

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LIBTAYO 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 50 mg semiplimabia.
Yksi injektiopullo sisältää 350 mg semiplimabia 7 ml:ssa liuosta.

Semiplimabi tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasolususpensioviljelmässä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 6,0 ja osmolaalisuus 300–360 mmol/kg. Kertakäyttöön tarkoitettussa injektiopullossa oleva liuos saattaa sisältää hyvin pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

LIBTAYO on tarkoitettu monoterapiana ihon metastasoituneen tai paikallisesti edenneen okasolusyövän hoitoon aikuisille potilaille, kun potilas ei sovellu saamaan parantavaa leikkaushoitoa tai parantavaa sädehoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Annostus

Suosittelun annos

Suosittelun semiplimabiannos on 350 mg kolmen viikon välein ja se annetaan 30 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon.

Hoitoa voidaan jatkaa, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Annoksen muuttaminen

Annoksen pienentämistä ei suositella. Yksilöllinen turvallisuus ja siedettävyyden saattaminen edellyttää hoidon lykkäämistä tai lopettamista. Suositukset annoksen muuttamisesta haittavaikutusten vuoksi on esitetty taulukossa 1.

Taulukossa 1 on esitetty yksityiskohtaiset ohjeet immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

Taulukko 1: Suositellut hoitoon tehtävät muutokset

Haittavaikutus ^a	Vaikeusaste ^b	Annoksen muuttaminen	Muut toimenpiteet
Immuunivälitteiset haittavaikutukset			
Pneumoniitti	Aste 2	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitussannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, jos pneumoniitti lievittyy asteeseen 0–1 ja pysyy tällä tasolla, kun kortikosteroidiannos on pienennetty asteittain korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle	
	Aste 3 tai 4 tai uusiutunut aste 2	Pysyvä lopettaminen	Aloitussannos 2–4 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
Paksusuolitulehdus	Aste 2 tai 3	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitussannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, jos paksusuolitulehdus tai ripuli lievittyy asteeseen 0–1 ja pysyy tällä tasolla, kun kortikosteroidiannos on pienennetty asteittain korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle	
	Aste 4 tai uusiutunut aste 3	Pysyvä lopettaminen	Aloitussannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
Maksatulehdus	Aste 2 ja ASAT tai ALAT > 3 – 5 × ULN tai kokonaisbilirubiini > 1,5 – 3 × ULN	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitussannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, jos maksatulehdus lievittyy asteeseen 0–1 ja pysyy tällä tasolla, kun kortikosteroidiannos on pienennetty asteittain korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle, tai ASAT- tai ALAT-arvo palautuu lähtötasolle kortikosteroidihoidon asteittaisen lopettamisen jälkeen	
	Aste ≥ 3 ja ASAT tai ALAT > 5 × ULN tai kokonaisbilirubiini > 3 × ULN	Pysyvä lopettaminen	Aloitussannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
Hypotyreoosi	Aste 3 tai 4	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitetaan kilpirauhashormonikorvaushoito kliinisen tarpeen mukaan
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, kun hypotyreoosi lievittyy asteeseen 0 tai 1 tai on muuten kliinisesti vakaa	

Taulukko 1: Suositellut hoitoon tehtävät muutokset

Haittavaikutus^a	Vaikeusaste^b	Annoksen muuttaminen	Muut toimenpiteet
Hypertyreoosi	Aste 3 tai 4	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitetaan oireenmukainen hoito
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, kun hypertyreoosi lievittyy asteeseen 0 tai 1 tai on muuten kliinisesti vakaa	
Hypofysiitti	Aste 2–4	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitusannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain, lisäksi hormonikorvaushoito kliinisen tarpeen mukaan
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, jos hypofysiitti lievittyy asteeseen 0–1 ja pysyy tällä tasolla, kun kortikosteroidiannos on pienennetty asteittain korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle, tai on muuten kliinisesti vakaa	
Lisämunuaisten vajaatoiminta	Aste 2–4	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitusannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain, lisäksi hormonikorvaushoito kliinisen tarpeen mukaan
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, jos lisämunuaisten vajaatoiminta lievittyy asteeseen 0–1 ja pysyy tällä tasolla, kun kortikosteroidiannos on pienennetty asteittain korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle, tai on muuten kliinisesti vakaa	
Tyypin 1 diabetes	Aste 3 tai 4 (hyperglykemia)	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitetaan hoito veren glukoosipitoisuutta alentavilla lääkkeillä kliinisen tarpeen mukaan
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, kun diabetes lievittyy asteeseen 0 tai 1 tai on muuten kliinisesti vakaa	
Haittavaikutukset iholla	Aste 2 ja kesto yli 1 viikko, aste 3 tai	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitusannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
	epäilty Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi	LIBTAYO-hoitoa jatketaan, jos ihoreaktio lievittyy asteeseen 0–1 ja pysyy tällä tasolla, kun kortikosteroidiannos on pienennetty asteittain korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle	
	Aste 4 tai varmistettu Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Pysyvä lopettaminen	Aloitusannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain

Taulukko 1: Suositellut hoitoon tehtävät muutokset

Haittavaikutus^a	Vaikeusaste^b	Annoksen muuttaminen	Muut toimenpiteet
Immuunivälitteiset ihoreaktiot tai muut immuunivälitteiset haittavaikutukset potilailla, jotka ovat aiemmin saaneen idelalisibia	Aste 2	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitetaan välittömästi hoito, johon kuuluu prednisoni aloitusannoksena 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, jos ihoreaktio tai muu immuunivälitteinen haittavaikutus lievittyy asteeseen 0–1 ja pysyy tällä tasolla, kun kortikosteroidiannos on pienennetty asteittain korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle	
	Aste 3 tai 4 (umpierityssairauksia lukuun ottamatta) tai uusiutunut aste 2	Pysyvä lopettaminen	Aloitetaan välittömästi hoito, johon kuuluu prednisoni aloitusannoksena 1–2 mg/kg/vrk tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
Munuaistulehdus, johon liittyy munuaisen toimintahäiriö	Asteen 2 kreatiniiniarvon suureneminen	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitusannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, jos munuaistulehdus lievittyy asteeseen 0–1 ja pysyy tällä tasolla, kun kortikosteroidiannos on pienennetty asteittain korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle	
	Asteen 3 tai 4 kreatiniiniarvon suureneminen	Pysyvä lopettaminen	Aloitusannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain

Taulukko 1: Suositellut hoitoon tehtävät muutokset

Haittavaikutus ^a	Vaikeusaste ^b	Annoksen muuttaminen	Muut toimenpiteet
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset (kuten mm. paraneoplastinen enkefalomyeliitti, aivokalvotulehdus, lihastulehdus, kiinteän elinsiirteen hyljintä, käänteishyljintä, Guillain-Barrén oireyhtymä, keskushermoston tulehdus, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia, enkefaliitti, myasthenia gravis, perifeerinen neuropatia, sydänlihastulehdus, sydänpussitulehdus, immuuni trombosytopeeninen purppura, vaskuliitti, nivelsärky, nivelulehdus, lihasheikkous, myalgia, polymyalgia rheumatica, Sjögrenin oireyhtymä, sarveiskalvotulehdus, suutulehdus ja kilpirauhastulehdus)	Aste 2 tai 3 reaktion tyyppin mukaan	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitetaan oireenmukainen hoito, johon kuuluu aloitushoitona 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito kliinisen tarpeen mukaan, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, jos muu immuunivälitteinen haittavaikutus lievittyy asteeseen 0–1 ja pysyy tällä tasolla, kun kortikosteroidiannos on pienennetty asteittain korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle	
	<ul style="list-style-type: none"> – Aste 3 reaktion tyyppin perusteella tai aste 4 (umpierityssairauksia lukuun ottamatta) – Asteen 3 tai 4 neurologinen toksisuus – Asteen 3 tai 4 sydänlihastulehdus tai sydänpussitulehdus – Immuunivälitteinen uusiutunut asteen 3 haittavaikutus – Immuunivälitteiset pitkäkestoiset asteen 2 tai 3 haittavaikutukset, joiden kesto on vähintään 12 viikkoa (umpierityssairauksia lukuun ottamatta) – Kortikosteroidiannosta ei pystytä pienentämään korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle 12 viikon kuluessa 		Pysyvä lopettaminen
Infuusioon liittyvät reaktiot^a			
Infuusioon liittyvä reaktio	Aste 1 tai 2	Infuusio keskeytettävä tai infuusionopeutta pienennettävä	Aloitetaan oireenmukainen hoito
	Aste 3 tai 4	Pysyvä lopettaminen	

ALAT: alaniiniaminotransferaasi; ASAT: aspartaattiaminotransferaasi; ULN: viitealueen yläraja.

^a Ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8.

^b Haittavaikutusten vaikeusasteluokat on arvioitava voimassa olevien NCI-CTCAE-kriteerien (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) mukaisesti.

Potilaskortti

Kaikkien LIBTAYO-valmistetta määrävien henkilöiden on tutustuttava koulutusmateriaaliin ja kerrottava potilaille potilaskortista, jossa selitetään, miten potilaan on toimittava, jos hänellä ilmenee

oireita, jotka viittaavat immuunivälitteisiin haittavaikutuksiin tai infuusioon liittyviin reaktioihin. Lääkäri antaa jokaiselle potilaalle potilaskortin.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

LIBTAYO-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttamista iäkkäillä potilailla ei suositella. Semiplimabialtistus on vastaavanlainen kaikissa ikäryhmissä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

LIBTAYO-annoksen muuttamista ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. LIBTAYO-valmisteen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) on vain vähän tietoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. LIBTAYO-valmistetta ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoa annossuosituksen antamiseen (ks. kohta 5.2).

Antotapa

LIBTAYO annetaan laskimoon. LIBTAYO annetaan infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana käyttämällä laskimoyhteyttä, jossa on steriili, pyrogeenivapaa, vähän valkuaista sitova in-line- tai add-on-suodatin (huokoskoko 0,2–5 mikronia).

Samalla infuusiolinjalla ei saa antaa samanaikaisesti muita lääkevalmisteita.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero kirjattava selkeästi.

Immuunivälitteiset haittavaikutukset

Semiplimabin käytön yhteydessä on havaittu vaikeita ja kuolemaan johtaneita immuunivälitteisiä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.8). Tällaiset immuunivälitteiset reaktiot saattavat liittyä mihin tahansa elimiin. Useimmat immuunivälitteiset reaktiot ilmenevät semiplimabihoidon aikana, mutta immuunivälitteisiä haittavaikutuksia voi ilmaantua semiplimabihoidon lopettamisen jälkeenkin.

Semiplimabia tai muita PD-1:n tai PD-L1:n estäjiä saaneilla potilailla voi ilmetä samanaikaisesti useampaan kuin yhteen elinjärjestelmään kohdistuvia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, kuten lihastulehdus ja sydänlihastulehdus tai myasthenia gravis.

Potilaita on tarkkailtava immuunivälitteisiin haittavaikutuksiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on hoidettava muuttamalla semiplimabihoitoa ja antamalla hormonikorvaushoitoa (jos se on kliinisesti tarpeen) ja kortikosteroideja. Jos epäillään immuunivälitteistä haittavaikutusta, potilas on tutkittava immuunivälitteisen haittavaikutuksen

varmistamiseksi ja muiden syiden, kuten tulehduksen, poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan semiplimabihoidosta on pidättäydyttävä toistaiseksi tai semiplimabihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteistä pneumoniittia, joka määritellään siten, että sen hoito edellyttää kortikosteroidien käyttöä, eikä sille ole selviä vaihtoehtoisia syitä, ja jotkin tapauksista ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava pneumoniittiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta, ja muut kuin immuunivälitteiseen pneumoniittiin viittaavat syyt on suljettava pois. Jos epäillään pneumoniittia, potilaalle on tehtävä kuvantamistutkimus kliiniseen arvioon perustuvan tarpeen mukaan ja potilasta on hoidettava muuttamalla semiplimabihoitoa ja antamalla kortikosteroideja. (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteistä ripulia tai paksusuolitulehdusta, joiden hoito määritelmän mukaan edellyttää kortikosteroidien käyttöä ja joille ei ole selviä vaihtoehtoisia syitä (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava ripuliin tai paksusuolitulehdukseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta ja potilasta on hoidettava muuttamalla semiplimabihoitoa ja antamalla ripulin hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä ja kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen maksatulehdus

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteistä maksatulehdusta, jonka hoito määritelmän mukaan edellyttää kortikosteroidien käyttöä ja jolle ei ole selviä vaihtoehtoisia syitä, ja jotkin tapauksista ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaalle on tehtävä maksan toimintakokeet poikkeavuuksien varalta ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana kliiniseen arvioon perustuvan tarpeen mukaan, ja potilasta on hoidettava muuttamalla semiplimabihoitoa ja antamalla kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteisiä umpierityssairauksia, joiden määritelmä on, että ne ovat hoidon aikana alkaneita tai pahentuneita umpierityssairauksia, joille ei ole selviä vaihtoehtoisia syitä (ks. kohta 4.8).

Kilpirauhasen toimintahäiriöt (hypotyreoosi ja hypertyreoosi)

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteisiä kilpirauhasen toimintahäiriöitä, ja niitä voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Potilaiden kilpirauhasen toiminnan muutoksia on seurattava hoidon alkaessa ja säännöllisesti hoidon aikana kliiniseen arvioon perustuvan tarpeen mukaan (ks. kohta 4.8). Potilasta on hoidettava antamalla hormonikorvaushoitoa (tarvittaessa) ja muuttamalla semiplimabihoitoa. Hypertyreoosi hoidetaan normaalin hoitokäytännön mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Hypofysiitti

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteistä hypofysiittiä (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava hypofysiittiin viittaavien oireiden ja löydösten varalta ja potilasta on hoidettava muuttamalla semiplimabihoitoa sekä antamalla kortikosteroideja ja hormonikorvaushoitoa kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Lisämunaisten vajaatoiminta

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu lisämunaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava lisämunaisten vajaatoimintaan viittaavien oireiden ja löydösten varalta hoidon aikana ja sen jälkeen, ja potilasta on hoidettava muuttamalla semiplimabihoitoa sekä antamalla kortikosteroideja ja hormonikorvaushoitoa kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Tyyppin 1 diabetes

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteistä tyyppin 1 diabetesta, myös diabeettista ketoasidoosia (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava hyperglykemiaan ja diabetekseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta kliiniseen arvioon perustuvan tarpeen mukaan, ja potilasta on hoidettava

veren glukoosipitoisuutta alentavilla lääkkeillä tai insuliinilla ja muuttamalla semiplimabihoitoa (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteiset haittavaikutukset iholla

Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia iholla, joiden määritelmä on, että niiden hoito edellyttää kortikosteroidien käyttöä, eikä niille ole selviä vaihtoehtoisia syitä, on raportoitu semiplimabioidon yhteydessä, mukaan lukien vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (osa tapauksista kuolemaan johtaneita) ja muita reaktioita iholla, kuten ihottumaa, erythema multiformea ja pemfigoidia (ks. kohta 4.8).

Potilasta on tarkkailtava epäilyihin vaikeisiin ihoreaktioihin viittaavien oireiden varalta ja muut syyt on suljettava pois. Potilasta on hoidettava muuttamalla semiplimabihoitoa ja antamalla kortikosteroideja (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla on Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita, hänet on ohjattava erikoissairaanhoidon piiriin arviointia ja hoitoa varten, ja hoitoon on tehtävä muutoksia (ks. kohta 4.2).

Stevens-Johnsonin oireyhtymää, kuolemaan johtanutta toksista epidermaalista nekrolyysiä ja suutulehduksia on ilmennyt yhden semiplimabiannoksen saamisen jälkeen aiemmin idelalisibia saaneilla potilailla, jotka osallistuivat kliiniseen tutkimukseen, jossa arvioitiin semiplimabia non-Hodgkin-lymfooman hoidossa, ja jotka olivat saaneet sulfa-antibiootteja lyhyen ajan sisällä ennen tutkimukseen osallistumista (ks. kohta 4.8). Potilasta on hoidettava muuttamalla semiplimabihoitoa ja antamalla kortikosteroideja, kuten edellä on kuvattu (ks. kohta 4.2).

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteistä munuaistulehdusta, joka määritellään siten, että sen hoito edellyttää kortikosteroidien käyttöä eikä ole selviä vaihtoehtoisia syitä (ks. kohta 4.8). Potilasta on tarkkailtava munuaisten toiminnan muutosten varalta. Potilasta on hoidettava muuttamalla semiplimabihoitoa ja antamalla kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu muita kuolemaan johtaneita ja henkeä uhanneita immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, kuten paraneoplastista enkefalomyeliittiä, aivokalvontulehdusta ja lihastulehdusta (ks. kohta 4.8, muut immuunivälitteiset haittavaikutukset).

Epäillyt immuunivälitteiset haittavaikutukset on arvioitava muiden syiden poissulkemiseksi. Potilasta on seurattava immuunivälitteisten haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava muuttamalla semiplimabihoitoa ja antamalla kortikosteroideja kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.8).

PD-1:n estäjiä saaneilla potilailla on myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa ilmoitettu kiinteiden elinsiirteiden hyljintää. Semiplimabihoito saattaa suurentaa hyljinnän riskiä potilailla, joille on tehty kiinteän elimen siirto. Näiden potilaiden kohdalla on harkittava semiplimabioidon hyötyjä verrattuna mahdollisen hyljintäreaktion riskiin. Allogeeninen hematopoieettisten kantasolujen siirron yhteydessä muita PD-1:n tai PD-L1:n estäjiä saaneilla potilailla on myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitettu käänteishyljintätapauksia.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Semiplimabi voi aiheuttaa vaikeita tai hengenvaarallisia infuusioon liittyviä reaktioita (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava infuusioon liittyviin reaktioihin viittaavien oireiden ja löydösten varalta, ja potilaita on hoidettava muuttamalla semiplimabihoitoa ja antamalla kortikosteroideja. Semiplimabi-infuusio on keskeytettävä tai infuusionopeutta on pienennettävä, jos potilaalla ilmenee lievä tai kohtalainen infuusioon liittyvä reaktio. Infuusion anto on lopetettava ja semiplimabihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla ilmenee vaikea (vaikeusasteen 3) tai hengenvaarallinen (vaikeusasteen 4) infuusioon liittyvä reaktio (ks. kohta 4.2).

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Potilaat, joilla oli aktiivinen tulehdus tai joilla oli immuunipuutos, suljettiin pois päätutkimuksesta. Täydellinen lista tutkimuksesta pois suljetuista potilaista, ks. kohta 5.1.

Koska semiplimabin käytöstä näille potilasryhmille ei ole tietoja, sen käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja käytön on perustuttava hyötyjen ja riskien potilaskohtaiseen huolelliseen arviointiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Semiplimabilla ei ole tehty farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Systeemisten kortikosteroidien tai immuunisalpaajien, lukuunottamatta fysiologisia annoksia systeemisiä kortikosteroideja (≤ 10 mg/vrk prednisonia tai vastaavaa), käyttöä on vältettävä ennen semiplimabihoidon aloittamista, koska ne saattavat heikentää semiplimabin farmakodynaamista vaikutusta ja tehoa. Systeemisiä kortikosteroideja tai muita immuunisalpaajia voidaan kuitenkin käyttää semiplimabihoidon aloittamisen jälkeen immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä semiplimabihoidon aikana ja vähintään neljän kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Raskaus

Semiplimabilla ei ole tehty eläinten lisääntymistutkimuksia. Tietoja semiplimabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole saatavilla. Eläinkokeissa on osoitettu, että PD-1/PD-L1-reitin inhibointi voi suurentaa kehittyvän sikiön kuolemaan johtavan immuunivälitteisen hyljintäreaktion riskiä (ks. kohta 5.3).

Ihmisen IgG4:n tiedetään läpäisevän istukan. Semiplimabi on IgG4, joten se saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Semiplimabin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei kliinisen hyödyn katsota olevan mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö semiplimabi ihmisen rintamaitoon. Vasta-aineiden (IgG4 mukaan lukien) tiedetään erittyvän ihmisen rintamaitoon, joten rintaruokittavaan vastasyntyneeseen/vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Jos imettävä nainen valitsee semiplimabihoidon, hänelle on kerrottava, ettei hän saa imettää semiplimabihoidon aikana eikä vähintään 4 kuukauteen viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Semiplimabin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinisiä tietoja. Kolmen kuukauden mittaisessa toistuvilla annoksilla tehdyssä hedelmällisyyttä arvioineessa tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyden arviointiin liittyvissä muuttujissa tai urosten ja naaraiden sukupuolielimissä sukukypsyyden saavuttaneilla cynomolgus-apinoilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Semiplimabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Semiplimabihoidon jälkeen on raportoitu ilmenneen väsymystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Semiplimabin käytön yhteydessä voi ilmetä immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Useimmat niistä, vaikeat reaktiot mukaan lukien, häviävät asianmukaisen hoidon aloittamisen tai semiplimabihoidon lopettamisen jälkeen (ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Semiplimabin turvallisuutta on arvioitu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (R2810-ONC-1423 ja R2810-ONC-1540), joissa semiplimabia annettiin monoterapiana 591 potilaalle, joilla oli pitkälle edennyt kiinteä pahanlaatuinen kasvain ja joista 219 potilaalla oli pitkälle edennyt ihon okasolusyöpä. Näistä 219 potilaasta 131:llä oli metastasoitunut ihon okasolusyöpä (nodaalinen tai systeeminen) ja 88 potilaalla oli paikallisesti edennyt ihon okasolusyöpä. Kliinisissä tutkimuksissa 20,3 %:lla semiplimabia saaneista potilaista ilmeni immuunivälitteisiä haittavaikutuksia sisältäen vaikeusasteet 5 (0,7 %), 4 (1,2 %) ja 3 (6,3 %). Immuunivälitteiset haittavaikutukset johtivat semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen 4,4 %:lla potilaista. Yleisimmät immuunivälitteiset haittavaikutukset olivat hypotyreoosi (7,1 %), pneumoniitti (3,7 %), ihoreaktiot (2,0 %), hypertyreosi (1,9 %) ja maksatulehdus (1,9 %) (ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä, Varoituksen ja käyttöön liittyvät varoitukset kohdassa 4.4 ja suositellut hoitoon tehtävät muutokset kohdassa 4.2).

Haittavaikutukset olivat vakavia 8,6 %:lla potilaista ja johtivat semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen 5,8 %:lla potilaista.

Semiplimabihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 on lueteltu haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Taulukko haittavaikutuksista semiplimabia saaneilla potilailla			
Elinluokka Suositeltu termi	Vaikeusasteet 1-5 (yleisyysluokka)	Vaikeusasteet 1-5 (%)	Vaikeusasteet 3-5 (%)
Immuunijärjestelmä			
infuusioon liittyvä reaktio	Yleinen	4,1	0
Sjögrenin oireyhtymä	Melko harvinainen	0,5	0
immuuni trombosytopeeninen purppura	Melko harvinainen	0,2	0
vaskuliitti	Melko harvinainen	0,2	0
kiinteän elinsiirteen hyljintä ^a	Tuntematon	--	--
Umpieritys			
hypotyreoosi	Yleinen	9,6	0
hypertyreoosi	Yleinen	2,7	0
tyypin 1 diabetes ^b	Melko harvinainen	0,7	0,7
lisämunuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	0,5	0,5
hypofysiitti	Melko harvinainen	0,5	0,5
kilpirauhastulehdus	Melko harvinainen	0,2	0
Hermosto			
paraneoplastinen enkefalomyeliitti	Melko harvinainen	0,2	0,2

Taulukko 2: Taulukko häirtavaikutuksista semiplimabia saaneilla potilailla			
Elinluokka Suositteltu termi	Vaikeusasteet 1-5 (yleisyysluokka)	Vaikeusasteet 1-5 (%)	Vaikeusasteet 3-5 (%)
krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia	Melko harvinainen	0,5	0
enkefaliitti	Melko harvinainen	0,5	0,5
aivokalvotulehdus ^c	Melko harvinainen	0,5	0,5
Guillain-Barrén oireyhtymä	Melko harvinainen	0,2	0,2
keskushermoston tulehdus	Melko harvinainen	0,2	0
perifeerinen neuropatia ^d	Melko harvinainen	0,5	0
myasthenia gravis	Melko harvinainen	0,2	0
Silmät			
sarveiskalvotulehdus	Melko harvinainen	0,5	0
Sydän			
sydänlihastulehdus ^e	Melko harvinainen	0,5	0,5
sydänpussitulehdus ^f	Melko harvinainen	0,5	0,5
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
pneumoniitti	Yleinen	5,9	2,3
hengenahdistus ^g	Yleinen	2,6	0,3
Ruoansulatuselimistö			
ripuli ^h	Hyvin yleinen	13,2	0,5
suutulehdus	Yleinen	2,4	0
Maksa ja sappi			
maksatulehdus ⁱ	Yleinen	1,4	1,4
Iho ja ihonalainen kudος			
ihottuma ^j	Hyvin yleinen	23,3	1,4
kutina ^k	Hyvin yleinen	12,3	0
Luusto, lihakset ja sidekudos			
nivelsärky	Yleinen	5,0	0
lihas- ja luukipu ^l	Yleinen	4,1	0,5
niveltulehdus ^m	Yleinen	1,4	0,5
lihasheikkous	Melko harvinainen	0,9	0
polymyalgia rheumatica	Melko harvinainen	0,5	0
lihastulehdus ⁿ	Harvinainen	< 0,1	< 0,1
Munuaiset ja virtsatiet			
munuaistulehdus	Melko harvinainen	0,5	0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit			
väsytys ⁿ	Hyvin yleinen	21,5	0,9

Taulukko 2: Taulukko haittavaikutuksista semiplimabia saaneilla potilailla			
Elinluokka Suositeltu termi	Vaikeusasteet 1-5 (yleisyysluokka)	Vaikeusasteet 1-5 (%)	Vaikeusasteet 3-5 (%)
Tutkimukset			
kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo	Yleinen	5,5	0,5
kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo	Yleinen	5,0	0,9
kohonnut veren alkalisen fosfaatin arvo	Yleinen	2,7	0
kohonnut veren kreatiniiniarvo	Yleinen	1,8	0

Haittavaikutusten vaikeusasteluokat arvioitiin NCI-CTCAE versio 4,03 -kriteerien (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) mukaisesti.

- ^a. Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tapahtuma
- ^b. Tyypin 1 diabetes on yhdistetty termi, joka sisältää diabeteksen, diabeettisen ketoasidoosin, tyypin 1 diabeteksen.
- ^c. Aivokalvotulehdus on yhdistetty termi, joka sisältää aivokalvotulehduksen ja aseptisen aivokalvotulehduksen.
- ^d. Perifeerinen neuropatia on yhdistetty termi, joka sisältää perifeerisen neuropatian ja neuritiin.
- ^e. Sydänlihastulehdus on yhdistetty termi, joka sisältää autoimmuunin sydänlihastulehduksen ja sydänlihastulehduksen.
- ^f. Sydänpussitulehdus on yhdistetty termi, joka sisältää autoimmuunin sydänpussitulehduksen ja sydänpussitulehduksen.
- ^g. Esiintymistiheys perustuu tietoihin 2 184 potilaasta, jotka osallistuivat meneillään oleviin eri syöpätyyppejä koskeviin kliinisiin tutkimuksiin.
- ^h. Ripuli on yhdistetty termi, joka sisältää ripulin ja paksusuolitulehduksen.
- ⁱ. Hepatiitti on yhdistetty termi, joka sisältää hepatiitin ja autoimmuunin hepatiitin.
- ^j. Ihottuma on yhdistetty termi, joka sisältää makulopapulaarisen ihottuman, ihottuman, ihotulehduksen, yleistyneen ihottuman, rakkulaisen ihotulehduksen, lääkeainehottuman, ihon punoituksen, pemfigoidin, psoriaasin, erytematoottisen ihottuman, täpläisen ihottuman, kutiavan ihottuman ja ihoreaktion.
- ^k. Kutina on yhdistetty termi, joka sisältää kutinan ja allergisen kutinan.
- ^l. Lihaskivun ja luukipu on yhdistetty termi, joka sisältää selkävaurion, lihaskivun ja luukivun, myalgian, niskakivun ja raajakivun.
- ^m. Nivelvaurio on yhdistetty termi, joka sisältää nivelvaurion ja moninivelvaurion.
- ⁿ. Väsymys on yhdistetty termi, joka sisältää väsymyksen ja voimattomuuden.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tässä kuvatut valikoidut haittavaikutukset perustuvat semiplimabin turvallisuuteen 591 potilaalla, jotka osallistuivat ei-vertaileviin kliinisiin tutkimuksiin.

Immuunivälitteiset haittavaikutukset (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.4)

Immuunivälitteinen pneumoniitti

Semiplimabia saaneista 591 potilaasta 22:llä (3,7 %) todettiin immuunivälitteinen pneumoniitti, ja heistä kahdella (0,3 %) oli vaikeusasteen 5, kahdella (0,3 %) vaikeusasteen 4 ja kuudella (1,0 %) vaikeusasteen 3 pneumoniitti. Immuunivälitteinen pneumoniitti johti semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen yhdellätoista (1,9 %) 591 potilaasta. 22 potilaalla, joilla todettiin immuunivälitteinen pneumoniitti, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 3,8 kuukautta (vaihteluväli: 7 vuorokautta – 18 kuukautta), ja pneumoniitin keston mediaani oli 21,5 vuorokautta (vaihteluväli: 5 vuorokautta – 6,5 kuukautta). 18 potilasta (3,0 %) sai suurella annoksella kortikosteroidihoitoa, jonka keston mediaani oli 8,5 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 5,9 kuukautta). Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla pneumoniitti oli parantunut 14:lla (63,6 %) 22 potilaasta.

Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus

Semiplimabia saaneista 591 potilaasta 7:llä (1,2 %) todettiin immuunivälitteinen ripuli tai paksusuolitulehdus, ja heistä kahdella (0,3 %) oli immuunivälitteinen vaikeusasteen 3 ripuli tai paksusuolitulehdus. Immuunivälitteinen ripuli tai paksusuolitulehdus johti semiplimabihoidon

pysyvään lopettamiseen yhdellä potilaalla (0,2 %) semiplimabia saaneista 591 potilaasta. 7 potilaalla, joilla todettiin immuunivälitteinen ripuli tai paksusuolitulehdus, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 3,8 kuukautta (vaihteluväli: 15 vuorokautta – 6,0 kuukautta), ja immuunivälitteisen ripulin tai paksusuolitulehduksen keston mediaani oli 30 vuorokautta (vaihteluväli: 4 vuorokautta – 8,6 kuukautta). Neljä potilasta (0,7 %), joilla oli todettu immuunivälitteinen ripuli tai paksusuolitulehdus, sai suurella annoksella kortikosteroidihoitoa, jonka keston mediaani oli 29 vuorokautta (vaihteluväli: 19 vuorokautta – 2,0 kuukautta). Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla immuunivälitteinen ripuli tai paksusuolitulehdus oli parantunut neljällä (57,1 %) 7 potilaasta.

Immuunivälitteinen maksatulehdus

Semiplimabia saaneista 591 potilaasta 11:llä (1,9 %) todettiin immuunivälitteinen maksatulehdus, ja heistä yhdellä (0,2 %) oli immuunivälitteinen vaikeusasteen 5, yhdellä (0,2 %) vaikeusasteen 4 ja yhdeksällä (1,5 %) vaikeusasteen 3 maksatulehdus. Immuunivälitteinen maksatulehdus johti semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen viidellä (0,8 %) semiplimabia saaneista 591 potilaasta. 11 potilaalla, joilla todettiin immuunivälitteinen maksatulehdus, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 1,0 kuukautta (vaihteluväli: 7 vuorokautta – 4,2 kuukautta), ja maksatulehduksen keston mediaani oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 8 vuorokautta – 2,7 kuukautta). Kymmenen (1,7 %) potilaista, joilla oli todettu immuunivälitteinen maksatulehdus, sai suurella annoksella kortikosteroidihoitoa, jonka keston mediaani oli 10,5 vuorokautta (vaihteluväli: 2 vuorokautta – 1,9 kuukautta). Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla maksatulehdus oli parantunut kahdeksalla (72,7 %) 11 potilaasta.

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Semiplimabia saaneista 591 potilaasta 42:lla (7,1 %) todettiin hypotyreoosi, ja heistä yhdellä (0,2 %) oli vaikeusasteen 3 hypotyreoosi. Yksikään potilas ei lopettanut semiplimabihoitoa hypotyreoosin vuoksi. 42 potilaalla, joilla todettiin hypotyreoosi, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 4,2 kuukautta (vaihteluväli: 15 vuorokautta – 18,9 kuukautta).

Semiplimabia saaneista 591 potilaasta 11:llä (1,9 %) todettiin hypertyreoosi, ja heistä yhdellä (0,2 %) oli vaikeusasteen 3 hypertyreoosi. Yksikään potilas ei lopettanut semiplimabihoitoa hypertyreoosin vuoksi. 11 potilaalla, joilla todettiin hypertyreoosi, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 1,9 kuukautta (vaihteluväli: 28 vuorokautta – 14,8 kuukautta).

Semiplimabia saaneista 591 potilaasta kolmella (0,5 %) todettiin lisämunuaisten vajaatoiminta, ja heistä yhdellä (0,2 %) lisämunuaisten vajaatoiminta oli vaikeusastetta 3. Lisämunuaisten vajaatoiminta ei johtanut semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen yhdelläkään potilaalla. Kolmella potilaalla, joilla todettiin lisämunuaisten vajaatoiminta, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 11,5 kuukautta (vaihteluväli: 10,4 kuukautta – 12,3 kuukautta). Yksi kolmesta potilaasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa.

0,2 %:lla (1/591) semiplimabia saaneista potilaista todettiin immuunivälitteinen hypofysiitti. Hypofysiittitapahtuma oli vaikeusastetta 3.

591 potilaasta neljällä (0,7 %) todettiin tyypin 1 diabetes, jolle ei ollut vaihtoehtoisia syitä, ja heistä kolmella (0,5 %) oli vaikeusasteen 4 ja yhdellä (0,2 %) vaikeusasteen 3 tyypin 1 diabetes. Tyypin 1 diabetes johti semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen yhdellä potilaalla (0,2 %) 591 potilaasta. 4 potilaalla, joilla todettiin tyypin 1 diabetes, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 2,3 kuukautta (vaihteluväli: 28 vuorokautta – 6,2 kuukautta).

Immuunivälitteiset hättävähaitat iholla

Semiplimabia saaneista 591 potilaasta 12:lla (2,0 %) todettiin immuunivälitteinen hättävähaita iholla, ja heistä kuudella (1,0 %) se oli vaikeusasteen 3 immuunivälitteinen hättävähaita iholla. Immuunivälitteiset hättävähaitat iholla johtivat semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen kahdella (0,3 %) 591 potilaasta. 12 potilaalla, joilla todettiin immuunivälitteinen hättävähaita iholla, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 1,5 kuukautta (vaihteluväli: 2 vuorokautta – 10,9 kuukautta), ja sen keston mediaani oli 4,4 kuukautta (vaihteluväli: 14 vuorokautta – 9,6 kuukautta). Yhdeksän potilasta (1,5 %), joilla oli todettu immuunivälitteinen hättävähaita iholla, sai suurella annoksella

kortikosteroidihoitoa, jonka keston mediaani oli 16 vuorokautta (vaihteluväli: 7 vuorokautta – 2,6 kuukautta). Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla immuunivälitteinen haittavaikutus iholla oli parantunut kuudella (50 %) 12 potilaasta.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

Semiplimabia saaneista 591 potilaasta kolmella (0,5 %) todettiin immuunivälitteinen munuaistulehdus, ja heistä kahdella (0,3 %) oli immuunivälitteinen vaikeusasteen 3 munuaistulehdus.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus johti semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen yhdellä potilaalla (0,2 %) 591 potilaasta. Kolmella potilaalla, joilla todettiin immuunivälitteinen munuaistulehdus, mediaaniaika munuaistulehduksen ilmaantumiseen oli 1,8 kuukautta (vaihteluväli: 29 vuorokautta – 4,1 kuukautta), ja munuaistulehduksen keston mediaani oli 18 vuorokautta (vaihteluväli: 9 vuorokautta – 29 vuorokautta). Kaksi (0,3 %) potilaista, joilla oli todettu immuunivälitteinen munuaistulehdus, sai suurella annoksella kortikosteroidihoitoa, jonka keston mediaani oli 1,5 kuukautta (vaihteluväli: 16 vuorokautta – 2,6 kuukautta). Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla munuaistulehdus oli parantunut kaikilla potilailla.

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Seuraavien kliinisesti merkittävien immuunivälitteisten haittavaikutusten ilmaantuvuus semiplimabia saaneilla 591 (ellei toisin ole mainittu) potilaalla oli alle 1 %. Tapahtumat olivat korkeintaan vaikeusastetta 3, ellei toisin ole mainittu:

Hermosto: aivokalvotulehdus^a (vaikeusaste 4), paraneoplastinen enkefalomyeliitti (vaikeusaste 5, kuolema), Guillain-Barrén oireyhtymä, keskushermoston tulehdus, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia, enkefaliitti^b, myasthenia gravis, perifeerinen neuropatia^c.

Sydän: sydänlihastulehdus^d, sydänpussitulehdus^e

Immuunijärjestelmä: immuuni trombosytopeeninen purppura

Verisuonisto: vaskuliitti

Luusto, lihakset ja sidekudos: nivelsärky (1,4 %), niveltulehdus^f, lihasheikkous, myalgia, polymyalgia rheumatica, Sjögrenin oireyhtymä

Silmät: sarveiskalvotulehdus

Ruuansulatuselimistö: suutulehdus

Umpieritys: kilpirauhastulehdus

^a sisältää aivokalvotulehduksen ja aseptisen aivokalvotulehduksen

^b sisältää enkefaliitin ja ei-infektioosiin enkefaliitin

^c sisältää neuriitin ja perifeerisen neuropatian

^d sisältää autoimmuunin sydänlihastulehduksen ja sydänlihastulehduksen

^e sisältää autoimmuunin sydänpussitulehduksen ja sydänpussitulehduksen

^f sisältää niveltulehduksen ja moniniveltulehduksen

Infuusioon liittyvät reaktiot

Semiplimabia saaneista 591 potilaasta 54:llä (9,1 %) todettiin infuusioon liittyviä reaktioita, ja heistä yhdellä (0,2 %) potilaalla oli infuusioon liittyvä vaikeusasteen 3 reaktio. Infuusioon liittyvä reaktio johti semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen kahdella potilaalla (0,3 %). Yleisimmät infuusioon liittyvän reaktion oireet olivat pahoinvointi, kuume, oksentelu, vatsakipu, vilunväristykset ja punoitus. Kaikilla potilailla infuusioon liittyvän reaktion oireet hävisivät.

Immunogeenisuus

Kaikkien terapeuttien proteiinien tavoin myös semiplimabihoitoon liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus. Semiplimabia saaneista potilaista noin 1,1 %:lle kehittyi vasta-aineita semiplimabille hoidon vuoksi, ja noin 0,2 %:lla todettiin pitkäkestoinen vasta-ainevaste. Neutraloivia vasta-aineita ei havaittu. Näyttöä semiplimabivasta-aineiden kehittymisestä johtuvasta muuttuneesta farmakokineettisestä tai turvallisuusprofiilista ei todettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on seurattava tarkoin haittavaikutuksiin viittaavien oireiden tai löydösten havaitsemiseksi, ja sopiva oireenmukainen hoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC33

Vaikutusmekanismi

Semiplimabi on rekombinantti ihmisen immunoglobuliini G4 (IgG4), monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu PD-1-reseptoriin (ohjelmoidun solukuoleman reseptori 1) ja estää sen vuorovaikutuksen ligandien PD-L1 ja PD-L2 kanssa. PD-1-reseptorin sitoutuminen sen ligandeihin PD-L1:een ja PD-L2:een, jotka ekspressoituvat antigeenia esittelevien solujen pinnalla, ja joita voi tuottaa kasvainsoluissa ja/tai muissa soluissa kasvaimen mikroympäristössä, johtaa T-solutoimintojen, kuten lisääntymisen, sytokiini tuotannon ja sytotoksisen vaikutuksen estoon. Semiplimabi voimistaa T-soluvastetta, kuten antituumorivastetta, estämällä PD-1-reseptorin sitoutumisen PD-L1 ja PD-L2 ligandeihin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Semiplimabin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu yhdessä kliinisessä tutkimuksessa, R2810-ONC-1540 (tutkimus 1540), potilaille, joilla oli metastasoitunut (nodaalinen tai systeeminen) ihon okasolusyöpä tai paikallisesti edennyt ihon okasolusyöpä ja jotka eivät soveltuneet parantavaan leikkaushoitoon tai parantavaan sädehoitoon. Tutkimus 1540 oli vaiheen II avoin monikeskustutkimus, johon osallistui 193 potilasta, joilla oli metastasoitunut ihon okasolusyöpä tai paikallisesti edennyt ihon okasolusyöpä, ja jossa seuranta-ajan yhdistetty mediaani oli 9,4 kuukautta. Seuranta-ajan keston mediaani oli 16,5 kuukautta metastasoitunutta ihon okasolusyöpää sairastavien, annosta 3 mg/kg kahden viikon välein saavien potilaiden ryhmässä, 9,3 kuukautta paikallisesti edennyttä ihon okasolusyöpää sairastavien, annosta 3 mg/kg kahden viikon välein saavien potilaiden ryhmässä ja 8,1 kuukautta metastasoitunutta ihon okasolusyöpää sairastavien, annosta 350 mg kolmen viikon välein saavien potilaiden ryhmässä.

Mikä tahansa seuraavista aiheutti potilaan sulkemisen pois tutkimuksista: autoimmuunisairaus, joka oli 5 vuoden sisällä edellyttänyt systeemistä hoitoa immuunisalpaajilla; aiemmin tehty kiinteän elimen siirto; pneumoniitti viimeksi kuluneiden 5 vuoden aikana; aiempi hoito anti-PD-1/PD-L1 -vasta-aineilla tai muilla immuunijärjestelmän tarkistuspisteen estäjillä; aktiivinen hoitoa vaativa infektio, mukaanlukien HIV-infektio, tai aktiivinen hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio; krooninen lymfaattinen leukemia; etäpesäkkeet aivoissa tai ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka ≥ 2 .

Tutkimuksessa 1540 potilaat saivat semiplimabia, kunnes taudin eteneminen osoitettiin, potilaalla ilmeni toksisia vaikutuksia tai suunniteltu hoito (3 mg/kg kahden viikon välein 96 viikon ajan tai 350 mg kolmen viikon välein 54 viikon ajan) oli päättynyt. Parantava leikkaushoito sallittiin, jos paikallisesti edennyttä tautia sairastavilla potilaille todettiin riittävä vaste hoitoon. Kasvainvasteet arvioitiin 8 viikon välein (potilailta, joilla annos oli 3 mg/kg kahden viikon välein) tai 9 viikon välein (potilailta, joilla annos oli 350 mg kolmen viikon välein). Tutkimuksen 1540 ensisijainen päätemuuttuja oli vahvistettu objektiivinen vasteluku (ORR), jonka määritti riippumaton keskitetty arvioijataho (Independent Central Review, ICR). Niiden potilaiden kohdalla, joilla oli metastasoitunut ihon okasolusyöpä ilman ulkoisia näkyviä kohdelesioita, objektiivinen vasteluku määritettiin RECIST 1.1 -kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaisesti. Niiden potilaiden kohdalla, joilla oli ulkoisia näkyviä kohdelesioita (paikallisesti edennyt ihon okasolusyöpä tai metastasoitunut ihon okasolusyöpä), ORR määritettiin käyttämällä yhdistelmäpätemuuttujaa, joka sisälsi radiologisten tietojen (RECIST 1.1) ja digitaalisten lääketieteellisten valokuvien (WHO:n kriteerit) ICR-arviot. Keskeinen toissijainen päätemuuttuja oli vasteen kesto (DOR) ICR-arvion

mukaan. Muita toissijaisia päätemuuttujia olivat ORR ja DOR tutkijan arvion mukaan, elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS) ICR-arvion ja tutkijan arvion mukaan, kokonaiselossaoloaika (OS), täydellisen vasteen saaneiden osuus (CR) ICR-arvion mukaan ja EORTC QLQ-C30 -kyselyssä (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire) potilaiden ilmoittamien hoitotulosten pistemäärien muutos.

Tulokset on esitetty 193 potilaasta tutkimuksessa 1540. Näistä 193 potilaasta 115:lla oli metastasoitunut ihon okasolusyöpä ja 78:llä oli paikallisesti edennyt ihon okasolusyöpä. Mediaani-ikä oli 72 vuotta (vaihteluväli: 38–96): 78 potilasta (40,4 %) oli vähintään 75-vuotiaita, 66 potilasta (34,2 %) oli vähintään 65- ja alle 75-vuotiaita ja 49 potilasta (25,4 %) oli alle 65-vuotiaita. Yhteensä 161 potilasta (83,4 %) oli miehiä ja 187 potilasta (96,9 %) oli valkoihoisia. ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (44,6 %) tai 1 (55,4 %). 33,7 % potilaista oli saanut aiemmin ainakin yhtä systeemistä syöpähoitoa, 90,2 %:lle potilaista oli tehty aiemmin syöpään liittyvä leikkaus ja 67,9 % potilaista oli saanut aiemmin sädehoitoa. Metastasoitunutta ihon okasolusyöpää sairastavista potilaista 76,5 %:lla oli systeemisiä etäpesäkkeitä ja 22,6 %:lla oli ainoastaan nodaalisia etäpesäkkeitä.

Tutkimuksen 1540 tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Tehoa koskevat tulokset – Tutkimus 1540 - metastasoitunut ihon okasolusyöpä (mCSCC) eri annostuksilla ja paikallisesti edennyt ihon okasolusyöpä (laCSCC)			
	mCSCC semitolimabi: 3 mg/kg 2 viikon välein (ryhmä 1) (n = 59)	laCSCC semitolimabi: 3 mg/kg 2 viikon välein (ryhmä 2) (n = 78)	mCSCC semitolimabi: 350 mg 3 viikon välein (ryhmä 3) (n = 56)
	ICR	ICR	ICR
Vahvistettu objektiivinen vasteluku (ORR)^a			
ORR	49,2 %	43,6 %	41,1 %
95 % luottamusväli ORR:lle	(35,9; 62,5)	(32,4; 55,3)	(28,1; 55,0)
Täydellinen vaste (CR) ^b	16,9 %	12,8 %	5,4 %
Osittainen vaste (PR)	32,2 %	30,8 %	35,7 %
Vakaa tauti (SD)	15,3 %	35,9 %	14,3 %
Etenevä tauti (PD)	16,9 %	11,5 %	25,0 %
Vasteen kesto (DOR)			
Mediaani ^c (kk)	NR	NR	NR
Vaihteluväli (kk)	2,8–21,6+	1,9–24,2+	2,1–11,1+
Potilaat , joilla DOR ≥ 6 kk, %	93,1 %	67,6 %	65,2 %
Aika vasteeseen			
Mediaani (kk) vaihteluväli (min–max)	1,9 (1,7–9,1)	1,9 (1,8–8,8)	2,1 (2,0–8,3)
Elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS)^{a, c}			
6 kk (95 %:n luottamusväli)	65,8 % (51,8; 76,7)	71,5 % (58,9; 80,9)	59,3 % (45,0; 71,0)
12 kk (95 %:n luottamusväli)	52,9 % (39,0; 65,0)	58,1 % (43,7; 70,0)	47,4 % (29,6; 63,3)
Kokonaiselossaoloaika^{a, c}			
12 kk (95 %:n luottamusväli)	81,3 % (68,7; 89,2)	93,2 % (84,4; 97,1)	76,1 % (56,9; 87,6)

Ryhmien 1 ja 3 potilaille viimeinen tietojen keräyspäivä oli 20.9.2018 ja ryhmän 2 potilaille 10.10.2018. ICR: riippumaton, keskitetty arvioijataho; NR: Ei tulosta (Not Reached); +: Merkitsee jatkumista viimeisen arvioinnin aikana

- a. Seurannan keston mediaanit olivat 16,5 kk (ryhmä 1), 9,3 kk (ryhmä 2) ja 8,1 kk (ryhmä 3).
- b. Sisältää ainoastaan potilaat, joilla aiemmin todettu ihomuutos oli parantunut täydellisesti; Tutkimuksessa 1540 täydellinen hoitovaste vahvistettiin paikallisesti edennytta okasolusyöpää sairastaneilta potilailta biopsialla.
- c. Perustuu Kaplan Meierin estimaattiin

Teho ja PD-L1-status:

Kliininen aktiivisuus oli riippumaton kasvaimen PD-L1-ekspressiostatuksesta. PD-L1 -statuksen ja tehon välistä suhdetta arvioitiin post-hoc -analyysissä saatavilla olevista potilaiden kudoksenäytteistä. Kaiken kaikkiaan tutkimuksissa 1423 ja 1540 saatiin PD-L1-immunohistokemiatulokset 75 potilaalta, jotka sairastivat edennytta okasolusyöpää. Näistä edennytta okasolusyöpää sairastavista potilaista 22 potilaan PD-L1 oli $< 1\%$ ja ORR oli 40,9 % (9/22) ICR:n mukaan. Näistä edennytta okasolusyöpää sairastavista potilaista 53 potilaan PD-L1 oli $\geq 1\%$ ja ORR oli 54,7 % (29/53). Näiden potilaiden joukossa oli 21 metastasoitunutta okasolusyöpää (mCSCC) sairastavaa potilasta, joista ORR oli 60 % (3/5) niillä, joiden PD-L1 oli $< 1\%$ ja ORR oli 56,3 % (9/16) niillä, joiden PD-L1 oli $\geq 1\%$. Näiden potilaiden joukossa oli 54 paikallisesti edennytta okasolusyöpää (laCSCC) sairastavaa potilasta, joista ORR oli 35,3 % (6/17) niillä, joiden PD-L1 oli $< 1\%$ ja ORR oli 54,1 % (20/37) niillä, joiden PD-L1 oli $\geq 1\%$.

Läkkäät potilaat

219 potilaasta, joilla oli metastasoitunut ihon okasolusyöpä tai paikallisesti edennyt ihon okasolusyöpä ja jotka olivat saaneet semiplimabia, 25,1 % (55/219) oli alle 65-vuotiaita, 34,2 % (75/219) oli vähintään 65- ja alle 75-vuotiaita ja 40,6 % (89/219) oli vähintään 75-vuotiaita. Kaikkien haittatapahtumien ilmaantuvuudet olivat yleisesti yhdenmukaiset kaikissa ikäryhmissä.

193 potilaasta, joilla voitiin arvioida hoidon tehoa, ICR:n arvioon perustuva ORR (95 %:n luottamusväli) oli 40,8 % (27,0–55,8 %) alle 65-vuotiailla potilailla, 48,5 % (36,0–61,1 %) vähintään 65- ja alle 75-vuotiailla potilailla ja 43,6 % (32,4–55,3 %) vähintään 75-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset semiplimabin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheessa pahanlaatuiset kasvaimet, lukuun ottamatta hematopoiieettisia kasvaimia ja imukudoskasvaimia (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen hyväksyminen

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteen veto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Pitoisuustiedot kerättiin 548 potilaasta, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia. Heistä 178 potilaalla oli ihon okasolusyöpä ja he saivat semiplimabia. Annostuksilla 1–10 mg/kg kahden viikon välein ja 350 mg kolmen viikon välein semiplimabin kinetiikan havaittiin olevan lineaarinen ja suhteessa annokseen, mikä viittaa kohdevälitteisen reitin saturoitumiseen annosvälillä.

Ihon okasolusyöpää sairastavilla potilailla vakaan tilan semiplimabialtistus annoksilla 350 mg kolmen viikon välein (N = 53) ja 3 mg/kg kahden viikon välein (N = 135) on samansuuruinen. Annostuksella 350 mg kolmen viikon välein semiplimabin vakaan tilan pitoisuuden keskiarvo oli C_{pienin} 63 mg/l – C_{suurin} (infuusion päätyttyä) 151 mg/l. Vakaan tilan altistus saavutettiin, kun hoito oli kestänyt noin 4 kuukautta.

Imeytyminen

Semiplimabi annetaan laskimoon, joten sen hyötyosuus on täydellinen.

Jakautuminen

Semiplimabi jakautuu ensisijaisesti verisuonistoon, ja sen jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}) on 5,2 litraa.

Biotransformaatio

Erityisiä metaboliatutkimuksia ei ole tehty, koska semiplimabi on proteiini. Semiplimabin odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Semiplimabin puhdistuma on lineaarinen annoksilla 1–10 mg/kg kahden viikon välein. Semiplimabin puhdistuma on ensimmäisen annoksen saamisen jälkeen noin 0,33 l vuorokaudessa.

Kokonaispuhdistuma vaikuttaa pienenevän noin 35 % ajan myötä ja johtaa 0,21 l:n puhdistumaan vuorokaudessa vakaassa tilassa (CL_{ss}). Puhdistuman pienenemisellä ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Puoliintumisaika annosvälillä on vakaassa tilassa 19,4 vuorokautta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annostuksilla 1–10 mg/kg kahden viikon välein semiplimabin kinetiikan havaittiin olevan lineaarinen ja suhteessa annokseen, mikä viittaa kohdevälitteisen reitin saturoitumiseen.

Erytisyryhmät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, että seuraavilla tekijöillä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta semiplimabialtistukseen: ikä, sukupuoli, paino, rotu, syöpätyyppi, albumiinipitoisuus, lievä maksan vajaatoiminta ja munuaisten vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta semiplimabialtistukseen arvioitiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä potilailla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min; n = 197), kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min; n = 90) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min; n = 4) munuaisten vajaatoiminta. Semiplimabialtistuksessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja verrattuna potilaisiin, joilla munuaiset toimivat normaalisti. Semiplimabia ei ole tutkittu potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 25 ml/min (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta semiplimabialtistukseen arvioitiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä. Potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (n = 5) (kokonaisbilirubiini [TB] yli 1,0–1,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa aspartaattiaminotransferaasi- [ASAT] arvo), ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja semiplimabialtistuksessa verrattuna potilaisiin, joilla maksa toimi normaalisti. Semiplimabia ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoa annossuosituksen antamiseen (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Semiplimabin mahdollisen karsinogeenisuuden tai genotoksisuuden arvioimiseksi ei ole tehty tutkimuksia.

Semiplimabilla ei ole tehty eläinten lisääntymistutkimuksia (ks. kohta 4.6). Kuten kirjallisuudessa on raportoitu, PD-1/PD-L1 -signaalireitti edesauttaa raskauden jatkumista ylläpitämällä immunologista toleranssia ja tutkimukset ovat osoittaneet, että PD-1-reseptorin estäminen johtaa raskauden keskeytymiseen. PD-L1 ilmenemisen vähentäminen eläimillä (knockout tai anti-PD1/PD-L1 monoklonaalisilla -vasta-aineilla) lisäsi spontaaneja abortteja ja/tai resorptioita, mikä on osoitettu sekä hiirissä että apinoissa. Näillä eläinlajeilla emon ja sikiön välillä on samankaltainen vuorovaikutus kuin ihmisillä äidin ja sikiön välillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
Sakkarooosi
L-proliini
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo
30 kuukautta

Avaamisen jälkeen

Avaamisen jälkeen lääkevalmiste laimennettava ja annettava infuusiona välittömästi (ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa).

Infuusioliuoksen valmistamisen jälkeen

Laimennettu liuos on annettava välittömästi valmistamisen jälkeen. Jos laimennettua liuosta ei anneta heti, sitä voidaan säilyttää väliaikaisesti joko:

- huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään 8 tunnin ajan infuusioliuoksen valmistamisesta infuusion päättymiseen tai
- jääkaapissa 2–8 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan infuusioliuoksen valmistamisesta infuusion päättymiseen. Ei saa jäättyä. Anna laimennetun liuoksen lämmentä huoneenlämpöön ennen antoa.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektio pullo
Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

LIBTAYO on 10 ml:n kirkkaasta tyyppin 1 lasista valmistetussa injektio pullossa, jossa on harmaa FluroTec -materiaalilla pinnoitettu klooributyylitulppa ja repäisykorkillinen suljin.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektio pullon. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelu ja anto

- Tarkista silmämääräisesti ennen antoa, ettei lääkevalmisteessa ole havaittavissa hiukkasia eikä värimuutoksia. LIBTAYO on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen liuos, joka saattaa sisältää hyvin pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.
- Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä näkyy muita ylimääräisiä hiukkasia kuin hyvin pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.
- Älä ravista injektiopulloa.
- Vedä LIBTAYO-injektiopullo(i)sta 7 ml (350 mg) liuosta ruiskuun ja siirrä se laskimoon antamista varten tarkoitettuun infuusiopussiin, jossa on natriumkloridi-injektio- liuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektio- liuosta (50 mg/ml, 5 %). Sekoita laimennettua liuosta kääntelemällä varovasti. Älä ravista liuosta. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 1–20 mg/ml.
- LIBTAYO annetaan infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana käyttämällä laskimoyhteyttä, jossa on steriili, pyrogeenivapaa, vähän valkuaista sitova in-line- tai add-on-suodatin (huokoskoko 0,2–5 mikronia).
- Älä anna samanaikaisesti muita lääkevalmisteita samalla infuusiolinjalla.

LIBTAYO on tarkoitettu vain kerta-antoon. Hävitä käyttämätön lääkevalmiste tai jäte paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Europa House
Harcourt Centre
Harcourt Street
Dublin 2
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1376/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.6.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.5.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen LIBTAYO-valmisteen kauppaantuontia kussakin jäsenvaltiossa on myyntiluvan haltijan sovittava kansallisen viranomaisen kanssa koulutusohjelmasta mukaan lukien viestintäkanavasta, jakelusta ja muista ohjelmaan liittyvistä yksityiskohdista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenmaassa, jossa LIBTAYO on kaupan, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille/hoitajille, jotka voivat määrätä tai käyttää LIBTAYO-valmistetta on toimitettu seuraava koulutuspaketti:

- **Potilasopas**
- **Potilaskortti**

- **Potilasoppaan tulee sisältää seuraavat tärkeät viestit**

- Kuvailta immuunivälitteisten haittavaikutusten (pneumoniitin, paksusuolitulehduksen, maksatulehduksen, umpierityssairauksien, immuunivälitteisten ihoreaktioiden, munuaistulehduksen ja muiden immuunivälitteisten haittavaikutusten) ja infuusioon liittyvien reaktioiden tärkeimmät merkit ja oireet ja tuoda esiin kuinka tärkeää niistä on kertoa hoitavalle lääkärille välittömästi oireiden ilmaantumisen jälkeen.
- Tuoda esiin, kuinka tärkeää on, että mitään oireita ei yritetä hoitaa itse ennen kuin lääkäriltä on kysytty neuvoa.
- Tuoda esiin, kuinka tärkeää on pitää potilaskortti aina mukana ja näyttää se aina terveydenhuollon ammattilaiselle vastaanotolla, kun vastaanottoaika on jolle kulle muulle kuin lääkkeen määränneelle lääkärille (esim. päivystyksen terveydenhuollon ammattilaiselle).
- Muistutus siitä, että kaikki tiedossa olevat tai epäillyt haittavaikutukset voi ilmoittaa myös paikalliselle viranomaiselle.

- **Potilaskortin tulee sisältää seuraavat tärkeät viestit:**

- Varoittaa terveydenhuollon ammattilaisia aina, kun he hoitavat potilasta ja myös silloin, kun hoito tapahtuu päivystyksessä, siitä että potilas on saanut LIBTAYO-hoitoa.
- Kuvailta immuunivälitteisten haittavaikutusten (pneumoniitin, paksusuolitulehduksen, maksatulehduksen, umpierityssairauksien, immuunivälitteisen ihoreaktioiden, munuaistulehduksen ja muiden immuunivälitteisten haittavaikutusten) ja infuusioon liittyvien reaktioiden tärkeimmät merkit ja oireet ja tuoda esiin kuinka tärkeää niistä on kertoa hoitavalle lääkärille välittömästi oireiden ilmaantumisen jälkeen.
- LIBTAYO-valmistetta määränneen lääkärin yhteystiedot.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 a artiklan 4 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Semiplimabihoidon tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi potilaille, joilla on metastasoitunut tai paikallisesti edennyt okasolusyöpä, kun potilas ei sovellu saamaan parantavaa leikkausta tai sädehoitoa, myyntiluvan haltijan on toimitettava samalle populaatiolle yksihaaraisen tutkimuksen väliaik tiedot [tutkimus 1540, ryhmä 6]. Myyntiluvan haltijan on tutkittava biomerkkiaineita varmistaakseen, että PD-L1-ekspressio ei ennusta tehoa. Tutkimus pitää tehdä sovitun protokollan mukaan.	31. maaliskuuta 2023
Semiplimabihoidon tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi potilaille, joilla on metastasoitunut tai paikallisesti edennyt okasolusyöpä, kun potilas ei sovellu saamaan parantavaa leikkausta tai sädehoitoa, myyntiluvan haltijan on toimitettava	31. lokakuuta 2022

tutkimuksen loppuraportti ryhmistä 1–3 vaiheen 2 rekisteröintitutkimuksesta 1540.	
---	--

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

LIBTAYO 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
semiplimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 50 mg semiplimabia.
Yksi injektioampulli sisältää 350 mg semiplimabia 7 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-proliini, polysorbaatti 80, sakkaroosi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

infuusiokonsentraatti, liuosta varten
7 ml = 350 mg

1 injektioampulli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Regeneron Ireland DAC
Europa House, Harcourt Centre
Harcourt Street, Dublin 2, Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1376/001

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

LIBTAYO 350 mg
steriili konsentraatti
semiplimabi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

7 ml = 350 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

LIBTAYO 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten semiplimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- On tärkeää, että pidät potilaskortin mukana hoidon aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä LIBTAYO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LIBTAYO-valmistetta
3. Miten LIBTAYO annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. LIBTAYO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä LIBTAYO on ja mihin sitä käytetään

LIBTAYO on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena semiplimabia, joka on monoklonaalinen vasta-aine.

LIBTAYO-valmistetta käytetään ihon edenneen okasolusyövän (tietyn ihosyöpätyypin) hoitoon aikuisille.

LIBTAYO auttaa immuunijärjestelmääsi taistelemaan syöpää vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan LIBTAYO-valmistetta

Sinulle ei saa antaa LIBTAYO-valmistetta

- jos olet allerginen semiplimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos epäilet olevasi allerginen tai olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan LIBTAYO-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan LIBTAYO-valmistetta, jos

- sinulla on autoimmuunisairaus (sairaus, jossa elimistö hyökkää omia solujaan vastaan)
- sinulle on tehty elinsiirto tai sinulle on tehty tai aiotaan tehdä luuytimensiirto käyttämällä toiselta henkilöltä saatua luuydintä (allogeeninen hematopoieettisten kantasolujen siirto)
- sinulla on keuhkosairaus tai hengitysvaikeuksia
- sinulla on maksasairaus
- sinulla on munuaissairaus
- sinulla on diabetes
- sinulla on jokin muu sairaus.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan LIBTAYO-valmistetta.

Kiinnitä huomiota haittavaikutuksiin

LIBTAYO voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, joista sinun on kerrottava lääkärille välittömästi. Ne saattavat ilmetä milloin tahansa hoidon aikana tai vasta hoidon päättymisen jälkeen. Sinulla saattaa ilmetä useampia haittavaikutuksia samanaikaisesti. Tällaisia vakavia haittavaikutuksia ovat:

- Ihovaivat
- Keuhkovaivat (keuhkotulehdus)
- Suolistovaivat (paksusuolitulehdus)
- Maksavaivat (maksatulehdus)
- Hormoneja erittäviin rauhasiin (erityisesti kilpirauhaseen, aivolisäkkeeseen, lisämunuaisiin ja haimaan) liittyvät vaivat
- Tyypin 1 diabetes
- Munuaisvaivat (munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta)
- Keskushermoston vaivat (kuten aivokalvontulehdus)
- Infuusioon liittyvät reaktiot
- Muualla elimistössä ilmenevät vaivat (ks. Mahdolliset haittavaikutukset)
- Lihaskaivat (myosiitiksi kutsuttu lihastulehdus).

Kiinnitä huomiota näihin haittavaikutuksiin LIBTAYO-hoidon aikana. Ks. Mahdolliset haittavaikutukset kohdassa 4. Jos havaitset tällaisia haittavaikutuksia, käänny välittömästi lääkärin puoleen.

Lääkäri saattaa antaa sinulle muita lääkkeitä vakavampien reaktioiden pysäyttämiseksi ja oireiden lievittämiseksi. Lääkäri saattaa myös lykätä seuraavan LIBTAYO-annoksen antamista tai lopettaa hoidon.

Lapset ja nuoret

LIBTAYO-valmistetta ei saa käyttää lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja LIBTAYO

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät tai olet joskus käyttänyt jotakin seuraavista lääkkeistä:

- idelalisibi-nimistä syöpälääkettä
- immuunijärjestelmää heikentäviä lääkkeitä – esimerkiksi kortikosteroideja, kuten prednisonia. Nämä lääkkeet voivat häiritä LIBTAYO-valmisteen vaikutusta. LIBTAYO-hoidon aikana lääkäri voi kuitenkin antaa sinulle kortikosteroideja lievittämään LIBTAYO-valmisteen käyttöön mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

- LIBTAYO voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi.
- Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi LIBTAYO-hoidon aikana.
- Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää, jotta välttyä raskaaksi tulemiselta:
 - LIBTAYO-hoidon aikana ja
 - vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen.
- Keskustele lääkärin kanssa ehkäisymenetelmistä, joita sinun täytyy tänä aikana käyttää.

Imetys

- Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.
- Sinun ei pidä imettää LIBTAYO-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauteen viimeisen annoksen saamisen jälkeen.
- Ei tiedetä, erittykö LIBTAYO ihmisen rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

LIBTAYO-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos tunnet olosi väsyneeksi, odota oireiden häviämistä ennen kuin ajat tai käytät koneita.

3. Miten LIBTAYO annetaan

- LIBTAYO annetaan sairaalassa tai klinikalla syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.
- LIBTAYO annetaan tiputuksena laskimoon (laskimoinfuusiona).
- Tiputus kestää noin 30 minuuttia.
- LIBTAYO annetaan tavallisesti kolmen viikon välein.

Miten paljon lääkettä annetaan

LIBTAYO-valmisteen suositeltu annos on 350 mg.

Lääkäri päättää, kuinka paljon LIBTAYO-valmistetta sinulle annetaan ja kuinka monta hoitokertaa tarvitset.

Lääkäri määrää sinulle verikokeita tiettyjen haittavaikutusten havaitsemiseksi hoidon aikana.

Jos et pääse vastaanottokäynnille

Soita lääkärille mahdollisimman pian sopiaksesi uuden ajan. On hyvin tärkeää, ettei yksikään annos tätä lääkettä jää saamatta.

Jos lopetat LIBTAYO-valmisteen käytön

Älä lopeta LIBTAYO-hoitoa ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Tämä johtuu siitä, että lääkkeen vaikutus saattaa loppua, jos lopetat hoidon.

Potilaskortti

Tämän pakkausselosteen sisältämät tiedot löytyvät lääkäriltä saamastasi potilaskortista. On tärkeää, että säilytät tämän potilaskortin ja näytät sen kumppanillesi tai sinua hoitaville henkilöille.

Jos sinulla on kysyttävää hoidosta, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri keskustelee niistä kanssasi ja selittää hoidon riskit ja hyödyt.

LIBTAYO vaikuttaa immuunijärjestelmään ja saattaa aiheuttaa tulehduksia elimistön eri osissa (ks. Kiinnitä huomiota haittavaikutuksiin -osiossa luetellut sairaudet kohdassa 2). Tulehdus voi aiheuttaa elimistössä vakavia vaurioita ja vaatia hoitoa, tai saatat joutua lopettamaan LIBTAYO-hoidon sen vuoksi. Tietyt tulehdustilat saattavat johtaa jopa kuolemaan.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos havaitset jonkin seuraavista merkeistä tai oireista tai jos ne pahenevat:

- **Ihovaivat**, kuten ihottuma tai kutina, rakkuloiden muodostuminen iholle tai haavaumat suussa tai muilla limakalvoilla.

- **Keuhkovaivat (pneumoniitti)**, kuten uusi tai paheneva yskä, hengenahdistus tai rintakipu.
- **Suolistovaivat (paksusuolitulehdus)**, kuten toistuva ripuli, joka on usein veristä tai limaista, tihentynyt ulostamistarve, musta tai tervamainen uloste ja voimakas vatsakipu tai vatsan aristus.
- **Maksavaivat (maksatulehdus)**, kuten ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, voimakas pahoinvointi tai oksentelu, kipu vatsan oikealla puolella, uneliaisuus, tumma (teen värinen) virtsa, verenvuotoalttius tai normaalia herkempi mustelmien muodostuminen ja näläntunteen heikkeneminen.
- **Hormoneja erittäviin rauhasiin liittyvät vaivat**, kuten itsepintainen tai epätavallinen päänsärky, nopea syke, lisääntynyt hikoilu, poikkeava palelu tai kuuma olo, voimakas väsymys, huimaus tai pyörtyminen, painonnousu tai painonlasku, tavallista voimakkaampi nälän tai janon tunne, hiusten lähtö, ummetus, äänen madaltuminen, hyvin matala verenpaine, tihentynyt virtsaamistarve, pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu, muutokset mielialassa tai käytöksessä (kuten seksuaalisen halun heikkeneminen, ärtyneisyys tai unohtelu).
- **Tyyppin 1 diabeteksen oireet**, kuten tavallista voimakkaampi nälän tai janon tunne, tihentynyt virtsaamistarve, painonlasku ja väsymys.
- **Munuaisvaivat (munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta)**, kuten harventunut virtsaamistarve, verivirtsaisuus, nilkkojen turvotus ja näläntunteen heikkeneminen.
- **Infuusioon liittyvät reaktiot (jotka voivat joskus olla vaikeita tai hengenvaarallisia)**, kuten vilunväristykset, vapina tai kuume, kutina tai ihottuma, kasvojen punoitus tai turvotus, hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen, huimaus tai pyöräytys, selkä- tai niskakipu, pahoinvointi, oksentelu tai vatsakipu.
- **Muulla elimistössä ilmenevät vaivat**, kuten
 - **Hermostoon liittyvät vaivat**, kuten päänsärky tai niskan jäykkyys, kuume, väsymys tai heikotus, vilunväristykset, oksentelu, sekavuus, muistiin liittyvät vaikeudet tai uneliaisuus, kohtaukset (kouristuskohtaukset), näkö- tai kuuloharhat (aistiharhat), vaikea lihasheikkous, pistely, tunnettomuus, heikkous tai polttava kipu käsivarsissa ja jaloissa, raajojen halvaus
 - **Lihäs- ja nivelvaivat**, kuten nivelkipu tai -turvotus tai lihaskipu, -heikkous tai -jäykkyys
 - **Silmävaivat**, kuten näkökyvyn muutokset, silmäkipu tai silmien punoitus tai valoherkkyys
 - **Sydämeen ja verenkiertoelimistöön liittyvät vaivat**, kuten sykemuutokset, nopea sydämensyke, tunne, että sydän jättää lyönnin väliin, sydämentykytykset, rintakipu tai hengenahdistus
 - **Muut:** kuivuus elimistön eri puolilla, kuten suussa, silmissä, nenässä, kurkussa ja ihon pintakerroksissa, mustelmat iholla tai verenvuoto.

Semiplimabia saaneilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

- ihottuma, kutina
- väsymys
- ripuli (löysä uloste)

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- kilpirauhaseen liittyvät vaivat
- yskä, keuhkotulehdus
- kohonneet veren maksaentsyymiarvot
- nivelkipu, turvotus, moniniveltulehdus ja nivelen nestekertymä

- poikkeavat munuaisten toimintakokeiden tulokset
- infuusioon liittyvät reaktiot
- lihas- tai luukipu
- hengenahdistus
- suutulehdus
- maksatulehdus.

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 potilaalla sadasta):

- lihaskipu, -heikkous tai -jäykkyys
- tyyppin 1 diabetes, johon saattaa liittyä tavallista voimakkaampi nälän tai janon tunne, tihentynyt virtsaamistarve, painonlasku ja väsymys
- sydänlihastulehdus, joka saattaa ilmetä hengenahdistuksena, epäsäännöllisenä sykkeenä, väsymyksenä tai rintakipuna
- sydänpussin tulehdus
- munuaistulehdus
- aivojen pohjassa sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus; lisämunuaisten tuottamien hormonien vähentynyt erityis; kilpirauhastulehdus
- aivoja ja selkäydintä ympäröivien kalvojen tulehdus, joka johtuu yleensä infektiosta
- kuivuus elimistön eri puolilla, kuten suussa, silmissä, nenässä, kurkussa ja ihon pintakerroksissa
- silmäkipu, ärsytys, kutina tai punoitus; epämukavuus ja herkkyys valolle
- hermotulehdus aiheuttaen pistelyä, tunnottomuutta, heikkoutta tai polttavaa tunnetta käsivarsissa ja sääriässä
- ohimenevä hermotulehdus, joka aiheuttaa raajojen kipua, heikkoutta ja halvausta; tila, jossa lihakset heikentyvät ja väsyvät helposti
- mustelmat iholla tai verenvuoto.

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- lihastulehdus, johon saattaa liittyä lihaskipua tai -heikkoutta (myosiitti).

Muut ilmoitetut haittavaikutukset (esiintymistiheys tuntematon):

- elinsiirteen hyljintä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. LIBTAYO-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektio-pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä lääke jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun LIBTAYO-valmiste on laimennettu laskimoon antamista varten tarkoitettuun infuusiopussiin, sitä saa säilyttää ennen käyttöä korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa enintään 8 tunnin ajan ja jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 24 tunnin ajan. Jos injektiopulloja tai laskimoon antamista varten tarkoitettuja infuusiopusseja säilytetään jääkaapissa, niiden täytyy antaa lämmitä huoneenlämpöön ennen käyttöä.

Älä säilytä jäljelle jäänyttä infuusioliuosta myöhempää käyttöä varten. Jäljelle jäänyttä infuusioliuosta ei pidä käyttää myöhemmin, ja se on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä LIBTAYO sisältää

Vaikuttava aine on semiplimabi:

- yksi millilitra konsentraattia sisältää 50 mg semiplimabia
- yksi injektiopullo sisältää 350 mg semiplimabia 7 ml:ssa konsentraattia.

Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-proliini, sakkaroosi, polysorbaatti 80 ja injektioneisteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

LIBTAYO infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen steriili liuos, joka saattaa sisältää hyvin pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.

Pakkaus sisältää yhden lasi-injektiopullon, jossa on 7 ml konsentraattia.

Myyntiluvan haltija

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

Europa House

Harcourt Centre

Harcourt Street

Dublin 2

Irlanti

Valmistaja

Regeneron Ireland DAC

Raheen Business Park

Limerick

Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"

Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Malta

Sanofi S.p.A
Tel: +39 02 39394275

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkauseloste päivitetään.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttöohjeet

Valmistelu

- Tarkista silmämääräisesti ennen antoa, näkykö valmisteessa hiukkasia tai värimuutoksia. LIBTAYO on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen liuos, joka saattaa sisältää hyvin pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.
- Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä näkyy muita ylimääräisiä hiukkasia kuin hyvin pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.
- Älä ravista injektiopulloa.
- Vedä LIBTAYO-injektiopullo(i)sta 7 ml (350 mg) liuosta ruiskuun ja siirrä se laskimoon antamista varten tarkoitettuun infuusiopussiin, jossa on natriumkloridi-injektio-liuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektio-liuosta (50 mg/ml, 5 %). Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä varovasti. Älä ravista liuosta. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 1–20 mg/ml.
- LIBTAYO on tarkoitettu vain kerta-antoon. Hävitä käyttämätön lääkevalmiste tai jäte paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Laimennetun liuoksen säilytys

LIBTAYO ei sisällä säilöntäainetta.

Laimennettu liuos on annettava välittömästi valmistamisen jälkeen. Jos laimennettua liuosta ei anneta heti, sitä voidaan säilyttää väliaikaisesti joko:

- huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa enintään 8 tunnin ajan infuusioliuoksen valmistamisesta infuusion päättymiseen.
- tai
- jääkaapissa 2–8 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan infuusioliuoksen valmistamisesta infuusion päättymiseen. Anna laimennetun liuoksen lämmetä huoneenlämpöön ennen antoa.

Ei saa jäätyä.

Antaminen

- LIBTAYO annetaan laskimoon. LIBTAYO annetaan infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana käyttämällä laskimoyhteyttä, jossa on steriili, pyrogeenivapaa, vähän valkuaista sitova in-line- tai add-on-suodatin (huokoskoko 0,2–5 mikronia).
- Älä anna samanaikaisesti muita lääkkeitä samalla infuusiolinjalla.