες για συνολικά 48 εβδομάδες.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόση ποσότητα LIBTAYO θα πάρετε και πόσες θεραπείες θα χρειαστείτε.

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε εξέταση αίματος για ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Εάν χάσετε ένα ραντεβού

Τηλεφωνήστε στον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό για να κλείσετε άλλο ραντεβού. Είναι πολύ σημαντικό να μη χάσετε καμία δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το LIBTAYO

Μη διακόψετε τη θεραπεία με το LIBTAYO εκτός αν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας. Ο λόγος είναι ότι η διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου.

Κάρτα ασθενούς

Μπορείτε να βρείτε τις πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης στην κάρτα ασθενούς που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να φυλάξετε αυτήν την κάρτα ασθενούς και να τη δείξετε στον(στη) σύντροφό σας ή στους φροντιστές σας.

Εάν έχετε απορίες για τη θεραπεία σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Το LIBTAYO δρα στο ανοσοποιητικό σύστημα και μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή σε σημεία του σώματός σας (βλ. τις καταστάσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 2, «Επαγρυπνείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες»). Η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο σώμα σας και μπορεί να χρειάζεται θεραπεία ή μπορεί να πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με LIBTAYO. Μερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις μπορεί επίσης να οδηγήσουν στον θάνατο.

Αναζητήστε επείγουσα ιατρική φροντίδα εάν έχετε κάποια από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα, ή εάν αυτά επιδεινωθούν:

- **Δερματικά προβλήματα** όπως εξάνθημα ή κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα ή έλκη στο στόμα ή σε άλλους βλεννογόνους.
- **Προβλήματα με τους πνεύμονες (πνευμονίτιδα)** όπως εμφάνιση ή επιδείνωση βήχα, λαχάνιασμα ή πόνος στον θώρακα.
- **Προβλήματα με το έντερο (κολίτιδα)** όπως συχνή διάρροια πολλές φορές με αίμα ή βλέννη, περισσότερη κινητικότητα εντέρου από το συνηθισμένο, μαύρα ή πισσώδη κόπρανα και έντονος πόνος ή ευαισθησία στο στομάχι (κοιλιακή χώρα).
- **Προβλήματα με το συκώτι (ηπατίτιδα)** όπως κιτρίνισμα του δέρματος ή του άσπρου τμήματος των ματιών, σοβαρή ναυτία ή σοβαρός έμετος, πόνος στη δεξιά πλευρά του στομαχιού σας (κοιλιακή χώρα), αίσθημα υπνηλίας, σκουρόχρωμα ούρα (στο χρώμα του τσαγιού), πιο εύκολη αιμορραγία ή μελάνιασμα από το κανονικό και μικρότερο αίσθημα πείνας από το συνηθισμένο.
- **Προβλήματα με αδένες που παράγουν ορμόνες** όπως πονοκέφαλος που δεν υποχωρεί ή ασυνήθιστοι πονοκέφαλοι, γρήγορος κτύπος της καρδιάς, αυξημένη εφίδρωση, μεγαλύτερη αίσθηση κρύου ή ζέστης από το συνηθισμένο, υπερβολική κούραση, ζάλη ή τάση λιποθυμίας, αύξηση ή μείωση του σωματικού βάρους, μεγαλύτερο αίσθημα πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, τριχόπτωση, δυσκοιλιότητα, εάν η φωνή σας γίνει βαθύτερη, πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση, πιο συχνή ούρηση από το συνηθισμένο, ναυτία ή έμετος, πόνος στο στομάχι (κοιλιακή χώρα), αλλαγές στη διάθεση ή στη συμπεριφορά (όπως η μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, ευερεθιστότητα ή αφηρημάδα).
- **Συμπτώματα διαβήτη τύπου 1 ή διαβητική κετοξέωση** όπως μεγαλύτερο αίσθημα πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, συχνότερη ανάγκη για ούρηση, απώλεια βάρους, αίσθημα κόπωσης ή αδιαθεσίας, πόνος στο στομάχι, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία, γλυκιά μυρωδιά στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας, ή διαφορετική οσμή στα ούρα ή τον ιδρώτα σας.
- **Προβλήματα με τους νεφρούς (νεφρίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια)** όπως λιγότερο συχνή ούρηση από το συνηθισμένο, αίμα στα ούρα, πρησμένοι αστράγαλοι και μικρότερο αίσθημα πείνας από το συνηθισμένο.
- **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (μερικές φορές μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή)** όπως ρίγη, τρόμος ή πυρετός, κνησμός ή εξάνθημα, έξαψη ή πρήξιμο στο πρόσωπο, λαχάνιασμα ή συριγμός, αίσθημα ζάλης ή τάση λιποθυμίας και πόνος στην πλάτη ή στον αυχένα, ναυτία, έμετος ή κοιλιακός πόνος.
- **Προβλήματα σε άλλα σημεία του σώματος** όπως:
 - **Προβλήματα στο νευρικό σύστημα** όπως πονοκέφαλος ή αυχενική δυσκαμψία, πυρετός, αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας, ρίγη, έμετος, σύγχυση, προβλήματα με τη μνήμη ή αίσθημα υπνηλίας, σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις), το να βλέπετε ή να ακούτε πράγματα που δεν υπάρχουν πραγματικά (ψευδαισθήσεις), σοβαρή μυϊκή αδυναμία, μυρμηκίαση, μούδιασμα, αδυναμία ή πόνος με αίσθημα καύσου στα χέρια ή στα πόδια, παράλυση των άκρων
 - **Προβλήματα στους μύες και τις αρθρώσεις** όπως πόνος ή πρήξιμο στις αρθρώσεις, μυϊκός πόνος, μυϊκή αδυναμία ή δυσκαμψία
 - **Οφθαλμολογικά προβλήματα** όπως αλλαγές στην όραση, πόνος ή κοκκίνισμα στα μάτια, ευαισθησία στο φως
 - **Προβλήματα στην καρδιά και στο κυκλοφορικό** όπως αλλαγές στον κτύπο της καρδιάς, η καρδιά κτυπά γρήγορα, φαίνεται ότι παραλείπει έναν κτύπο ή αίσθημα παλμών, πόνος στον θώρακα, λαχάνιασμα
 - **Άλλα:** ξηρότητα σε πολλά μέρη του σώματος από το στόμα έως τα μάτια, τη μύτη, τον λαιμό και τις ανώτερες στιβάδες του δέρματος, μελάνιασμα του δέρματος ή αιμορραγία, διόγκωση του ήπατος και/ή του σπλήνα, διόγκωση των λεμφαδένων.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cemiplimab μόνο του:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αίσθημα κόπωσης
- πόνος στους μύες ή στα οστά
- εξάνθημα
- διάρροια (χαλαρά κόπρανα)
- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων
- ναυτία
- μειωμένο αίσθημα πείνας
- κνησμός
- δυσκοιλιότητα
- βήχας
- πόνος στο στομάχι (πόνος στην κοιλιακή χώρα)
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- εμετός
- λαχάνιασμα
- πυρετός
- λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
- πονοκέφαλος
- πρήξιμο (οίδημα)
- προβλήματα με τον θυρεοειδή αδένα (υπερθυρεοειδισμός και υποθυρεοειδισμός)
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- περιοχές από παχύ, φολιδωτό δέρμα ή κρούστα δέρματος (ακτινική κεράτωση)
- βήχας, φλεγμονή των πνευμόνων
- αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση
- φλεγμονή του ήπατος
- φλεγμονή των εντέρων [διάρροια, περισσότερη κινητικότητα εντέρου από το συνηθισμένο, μαύρα ή πισσώδη κόπρανα, έντονος πόνος ή ευαισθησία στο στομάχι (κοιλιακή χώρα)]
- φλεγμονή του στόματος
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας
- φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μυρμήγκιασμα, μούδιασμα, αδυναμία ή πόνο με αίσθημα καύσου στα χέρια ή στα πόδια
- φλεγμονή των νεφρών.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- πόνος στις αρθρώσεις, πρήξιμο, πολυαρθρίτιδα και υγρό στις αρθρώσεις
- μώλωπες στο δέρμα ή αιμορραγία
- φλεγμονή του θυρεοειδούς
- φλεγμονή του καρδιακού μυός, που μπορεί να παρουσιαστεί ως λαχάνιασμα, ακανόνιστος καρδιακός κτύπος, αίσθημα κόπωσης ή πόνος στον θώρακα
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια
- μυϊκή αδυναμία
- φλεγμονή του αδένα της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου
- φλεγμονή της επένδυσης της καρδιάς
- ξηρότητα σε πολλά μέρη του σώματος, από το στόμα έως τα μάτια, τη μύτη τον λαιμό και τις ανώτερες στιβάδες του δέρματος
- φλεγμονή των μυών, η οποία ενδέχεται να περιλαμβάνει μυϊκό πόνο ή μυϊκή αδυναμία (μυοσίτιδα) και ενδέχεται να σχετίζεται με εξάνθημα (δερματομυοσίτιδα)
- φλεγμονή της επένδυσης του στομάχου

- μυϊκός πόνος ή δυσκαμψία (ρευματική πολυμυαλγία)
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα). Τα σημεία και συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν στομαχικό (κοιλιακό) πόνο, ναυτία και εμετό.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- φλεγμονή των μεμβρανών του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, η οποία μπορεί να οφείλεται σε λοίμωξη
- διαβήτης τύπου 1 που μπορεί να περιλαμβάνει μεγαλύτερο αίσθημα πείνας ή δίνας από το συνηθισμένο, πιο συχνή ανάγκη για ούρηση, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης, ή διαβητική κετοξέωση
- πόνος, ερεθισμός, κνησμός ή κοκκίνισμα στα μάτια, φλεγμονή, θολή όραση, δυσάρεστη ευαισθησία στο φως (ραγοειδίτιδα και κερατίτιδα)
- προσωρινή φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί πόνο, αδυναμία και παράλυση στα άκρα
- μία κατάσταση κατά την οποία οι μύες εξασθενούν και κουράζονται εύκολα, μυϊκός πόνος

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί (μη γνωστή συχνότητα):

- απόρριψη μεταμόσχευσης οργάνου
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης. Τα σημεία και τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ανάγκη ούρησης, αιματουρία, άλγος ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα
- αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση. Μια ασθένεια στην οποία το ανοσοποιητικό σας σύστημα παράγει πάρα πολλά κατά τα άλλα φυσιολογικά κύτταρα τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις και ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διόγκωση του ήπατος και/ή του σπλήνα, δερματικό εξάνθημα, διόγκωση των λεμφαδένων, αναπνευστικά προβλήματα, εύκολους μώλωπες, προβλήματα στα νεφρά και την καρδιά
- κοιλιοκάκη (χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως στομαχικό άλγος, διάρροια και τυμπανισμός μετά την κατανάλωση τροφών που περιέχουν γλουτένη)
- έλλειψη ή μείωση των πεπτικών ενζύμων που παράγονται από το πάγκρεας (εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων
- τριχόπτωση
- πόνος στους μύες ή στα οστά
- ναυτία
- αίσθημα κόπωσης
- φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μυρμηγκιασμο, μούδιασμα, αδυναμία ή πόνο με αίσθημα καύσου στα χέρια ή στα πόδια
- υψηλό σάκχαρο στο αίμα
- μειωμένο αίσθημα πείνας
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα)
- δυσκοιλιότητα
- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων
- λαχάνιασμα
- εξάνθημα
- εμετός
- απώλεια βάρους
- δυσκολία στον ύπνο

- διάρροια (χαλαρά κόπρανα)
- χαμηλά επίπεδα μίας πρωτεΐνης στο αίμα που ονομάζεται «λευκωματίνη».

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας
- προβλήματα με τον θυρεοειδή αδέν (υπερθυρεοειδισμός και υποθυρεοειδισμός)
- βήχας, φλεγμονή των πνευμόνων
- κνησμός
- φλεγμονή των νεφρών
- φλεγμονή των εντέρων [διάρροια, περισσότερη κινητικότητα εντέρου από το συνηθισμένο, μαύρα ή πισσώδη κόπρανα, έντονος πόνος ή ευαισθησία στο στομάχι (κοιλιακή χώρα)]
- πόνος στις αρθρώσεις, πρήξιμο, πολυαρθρίτιδα και υγρό στις αρθρώσεις.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- φλεγμονή του θυρεοειδούς
- σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις
- διαβήτη τύπου 1 που μπορεί να περιλαμβάνει μεγαλύτερο αίσθημα πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, συχνότερη ανάγκη για ούρηση, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί (μη γνωστής συχνότητας):

- Κοιλιοκάκη (χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως στομαχικό άλγος, διάρροια και τυμπανισμός μετά την κατανάλωση τροφών που περιέχουν γλουτένη)
- Έλλειψη ή μείωση των πεπτικών ενζύμων που παράγονται από το πάγκρεας (εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το LIBTAYO

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προετοιμασμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χορηγηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί ως εξής:

- σε θερμοκρασία δωματίου έως 25 °C για όχι περισσότερο από 8 ώρες από τη στιγμή της προετοιμασίας της έγχυσης έως το τέλος της έγχυσης.

Η

- σε ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C για όχι περισσότερο από 10 ημέρες από τη στιγμή της προετοιμασίας της έγχυσης έως το τέλος της έγχυσης. Αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος προς έγχυση για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιείται και θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το LIBTAYO

Η δραστική ουσία είναι το cemiplimab:

- Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 50 mg cemiplimab.
- Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg cemiplimab σε 7 ml πυκνού διαλύματος.

Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-προλίνη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του LIBTAYO και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το LIBTAYO πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) παρέχεται ως διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο στείρο διάλυμα, το οποίο μπορεί να περιέχει ίχνη διάφανων έως λευκών σωματιδίων.

Κάθε κουτί περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο με 7 ml πυκνού διαλύματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Danmark

Regeneron Ireland DAC

Tlf: 80 20 03 57

Deutschland

Regeneron GmbH

Tel.: 0800 330 4267

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ

Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.

Τηλ: 00800 44146336

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

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft

Tel.: 06-809-93029

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Tel: 80065169

Nederland

Regeneron Ireland DAC

Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC

Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC

Tel: 01206094094

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης

Προετοιμασία

- Επιθεωρείτε οπτικά το φαρμακευτικό προϊόν για την παρουσία σωματιδιακής ύλης και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το LIBTAYO είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα, το οποίο μπορεί να περιέχει ίχνη διάφανων έως λευκών σωματιδίων.
- Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει εξωγενή σωματιδιακή ύλη εκτός από ίχνη διαφανών προς λευκών σωματιδίων.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αντλήστε 7 ml (350 mg) από το φιαλίδιο του LIBTAYO και μεταφέρετέ το σε σάκκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Αναμειξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Μην ανακινείτε το διάλυμα. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 1 mg/ml και 20 mg/ml. Χρησιμοποιήστε 2 φιαλίδια για δόσεις των 700 mg.
- Το LIBTAYO προορίζεται για μία χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλαξη του αραιωμένου διαλύματος

Το LIBTAYO δεν περιέχει συντηρητικό.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προετοιμασμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χορηγηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί ως εξής:

- σε θερμοκρασία δωματίου έως 25 °C για όχι περισσότερο από 8 ώρες από τη στιγμή της προετοιμασίας της έγχυσης έως το τέλος της έγχυσης.
Ή
- σε ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C για όχι περισσότερο από 10 μέρες από τη στιγμή της προετοιμασίας της έγχυσης έως το τέλος της έγχυσης. Αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

Μην καταψύχετε.

Χορήγηση

- Το LIBTAYO προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών μέσω μίας ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης φίλτρο, ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο (μέγεθος πόρων 0,2 micron έως 5 micron).
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φάρμακα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.