

**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

#### Ihon okasolusyöpä

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

#### Tyvisolusyöpä

LIBTAYO on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edenneen tai metastasoituneen tyvisolusyövän (IaBCC tai mBCC) hoitoon aikuisille potilaille, joilla tauti on edennyt hedgehog-reitin estäjän (HHI) käytön aikana tai jotka eivät siedä sitä.

#### Ei-pienisoluisen keuhkosityöpä

LIBTAYO on tarkoitettu monoterapiana aikuispotilaille ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) ensilinjan hoitoon, kun keuhkosityöpä ilmentää PD-L1:tä ( $\geq 50$  %:ssa kasvainsoluista) ja EGFR-, ALK- tai ROS1-poikkeavuuksia ei ole ja potilailla on:

- paikallisesti edennyt NSCLC, kun potilas ei sovellu saamaan definitiivistä kemosädehoitoa, tai
- metastasoitunut NSCLC.

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

## PD-L1-testaus NSCLC-potilailla

Potilaat on valittava semiplimabi-monoterapiahoitoon kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen perusteella käyttäen validoitua testiä (ks. kohta 5.1).

## Annostus

### Suosittelut annos

Suosittelu 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 siedettavuus saattaa 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**

<b>Haittavaikutus<sup>a</sup></b>	<b>Vaikeusaste<sup>b</sup></b>	<b>Annoksen muuttaminen</b>	<b>Muut toimenpiteet</b>
<b>Immuunivälitteiset haittavaikutukset</b>			
Pneumoniitti	Aste 2	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitusannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, jos pneumoniitti lieviytyy 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	Aloitusannos 2–4 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
Paksusuolitulehdus	Aste 2 tai 3	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitusannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, jos paksusuolitulehdus tai ripuli lieviytyy 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	Aloitusannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain

<b>Haittavaikutus<sup>a</sup></b>	<b>Vaikeusaste<sup>b</sup></b>	<b>Annoksen muuttaminen</b>	<b>Muut toimenpiteet</b>
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 kortikosteroidihoiton 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	
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	
Kilpirauhastulehdus	Aste 3 tai 4	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitetaan oireenmukainen hoito
		LIBTAYO-hoitoa jatketaan, kun kilpirauhastulehdus lievittyy asteeseen 0 tai 1 tai on muuten kliinisesti vakaa	
Hypofysiitti	Aste 2–4	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitussannos 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	Aloitussannos 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	

<b>Haittavaikutus<sup>a</sup></b>	<b>Vaikeusaste<sup>b</sup></b>	<b>Annoksen muuttaminen</b>	<b>Muut toimenpiteet</b>
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 epäilty Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi	LIBTAYO-hoidosta pidättäytyminen	Aloitusannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
		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
Immuunivälitteinen ihoreaktio tai muut immuunivälitteiset haittavaikutukset potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet 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

Haittavaikutus <sup>a</sup>	Vaikeusaste <sup>b</sup>	Annoksen muuttaminen	Muut toimenpiteet
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset  (kuten mm. paraneoplastinen enkefalomyeliitti, aivokalvotulehdus, lihastulehdus, kiinteän elinsiirteen hyljintä, käänteishyljintä, Guillain–Barré oireyhtymä, keskushermoston tulehdus, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia, enkefaliitti, myasthenia gravis, perifeerinen neuropatia, sydänlihastulehdus, sydänpussitulehdus, immuuni trombosytopeeninen purppura, vaskuliitti, nivelsärky, niveltulehdus, 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 prednisoni aloitusannoksena 1–2 mg/kg/vrk 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	

<b>Haittavaikutus<sup>a</sup></b>	<b>Vaikeusaste<sup>b</sup></b>	<b>Annoksen muuttaminen</b>	<b>Muut toimenpiteet</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aste 3 reaktion tyyppiin perusteella tai aste 4 (umpierityssairauksia lukuun ottamatta)</li> <li>– Asteen 3 tai 4 neurologinen toksisuus</li> <li>– Asteen 3 tai 4 sydänlihastulehdus tai sydänpussitulehdus</li> <li>– Immuunivälitteinen uusiutunut asteen 3 haittavaikutus</li> <li>– Immuunivälitteiset pitkäkestoiset asteen 2 tai 3 haittavaikutukset, joiden kesto on vähintään 12 viikkoa (umpierityssairauksia lukuun ottamatta)</li> <li>– Kortikosteroidiannosta ei pystytä pienentämään korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle 12 viikon kuluessa</li> </ul>	Pysyvä lopettaminen	Aloitussannos 1–2 mg/kg/vrk prednisonia tai vastaava hoito kliinisen tarpeen mukaan, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
<b>Infuusioon liittyvät reaktiot<sup>a</sup></b>			
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.

<sup>a</sup> Ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8.

<sup>b</sup> 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). Semiplimabi-monoterapiasta  $\geq 75$ -vuotiailla potilailla on vain vähän tietoa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei suositella lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. LIBTAYO-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. 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, pyrogeeniton, vähän proteiineja 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 jäljitettävyuden 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 mahdollisten syiden, kuten infektion, 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, jotka määritellään siten, että niiden hoito edellyttää kortikosteroidien käyttöä eikä niille 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, 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). 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/hypertyreoosi/kilpirauhastulehdus)

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteisiä kilpirauhasen toimintahäiriöitä, ja niitä voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Kilpirauhastulehdus ei välttämättä näy kilpirauhasen toimintakokeissa. Hypotyreoosi voi seurata hypertyreoosin jälkeen. 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).

#### Lisämunuaisten vajaatoiminta

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu lisämunuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava lisämunuaisten 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).

#### Tyypin 1 diabetes

Semiplimabia saaneilla potilailla on havaittu immuunivälitteistä tyypin 1 diabetesta, myös diabeettista ketoasidoosia (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava hyperglykemian 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 iholla ilmeneviä haittavaikutuksia, jotka määritellään siten, että niiden hoito edellyttää systeemisten kortikosteroidien käyttöä eikä niille ole selviä vaihtoehtoisia syitä, on

raportoitu semiplimabihoidon 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 epäiltyihin 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 sille 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 hättävähaitteet

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

Muiden PD-1:n tai PD-L1:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu ei-infektiivistä virtsarakkotulehdusta.

Epäillyt immuunivälitteiset hättävähaitteet on arvioitava muiden syiden poissulkemiseksi. Potilasta on seurattava immuunivälitteisiin hättävähaitteisiin viittaavien oireiden ja löydösten 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 semiplimabihoidon hyötyjä verrattuna mahdollisen elinsiirteiden hyljinnän riskiin. Allogeenisen hematopoeettisten kantasolujen siirron yhteydessä muita PD-1:n tai PD-L1:n estäjiä saaneilla potilailla on myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitettu käänteisshyljintätapauksia.

#### 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 poissuljetut potilaat

Potilaat, joilla oli aktiivinen infektio, immuunipuutos, joilla oli ollut autoimmuunisairauksia, ECOG toimintakykyluokka  $\geq 2$  tai aikaisempi interstitiaalinen keuhkosairaus, suljettiin pois. Täydellinen luettelo tutkimuksista poissuljetuista 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 käyttöä, lukuun ottamatta systeemisiä kortikosteroideja fysiologisilla annoksilla ( $\leq 10$  mg/vrk prednisonia tai vastaava hoito), 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 semiplimabiannoksen 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 veri-istukkaesteen. 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 koneidenkäyttökykyyn**

Semiplimabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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, ovat hävinneet asianmukaisen hoidon aloittamisen tai semiplimabihoidon lopettamisen jälkeen (ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä).

Semiplimabin turvallisuutta on arvioitu neljässä kliinisessä tutkimuksessa, joissa semiplimabia annettiin monoterapiana 816 potilaalle, joilla oli pitkälle edennyt kiinteä pahanlaatuinen kasvain. Semiplimabi-altistuksen mediaanikesto oli 30,8 viikkoa (vaihteluväli: 2 päivää – 144 viikkoa).

Kliinisissä tutkimuksissa 22,1 %:lla semiplimabia saaneista potilaista ilmeni immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, joihin sisältyi vaikeusasteen 5 (0,4 %), 4 (0,7 %), 3 (5,4 %) ja 2 (11,8 %) haittavaikutuksia. Immuunivälitteiset haittavaikutukset johtivat semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen 4,0 %:lla potilaista. Yleisimmät immuunivälitteiset haittavaikutukset olivat hypotyreoosi (7,5 %), hypertyreoosi (3,3 %), pneumoniitti (3,2 %), hepatiitti (2,0 %), paksusuolitulehdus (2,2 %) ja immuunivälitteiset ihoreaktiot (1,6 %) (ks. valikoitujen haittavaikutusten kuvaus jäljempänä, varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet kohdassa 4.4 ja suositellut hoitoon tehtävät muutokset kohdassa 4.2).

Haittavaikutukset olivat vakavia 30,1 %:lla potilaista. Haittavaikutukset johtivat semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen 8,1 %: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, jotka on havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin semiplimabia monoterapiana (N=816), tai jotka on raportoitu semiplimabin myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Haittavaikutukset on esitetty 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).

**Taulukko 2: Taulukko haittavaikutuksista semiplimabia monoterapiana saaneilla potilailla**

<b>Elinluokka Elinjärjestelmä Suositeltu termi</b>	<b>Vaikeusasteet 1-5 (yleisyysluokka)</b>	<b>Vaikeusasteet 1–5 (%)</b>	<b>Vaikeusasteet 3–5 (%)</b>
<b>Infektiot</b>			
ylempien hengitysteiden infektio <sup>a</sup>	Hyvin yleinen	10,8	0,4
virtsaateiden infektio	Yleinen	5,4	1,0
<b>Veri ja imukudos</b>			
anemia	Hyvin yleinen	13,0	3,3
<b>Immuunijärjestelmä</b>			
infuusioon liittyvä reaktio	Yleinen	32,1	0
Sjögrenin oireyhtymä	Melko harvinainen	0,2	0
immuuni trombosytopeeninen purppura	Melko harvinainen	0,1	0
kiinteän elinsiirteen hyljintä <sup>b</sup>	Tuntematon	--	--
<b>Umpieritys</b>			
hypotyreoosi <sup>c</sup>	Yleinen	7,5	0
hypertyreoosi	Yleinen	3,3	0
lisämunuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	0,4	0,4
kilpirauhastulehdus <sup>d</sup>	Melko harvinainen	0,6	0
tyypin 1 diabetes <sup>e</sup>	Melko harvinainen	0,1	0,1

<b>Elinluokka Elinjärjestelmä Suositeltu termi</b>	<b>Vaikeusasteet 1-5 (yleisyysluokka)</b>	<b>Vaikeusasteet 1--5 (%)</b>	<b>Vaikeusasteet 3--5 (%)</b>
hypofysiitti	Melko harvinainen	0,4	0,2
<b>Hermosto</b>			
päänsärky	Yleinen	7,7	0,4
perifeerinen neuropatia <sup>f</sup>	Yleinen	1,5	0,1
aivokalvotulehdus <sup>g</sup>	Melko harvinainen	0,1	0,1
aivotulehdus	Melko harvinainen	0,1	0,1
myasthenia gravis	Melko harvinainen	0,1	0
paraneoplastinen keskushermoston tulehdus	Melko harvinainen	0,1	0,1
krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia	Melko harvinainen	0,1	0
<b>Silmät</b>			
sarveiskalvotulehdus	Melko harvinainen	0,1	0
<b>Sydän</b>			
sydänlihastulehdus <sup>h</sup>	Melko harvinainen	0,6	0,5
sydänpussitulehdus <sup>i</sup>	Melko harvinainen	0,2	0,2
<b>Verisuonisto</b>			
hypertensio <sup>j</sup>	Yleinen	6,1	2,5
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	12,5	0,6
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
yskä <sup>k</sup>	Hyvin yleinen	12,5	0,1
hengenahdistus <sup>l</sup>	Yleinen	9,6	1,3
pneumoniitti <sup>m</sup>	Yleinen	4,2	1,2
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
pahoinvointi	Hyvin yleinen	12,3	0,1
ripuli	Hyvin yleinen	16,7	0,5
ummetus	Yleinen	10,8	0,2
vatsakipu <sup>n</sup>	Yleinen	9,7	0,6
oksentelu	Yleinen	7,4	0,1
suutulehdus	Yleinen	1,5	0
paksusuolitulehdus <sup>o</sup>	Yleinen	2,2	1,0
<b>Maksa ja sappi</b>			
maksatulehdus <sup>p</sup>	Yleinen	2,2	1,3
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			
ihottuma <sup>q</sup>	Hyvin yleinen	22,7	1,6
kutina <sup>f</sup>	Hyvin yleinen	13,1	0,1

<b>Elinluokka Elinjärjestelmä Suositeltu termi</b>	<b>Vaikeusasteet 1-5 (yleisyysluokka)</b>	<b>Vaikeusasteet 1--5 (%)</b>	<b>Vaikeusasteet 3--5 (%)</b>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
lihas- ja luukipu <sup>s</sup>	Hyvin yleinen	29,8	1,6
niveltulehdus <sup>t</sup>	Yleinen	1,0	0,1
lihasheikkous	Melko harvinainen	0,4	0
lihastulehdus	Melko harvinainen	0,1	0
polymyalgia rheumatica	Melko harvinainen	0,1	0
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			
munuaistulehdus <sup>u</sup>	Yleinen	1,3	0,2
ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus	Tuntematon	-	-
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
väsymys <sup>v</sup>	Hyvin yleinen	28,1	2,3
<b>Tutkimukset</b>			
kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo	Yleinen	4,8	0,9
kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo	Yleinen	4,7	0,6
kohonnut veren alkalisen fosfataasin arvo	Yleinen	2,3	0,2
kohonnut veren kreatiniiniarvo	Yleinen	2,0	0
kohonnut TSH-arvo	Melko harvinainen	0,7	0
kohonneet transaminaasiarvot	Melko harvinainen	0,6	0,1
kohonnut veren bilirubiini	Melko harvinainen	0,5	0,1
alentunut TSH-arvo	Melko harvinainen	0,1	0

Haittavaikutusten vaikeusasteluokat arvioitiin NCI-CTCAE:n version 4.03 kriteerien (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) mukaisesti.

- a. Ylempien hengitysteiden infektiot sisältää ylähengitystieinfektion, hengitystieinfektion, nasofaryngiitin, sinuiitin, faryngiitin, riniitin ja ylähengitysteiden virusinfektion.
- b. Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tapahtuma
- c. Hypotyreoosi sisältää hypotyreoosin ja immuunivälitteisen hypotyreoosin.
- d. Kälpirauhastulehdus sisältää autoimmuunityreoidiitin ja tyreoidiitin.
- e. Tyypin 1 diabetes sisältää diabeettisen ketoasidoosin ja tyypin 1 diabeteksen.
- f. Perifeerinen neuropatia sisältää perifeerisen neuropatian, perifeerisen sensorisen neuropatian, polyneuropatian, neuriitin, parestesian ja perifeerisen motorisen neuropatian.
- g. Aivokalvotulehdus sisältää aseptisen aivokalvotulehduksen.
- h. Sydänlihastulehdus sisältää autoimmuunisydänlihastulehduksen, immuunivälitteisen sydänlihastulehduksen ja sydänlihastulehduksen.
- i. Sydänpussitulehdus sisältää autoimmuunisydänpussitulehduksen ja sydänpussitulehduksen.
- j. Hypertensio sisältää hypertension ja hypertensiivisen kriisin.
- k. Yskä sisältää yskän, limaisen yskän ja ylähengitysteiden yskäoireyhtymän.
- l. Hengenahdistus sisältää hengenahdistuksen ja rasitukseen liittyvän hengenahdistuksen.
- m. Pneumoniitti sisältää pneumoniitin, immuunivälitteisen pneumoniitin, interstitiaalisen keuhkosairauden.
- n. Vatsakipu sisältää vatsakivun, ylävatsakivun, epämukavan tunteen vatsassa, alavatsakivun ja gastrointestinaalisen kivun.
- o. Koliitti sisältää koliitin, enterokoliitin, immuunivälitteisen enterokoliitin ja autoimmuunikoliitin.
- p. Hepatiitti sisältää autoimmuunihepatiitin, maksasolujen vaurion, immuunivälitteisen hepatiitin, maksan vajaatoiminnan, hepatiitin ja maksatoksisuuden.
- p. Ihottuma sisältää ihottuman, dermatiitin, urtikarian, makulopapulaarisen ihottuman, eryteeman, erytematoottisen ihottuman, kutiavan ihottuman, psoriaasin, autoimmuunidermatiitin, aknen kaltaisen ihottuman, allergisen ihottuman, atooppisen ihottuman, rakkulaisen ihotulehduksen, lääkeaineihottuman, dyshidroottisen ekseeman, lichen planuksen, ihoreaktion, eksfoliativisen dermatiitin, parapsoriaasin, pemfigoidin, täpläisen ihottuman ja papulaarisen ihottuman.
- q. Kutina sisältää kutinan ja allergisen kutinan.
- r. Lihas- ja luukipu sisältää selkäkivun, nivelkivun, raajakivun, lihas- ja luukivun, rintakehän lihas- ja luukivun, luukivun, myalgian, niskakivun, selkärangan kivun, muskuloskeletaalisen jäykkyyden ja muskuloskeletaalisen epämukavan tunteen

- <sup>t.</sup> Nivelitulehdus sisältää nivelitulehduksen ja moninivelitulehduksen.
- <sup>u.</sup> Munuaistulehdus sisältää munuaistulehduksen, toksisen nefropatian, akuutin munuaisvaurion ja munuaisten vajaatoiminnan.
- <sup>v.</sup> Väsymys sisältää väsymyksen, voimattomuuden ja huonovointisuuden.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Alla kuvatut valikoidut haittavaikutukset perustuvat monoterapiana annetun semiplimabin turvallisuuteen 816 potilaalla, jotka osallistuivat kontrolloimattomiin klinisiin tutkimuksiin.

### Immuunivälitteiset haittavaikutukset (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.4)

#### *Immuunivälitteinen pneumoniitti*

Semiplimabia saaneista 816 potilaasta 26:lla (3,2 %) todettiin immuunivälitteinen pneumoniitti, ja heistä neljällä (0,5 %) oli vaikeusasteen 4 ja, neljällä (0,5 %) vaikeusasteen 3 pneumoniitti. Immuunivälitteinen pneumoniitti johti semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen yhdellätoista (1,3 %) 816 potilaasta. 26 potilaalla, joilla todettiin immuunivälitteinen pneumoniitti, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli: 7 vuorokautta – 18 kuukautta), ja pneumoniitin keston mediaani oli 22 vuorokautta (vaihteluväli: 5 vuorokautta – 16,9 kuukautta). 26:sta potilaasta 22 (84,6 %) sai suurella annoksella kortikosteroidihoitoa, jonka keston mediaani oli 11 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 5,9 kuukautta). Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla pneumoniitti oli parantunut 15 :llä (57,7 %) 26 potilaasta.

#### *Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus*

Semiplimabia saaneista 816 potilaasta 18:lla (2,2 %) todettiin immuunivälitteinen ripuli tai paksusuolitulehdus, ja heistä seitsemällä (0,9 %) oli immuunivälitteinen vaikeusasteen 3 ripuli tai paksusuolitulehdus. Immuunivälitteinen ripuli tai paksusuolitulehdus johti semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen kolmella potilaalla (0,4 %) 816 potilaasta. 18 potilaalla, joilla todettiin immuunivälitteinen ripuli tai paksusuolitulehdus, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 3,8 kuukautta (vaihteluväli: 21 vuorokautta – 15,5 kuukautta), ja immuunivälitteisen ripulin tai paksusuolitulehduksen keston mediaani oli 2,3 kuukautta (vaihteluväli: 6 vuorokautta – 10,0 kuukautta). 18:sta potilaasta 13 potilasta (72,2%), joilla oli todettu immuunivälitteinen ripuli tai paksusuolitulehdus, sai suurella annoksella kortikosteroidihoitoa, jonka keston mediaani oli 20 vuorokautta (vaihteluväli: 5 vuorokautta – 5,2 kuukautta). Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla immuunivälitteinen ripuli tai paksusuolitulehdus oli parantunut kahdeksalla (44,4 %) 18:sta potilaasta.

#### *Immuunivälitteinen maksatulehdus*

Semiplimabia saaneista 816 potilaasta 16:lla (2,0 %) todettiin immuunivälitteinen maksatulehdus, ja heistä yhdellä (0,1 %) oli immuunivälitteinen vaikeusasteen 5, yhdellä (0,1 %) vaikeusasteen 4 ja 11 :llä (1,3 %) vaikeusasteen 3 maksatulehdus. Immuunivälitteinen maksatulehdus johti semiplimabihoidon pysyvään lopettamiseen kymmenellä (1,2 %) 816 potilaasta. 16 potilaalla, joilla todettiin immuunivälitteinen maksatulehdus, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli: 7 vuorokautta – 22,5 kuukautta), ja maksatulehduksen keston mediaani oli 27,5 vuorokautta (vaihteluväli: 10 vuorokautta – 7,6 kuukautta). 14 potilasta (87,5 %), joilla oli todettu immuunivälitteinen maksatulehdus, sai suurella annoksella kortikosteroidihoitoa, jonka keston mediaani oli 30 vuorokautta (vaihteluväli: 6 vuorokautta – 3,1 kuukautta). Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla maksatulehdus oli parantunut kahdeksalla (50,0 %) 16 potilaasta.

#### *Immuunivälitteiset umpierityssairaudet*

Semiplimabia saaneista 816 potilaasta 61:llä (7,5 %) todettiin hypotyreoosi. Yksi (0,1 %) potilas 816 potilaasta lopetti semiplimabihoidon hypotyreoosin vuoksi. 61 potilaalla, joilla todettiin hypotyreoosi, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 4,1 kuukautta (vaihteluväli: 15 vuorokautta – 18,9 kuukautta). Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla hypotyreoosi oli parantunut viidellä (8,2 %) 61 potilaasta.

Semiplimabia saaneista 816 potilaasta 27:llä (3,3 %) todettiin hypertyreoosi, ja heistä seitsemällä (0,9 %) oli vaikeusasteen 2 hypertyreoosi. Yksikään potilas ei lopettanut semiplimabihoitoa hypertyreoosin vuoksi. 27 potilaalla, joilla todettiin hypertyreoosi, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 2,1 kuukautta (vaihteluväli: 20 vuorokautta – 23,8 kuukautta) ja keston mediaani oli 1,9 kuukautta

(vaihteluväli: 1 vuorokausi –24,5 kuukautta). Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla hypertyreosi oli parantunut 13:lla (48,1 %) 27 potilaasta.).

Semiplimabia saaneista 816 potilaasta viidellä (0,6 %) todettiin kilpirauhastulehdus, ja heistä kahdella (0,2 %) oli vaikeusasteen 2 kilpirauhastulehdus. Yksikään potilas ei lopettanut semiplimabihoitoa kilpirauhastulehduksen vuoksi. Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla kilpirauhastulehdus ei ollut parantunut yhdelläkään potilaalla.

Semiplimabia saaneista 861 potilaasta kolmella (0,4 %) todettiin lisämunuaisten vajaatoiminta, ja heistä kolmella (0,4 %) lisämunuaisten vajaatoiminta oli vaikeusastetta 3. Lisämunuaisten vajaatoiminta johti semiplimabioidon pysyvään lopettamiseen yhdellä (0,1 %) 816 potilaasta. Kolmella potilaalla, joilla todettiin lisämunuaisten vajaatoiminta, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 11,5 kuukautta (vaihteluväli: 4,2 kuukautta – 18,3 kuukautta ja keston mediaani oli 5,1 kuukautta (vaihteluväli: 4,9 kuukautta – 6,1 kuukautta)). Yksi kolmesta (33,3 %) potilaasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa suurella annoksella. Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla lisämunuaisten vajaatoiminta ei ollut parantunut yhdelläkään potilaalla.

Kolmella (0,4 %) 816:sta semiplimabia saaneesta potilaasta todettiin immuunivälitteinen hypofysiitti, ja heistä kahdella (0,2 %) hypofysiitti oli vaikeusastetta 3. Yksi (0,1%) potilas 816:sta lopetti semiplimabioidon hypofysiitin vuoksi. Kolmella potilaalla, joilla todettiin hypofysiitti, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 4,6 kuukautta (vaihteluväli: 2,6 kuukautta – 7,4 kuukautta) ja keston mediaani 23 vuorokautta (vaihteluväli 9 vuorokautta – 1,5 kuukautta). Yksi kolmesta potilaasta (33,3 %) sai suurella annoksella kortikosteroidihoitoa. Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla hypofysiitti ei ollut parantunut yhdelläkään potilaalla.

816 potilaasta yhdellä (0,1 %) todettiin tyypin 1 diabetes, jolle ei ollut vaihtoehtoisia syitä, ja hänellä (0,1 %) kyseessä oli vaikeusasteen 4 tyypin 1 diabetes.

#### *Immuunivälitteiset hättävähäikutukset iholla*

Semiplimabia saaneista 816 potilaasta 13:lla (1,6 %) todettiin immuunivälitteinen hättävähäikutus iholla, ja heistä seitsemällä (0,9 %) se oli vaikeusasteen 3 immuunivälitteinen hättävähäikutus iholla. Immuunivälitteiset hättävähäikutukset iholla johtivat semiplimabioidon pysyvään lopettamiseen yhdellä (0,1 %) 816 potilaasta. 13 potilaalla, joilla todettiin immuunivälitteinen hättävähäikutus iholla, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 1,2 kuukautta (vaihteluväli: 2 vuorokautta – 17,0 kuukautta), ja sen keston mediaani oli 2,7 kuukautta (vaihteluväli: 13 vuorokautta – 12,5 kuukautta). Kahdeksan potilasta (61,5 %), joilla oli todettu immuunivälitteinen hättävähäikutus iholla, sai suurella annoksella kortikosteroidihoitoa, jonka keston mediaani oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 4 vuorokautta – 2,6 kuukautta). Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla immuunivälitteinen ihoreaktio oli parantunut yhdeksällä (69,2 %) 13 potilaasta.

#### *Immuunivälitteinen munuaistulehdus*

Semiplimabia saaneista 816 potilaasta viidellä (0,6 %) todettiin immuunivälitteinen munuaistulehdus, ja heistä yhdellä (0,1 %) oli vaikeusasteen 5 ja yhdellä 1 vaikeusasteen 3(0,1 %) immuunivälitteinen munuaistulehdus. Immuunivälitteinen munuaistulehdus johti semiplimabioidon pysyvään lopettamiseen yhdellä potilaalla (0,1 %) 816 potilaasta. Viidellä potilaalla, joilla todettiin immuunivälitteinen munuaistulehdus, mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 1,8 kuukautta (vaihteluväli: 14 vuorokautta – 5,6 kuukautta), ja munuaistulehduksen keston mediaani oli 26 vuorokautta (vaihteluväli: 9 vuorokautta – 1,6 kuukautta). Neljä potilasta (80 %), joilla oli todettu immuunivälitteinen munuaistulehdus, sai suurella annoksella kortikosteroidihoitoa, jonka keston mediaani oli 16vuorokautta (vaihteluväli: 3 vuorokautta – 1 kuukausi). Viimeisen tietojenkeräyspäivän kohdalla munuaistulehdus oli parantunut neljällä viidestä (80 %) potilaasta.

#### *Muut immuunivälitteiset hättävähäikutukset*

Seuraavien kliinisesti merkittävien immuunivälitteisten hättävähäikutusten ilmaantuvuus semiplimabia monoterapiana saaneilla 816 potilaalla oli alle 1 %. Tapahtumat olivat korkeintaan vaikeusastetta 3, ellei toisin ole mainittu:



**Hermosto:** aivokalvotulehdus<sup>a</sup> (vaikeusaste 4), paraneoplastinen enkefalomyeliitti (vaikeusaste 5), krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyradikuloneuropatia, enkefaliitti<sup>b</sup>, myasthenia gravis, perifeerinen neuropatia<sup>c</sup>

**Sydän:** sydänlihastulehdus<sup>d</sup>, sydänpussitulehdus<sup>e</sup>

**Immuunijärjestelmä:** immuuni trombosytopeeninen purppura

**Luusto, lihakset ja sidekudos:** nivelsärky, niveltulehdus<sup>f</sup>, lihasheikkous, myalgia, myosiitti, polymyalgia rheumatica, Sjögrenin oireyhtymä

**Silmät:** sarveiskalvotulehdus

**Ruuansulatuselimistö:** suutulehdus

<sup>a</sup> sisältää aivokalvotulehduksen ja aseptisen aivokalvotulehduksen

<sup>b</sup> sisältää enkefaliitin ja ei-infektioosin enkefaliitin

<sup>c</sup> sisältää neuriitin ja perifeerisen neuropatian

<sup>d</sup> sisältää autoimmuunin sydänlihastulehduksen ja sydänlihastulehduksen

<sup>e</sup> sisältää autoimmuunin sydänpussitulehduksen ja sydänpussitulehduksen

<sup>f</sup> sisältää niveltulehduksen ja This should be 816 potilaasta""moniniveltulehduksen

Lisäksi on havaittu seuraavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla: vaskuliitti, Guillain-Barren oireyhtymä ja keskushermoston tulehdus, joista jokaisen esiintymistiheys harvinainen.

#### Infuusioon liittyvät reaktiot

Semiplimabia saaneista 816 potilaasta 63:llä (7,7 %) todettiin infuusioon liittyviä reaktioita, ja heistä yhdellä (0,1 %) potilaalla oli infuusioon liittyvä vaikeusasteen 3 reaktio. Infuusioon liittyvä reaktio johti semiplimabioidon pysyvään lopettamiseen yhdellä potilaalla (0,1 %). Yleisimmät infuusioon liittyvän reaktion oireet olivat kuume, pahoinvointi ja ihottuma. Kaikilla potilailla infuusioon liittyvän reaktion oireet hävisivät.

#### Immunogeenisuus

Kaikkien terapeuttisten proteiinien tavoin myös semiplimabihoitoon liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus. Kliinisissä tutkimuksissa semiplimabia saaneista potilaista 2,2 %:lla kehittyi vasta-aineita semiplimabille hoidon vuoksi, ja noin 0,4 %:lla todettiin pitkäkestoinen vasta-ainevaste. Neutraloivia vasta-aineita ei havaittu. Farmakokineettisen profiilin tai turvallisuusprofiilin muutoksista semiplimabivasta-aineiden kehittymisen yhteydessä ei todettu näyttöä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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 täysin humaanin immunoglobuliini G4 (IgG4), monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu ohjelmoituneeseen solukuoleman reseptori 1:een (PD-1) ja estää sen vuorovaikutuksen sen ligandien PD-L1:n ja PD-L2:n kanssa. PD-1-reseptorin sitoutuminen sen ligandeihin PD-L1:een ja PD-L2:een, joita antigeenejä esittelevät solut ilmentävät ja joita kasvainsolut ja/tai muut solut kasvaimen mikroympäristössä saattavat ilmentää, johtaa T-solujen toiminnan, kuten lisääntymisen,

sytokiiniin erityksen ja sytotoksisen vaikutuksen estoon. Semiplimabi voimistaa T-soluvasteita, kuten antituumorivastetta, estämällä PD-1-reseptorin sitoutumisen PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Ihon okasolusyöpä

Semiplimabin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu yhdessä kliinisessä tutkimuksessa, R2810-ONC-1540 (tutkimus 1540), potilailla, 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 2 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 saaneiden potilaiden ryhmässä, 9,3 kuukautta paikallisesti edennyttä ihon okasolusyöpää sairastavien, annosta 3 mg/kg kahden viikon välein saaneiden potilaiden ryhmässä ja 8,1 kuukautta metastasoitunutta ihon okasolusyöpää sairastavien, annosta 350 mg kolmen viikon välein saaneiden 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 PD-1:n/PD-L1:n vasta-aineilla tai muilla immuunijärjestelmän tarkistuspisteen estäjillä; aktiivinen hoitoa vaativa infektio, mukaan lukien tiedossa oleva HIV-infektio ja aktiivinen hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio; krooninen lymfaattinen leukemia; etäpesäkkeet aivoissa tai ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka  $\geq 2$ .

Tutkimuksessa 1540 potilaat saivat semiplimabia laskimoon (i.v.), kunnes tauti eteni, potilaalla ilmeni toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, 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 potilailla 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 tehon 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 kohdeleesioita, objektiivinen vasteluku määritettiin RECIST 1.1 -kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaisesti. Niiden potilaiden kohdalla, joilla oli ulkoisia näkyviä kohdeleesioita (paikallisesti edennyt ihon okasolusyöpä tai metastasoitunut ihon okasolusyöpä), ORR määritettiin käyttämällä yhdistelmäpäätemuuttujaa, 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:llä oli metastasoitunut ihon okasolusyöpä ja 78:lla 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)**

<b>Tehon päätetapahtumat</b>	<b>mCSCC semitolimabi: 3 mg/kg 2 viikon välein (ryhmä 1) (n = 59)  ICR</b>	<b>laCSCC semitolimabi: 3 mg/kg 2 viikon välein (ryhmä 2) (n = 78)  ICR</b>	<b>mCSCC semitolimabi: 350 mg 3 viikon välein (ryhmä 3) (n = 56)  ICR</b>
<b>Vahvistettu objektiivinen vasteluku (ORR)<sup>a</sup></b>			
ORR	49,2 %	43,6 %	41,1 %
95 %:n luottamusväli ORR:lle	(35,9; 62,5)	(32,4; 55,3)	(28,1; 55,0)
Täydellinen vaste (CR) <sup>b</sup>	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 %
<b>Vasteen kesto (DOR)</b>			
Mediaani <sup>c</sup> (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 %
<b>Aika vasteeseen (TTR)</b>			
Mediaani (kk) vaihteluväli (min–max)	1,9 (1,7–9,1)	1,9 (1,8–8,8)	2,1 (2,0–8,3)
<b>Elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS)<sup>a, c</sup></b>			
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)
<b>Kokonaiselossaoloaika (OS)<sup>a, c</sup></b>			
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 tietojenkeräyspäivä oli 20.9.2018 ja ryhmän 2 potilaille 10.10.2018.

ICR: riippumaton, keskitetty arvioijataho; NR: Ei saavutettu (Not Reached); +: Merkitsee jatkumista viimeisen arvioinnin aikana

<sup>a.</sup> Seurannan keston mediaanit olivat 16,5 kk (ryhmä 1), 9,3 kk (ryhmä 2) ja 8,1 kk (ryhmä 3).

<sup>b.</sup> Sisältää ainoastaan potilaat, joilla aiemmin todettu ihomuutos oli parantunut täydellisesti;

Tutkimuksessa 1540 täydellisen vasteen vahvistaminen paikallisesti edennyttä ihon okasolusyöpää sairastaneilla potilailla edellytti biopsiaa.

<sup>c.</sup> Perustuu Kaplan-Meierin estimaatteihin.

### Teho ja PD-L1-status

Kliinistä aktiivisuutta havaittiin kasvaimen PD-L1-ilmentymisstatuksesta riippumatta. PD-L1-statusen ja tehon välistä suhdetta arvioitiin post hoc -analyysillä potilailla, joilta oli saatavilla kudoksenäytteitä. Kaiken kaikkiaan tutkimuksissa 1423 ja 1540 saatiin PD-L1:tä koskevat immunohistokemialliset tulokset 75 potilaalta, jotka sairastivat edennyttä ihon okasolusyöpää. Näistä edennyttä ihon okasolusyöpää sairastavista potilaista 22 potilaalla, joilla PD-L1 oli < 1 %, ORR oli 40,9 % (9/22) ICR:n mukaan. Näistä edennyttä ihon okasolusyöpää sairastavista potilaista 53 potilaalla, joilla PD-L1 oli ≥ 1 %, ORR oli 54,7 % (29/53). Metastasoitunutta ihon okasolusyöpää (mCSCC) sairastavista 21 potilaasta niillä, joilla PD-L1 oli < 1 %, ORR oli 60 % (3/5), ja niillä, joilla

PD-L1 oli  $\geq 1$  %, ORR oli 56,3 % (9/16). Paikallisesti edennyt ihon okasolusyöpää (laCSCC) sairastavista 54 potilaasta niillä, joilla PD-L1 oli  $< 1$  %, ORR oli 35,3 % (6/17), ja niillä, joilla PD-L1 oli  $\geq 1$  %, ORR oli 54,1 % (20/37).

### Tyvisolusyöpä

Semiplimabin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu avoimessa ei-satunnaistetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1620), potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt (laBCC) tai metastasoinut (mBCC) ihon tyvisolusyöpä ja joilla tauti oli edennyt HHI-hoidon aikana tai jotka eivät sietäneet aiempaa HHI-hoitoa, tai hoitotulos ei ollut vakaata tautitilannetta parempi 9 kuukauden HHI-hoidon jälkeen (pois lukien hoidon tauot). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli autoimmuunisairaus, joka oli 5 vuoden sisällä edellyttänyt systeemistä hoitoa immuunisalpaajilla; aiemmin tehty kiinteän elimen siirto; aiempi hoito anti-PD-1/PD-L1-vasta-aineilla tai muilla immuunijärjestelmän tarkistuspisteen estäjillä; HIV-infektio, hepatiitti B tai hepatiitti C -infektio; tai ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka  $\geq 2$ .

Potilaat saivat semiplimabia 350 mg laskimoon (i.v.) joka 3. viikko viiden 9 viikon mittaisen syklin ajan ja sen jälkeen neljä 12 viikon sykliä, yhteensä 93 viikon ajan. Hoito jatkui, kunnes tauti eteni, toksiset vaikutukset olivat sietämättömiä tai suunniteltu hoito päättyi. Kasvaimet arvioitiin 9 viikon välein syklien 1 – 5 aikana ja 12 viikon välein syklien 6 – 9 aikana. Ensisijaiset tehon päätemuuttajat olivat vahvistettu objektiivinen vasteluku (ORR) ja vasteen kesto (DOR) ICR:n arvioimana. Toissijaisia tehon päätemuuttajia olivat ORR ja DOR tutkijan arvion mukaan, elossaoloaika ilman taudin etenemistä, kokonaiselossaoloaika, täydellisen vasteen saaneiden osuus ICR:n arvion mukaan, ja aika vasteen saamiseen. Potilailla, joilla oli mBCC ilman ulkoisia näkyviä kohdeleesioita, ORR määritettiin RECIST 1.1 -kriteerien mukaisesti. Potilailla, joilla oli ulkoisia näkyviä kohdeleesioita (laBCC ja mBCC), ORR määritettiin käyttämällä yhdistelmäpäätemuuttajaa, joka sisälsi radiologisten tietojen (RECIST 1.1) ja digitaalisten lääketieteellisten valokuvien (WHO:n kriteerit) ICR-arviot.

Tutkimuksen 1620 tehoanalyysiin kuului yhteensä 119 potilasta, joilla oli edennyt tyvisolusyöpä; 84 potilaalla oli paikallisesti edennyt tyvisolusyöpä ja 35 potilaalla metastasoinut tyvisolusyöpä.

Paikallisesti edennyt tyvisolusyöpää sairastavien ryhmässä mediaani-ikä oli 70,0 vuotta (vaihteluväli: 42 – 89): potilaista 31 (37 %) oli  $< 65$ -vuotiaita ja 53 (63 %) oli vähintään 65-vuotiaita. Yhteensä 56 (67 %) oli miehiä ja 57 (68 %) oli valkoihoisia; ECOG toimintakykyluokka oli 0 (61 %) ja 1 (39 %); 83 %:lle potilaista oli tehty vähintään yksi syöpäleikkaus ja 35 %:lla potilaista oli ollut  $> 3$  aikaisempaa syöpäleikkausta (mediaani: 3,0 leikkausta, vaihteluväli: 1 – 43); 50 % potilaista oli saanut vähintään kerran sädehoitoa (RT) syövän hoitoon (mediaani: 1,0 RT, vaihteluväli: 1 – 6).

Metastasoinutta tyvisolusyöpää sairastavien ryhmässä mediaani-ikä oli 65,0 vuotta (vaihteluväli: 38 – 90): potilaista 17 (49 %) oli  $< 65$ -vuotiaita ja 18 (51 %) oli vähintään 65-vuotiaita. Yhteensä 25 (71 %) oli miehiä ja 28 (80 %) oli valkoihoisia; ECOG toimintakykyluokka oli 0 (57 %) ja 1 (43 %); 80 %:lle potilaista oli tehty vähintään yksi syöpäleikkaus ja 35 %:lla potilaista oli ollut  $> 3$  aikaisempaa syöpäleikkausta ja 37 %:lla potilaista oli ollut  $> 3$  aikaisempaa syöpäleikkausta (mediaani: 3,0 leikkausta, vaihteluväli: 1 – 7); 63 % potilaista oli saanut vähintään kerran sädehoitoa (RT) syövän hoitoon (mediaani: 1,0 RT, vaihteluväli: 1 – 4).

Kaikki 119 potilasta olivat aiemmin saaneet HHI-hoitoa, ja 11 % (13/119) oli aiemmin hoidettu sekä vismodegibilla että sonidegibilla (erillisinä hoitolinjoina). Paikallisesti edennyt tyvisolusyöpää sairastavista 84 potilaasta 71 % (60/84) lopetti HHI-hoidon taudin etenemisen takia, 38 % (32/84) potilaista lopetti HHI-hoidon haittavaikutusten takia ja 2 % (2/84) lopetti yksinomaan vasteen puuttumisen takia. Metastasoinutta tyvisolusyöpää sairastavista 35 potilaasta 77 % (27/35) lopetti HHI-hoidon taudin etenemisen takia, 31 % (11/35) potilaista lopetti HHI-hoidon haittavaikutusten takia ja 9 % (3/35) lopetti yksinomaan vasteen puuttumisen takia. Tutkijat saattoivat yksittäisen potilaan kohdalla valita useamman kuin yhden syyn HHI-hoidon lopettamiseen.

Tutkimuksen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 4.

**Taulukko 4: Tehoa koskevat tulokset - Tutkimus 1620**

Tehon päätapahtumat	laBCC	mBCC
	semiplimabi 350 mg 3 viikon välein	semiplimabi 350 mg 3 viikon välein
	N=84	N=35
	ICR	IA
<b>Paras kokonaisvaste (BOR)<sup>a, b, c</sup></b>		
Objektiivinen vasteluku (ORR: CR+ PR) (95 % CI)	27 (32,1 %) (22,4, 43,2)	10 (28,6 %) (14,6, 46,3)
Täydellinen vaste (CR) <sup>d</sup> (95 % CI)	6 (7,1%) (2,7, 14,9)	1 (2,9 %) (0,1, 14,9)
Osittainen vaste (PR)	21 (25,0 %)	9 (25,7 %)
Etenevä tauti (PD)	9 (10,7 %)	9 (25,7 %)
<b>Vasteen kesto (DOR)</b>	N=27, joilla vaste	N=10, joilla vaste
Mediaani <sup>e</sup> (kuukausia) (95 % CI)	NR (15,5, NE)	NR (4,3, NE)
Vaihteluväli (havaittu) (kuukausia)	1,9–25,8+	4,3–25,1+
Potilaat, joilla DOR ≥ 6 kk, % <sup>e</sup> (95 % CI)	91,7 % (70,6, 97,8)	90,0 % (47,3, 98,5)
<b>Aika vasteeseen (TTR)</b>	N=27, joilla vaste	N=10, joilla vaste
Mediaani (kuukausia) (Vaihteluväli)	4,3 (2,1–21,4)	4,1 (2,1–8,2)

CI: luottamusväli; +: Merkitsee jatkumista viimeisen arvioinnin aikana ; ICR: riippumaton, keskitetty arvioijataho (Independent Central Review); IA: tutkijan arvio (Investigator Assessed); NR: Ei saavutettu (Not reached); NE: Ei arvioitavissa (Not evaluable)

- Seurannan keston mediaani: laBCC: 15.9 kuukautta, mBCC: 8.5 kuukautta
- Sisältää 2 laBCC-potilasta, jotka täyttivät inklusiokriteerit ainoastaan “Ei parempi kuin vakaa tautitila (SD) 9 kuukauden HHI-hoidon jälkeen” perusteella. BOR-tulokset ICR:n mukaan olivat SD yhden potilaan kohdalla ja NE yhden potilaan kohdalla.
- Sisältää 3 mBCC-potilasta, jotka täyttivät inklusiokriteerit ainoastaan “Ei parempi kuin vakaa tautitila (SD) 9 kuukauden HHI-hoidon jälkeen” perusteella. BOR-tulokset tutkijan arvion mukaan olivat osittainen vaste (PR) yhden potilaan kohdalla ja etenevä tauti (PD) kahden potilaan kohdalla.
- Paikallisesti edennyt tyvisolusyöpää sairastavien potilaiden täydellinen vaste edellytti biopsiaa tuloksen varmistamiseksi tutkimuksessa 1620.
- Perustuu Kaplan Meierin estimaatteihin.

#### Teho ja PD-L1-status:

Kliininen aktiivisuus oli riippumaton kasvaimen PD-L1-ekspressiostatuksesta.

#### NSCLC

Semiplimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa 1624 verrattuna platinapohjaisen solunsalpaajan ja toisen solunsalpaajan yhdistelmään potilailla, joilla oli joko definitiiviseen kemosädehoitoon soveltumaton paikallisesti levinnyt NSCLC tai metastaatinen NSCLC, ja joilla PD-L1 ilmeni ≥ 50 % kasvainsoluista IHC 223c pharmDx-määrityksellä.

Kaikkiaan 710 potilasta rekrytoitiin.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli kasvaimessa EGFR-, ALK- tai ROS1- genomipoikkeamia, ECOG-toimintakykyluokka (PS) ≥ 2, sairauksia, jotka edellyttivät systeemistä immunosuppressiota, kontrolloimaton B-hepatiitti (HBV) tai C-hepatiitti (HCV) tai ihmisen immuunikatovirus (HIV) -infektio, aikaisempi interstitiaalinen keuhkotauti, sekä potilaat, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet, tai joilla oli autoimmuunitauti, joka edellytti systeemistä hoitoa 2 vuoden sisällä hoidosta. Aivojen metastaasien hoito oli sallittu, ja potilaat voitiin rekrytoida, jos heitä oli hoidettu asianmukaisesti ja he olivat neurologisesti palanneet lähtötasolle vähintään 2 viikkoa ennen satunnaistamista. Stabiiliuden tai vasteen radiologista vahvistamista ei vaadittu.

Satunnaistaminen ositettiin histologian mukaan (ei-levyepiteeli vs. levyepiteeli) ja maantieteellisen alueen mukaan (Eurooppa, Aasia, tai muu maailma). Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan semiplimabia 350 mg laskimoon (IV) 3 viikon välein enintään 108 viikon ajan tai tutkijan valinnan

mukaan seuraavat platina-solunsalpaajahoidot 4–6 syklin ajan: paklitakseli + sisplatiini tai karboplatiini; gemsitabiini + sisplatiini tai karboplatiini; tai pemetreksedi + sisplatiini tai karboplatiini, jota seurasi valinnainen ylläpitohoito pemetreksedillä (tätä hoitoa ei suositeltu potilaille, joilla oli levyepiteeli-NSCLC).

Semiplimabihoito jatkui kunnes tapahtui jokin seuraavista: RECIST 1.1:n mukaan määritelty etenevä tauti, ei-hyväksyttävä toksisuus, tai hoito oli kestänyt enintään 108 viikon ajan. Potilaat, joilla ilmeni riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvioima RECIST 1.1:n mukaan määritelty etenevä tauti semiplimabihoidolla, saivat jatkaa semiplimabihoitoa niin että siihen lisättiin 4 sykliä histologiaspesifistä solunsalpaajahoitoa, kunnes havaittiin taudin eteneminen uudelleen. Potilaat, joilla ilmeni IRC:n arvioima RECIST 1.1:n mukaan määritelty etenevä tauti solunsalpaajahoidolla, saivat jatkaa semiplimabihoitoa enintään 108 viikon ajan tai kunnes tauti eteni edelleen tai ilmeni ei-hyväksyttävää toksisuutta. 203 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan solunsalpaajahoitoa ja joilla oli IRC:n arvioima RECIST 1.1:n mukaan määritelty etenevä tauti, 150 (73,9 %) potilasta siirtyi saamaan semiplimabihoitoa. Kasvainstatus arvioitiin 9 viikon välein. Ensisijaiset tehon päätapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS), jonka arvioi sokkoutettu IRC käyttämällä RECIST 1.1-kriteereitä. Keskeinen toissijainen päätapahtuma oli objektiivinen vasteluku (ORR).

710 potilaasta lähtötason muuttujat olivat: mediaani-ikä 63 vuotta (45 % oli vähintään 65-vuotiaita), 85 % miespuolisia, 86 % valkoihoisia, ECOG-toimintakykyluokka 0 27 %:lla ja vastaavasti 1 73 %:lla, ja 12 %:lla oli ollut metastaasi aivoissa. Taudin ominaispiirteet olivat paikallisesti edennyt (16 %), metastaattinen (84 %), levyepiteeli (44 %) ja ei-levyepiteeli (56 %).

Tutkimus osoitti, että OS parani tilastollisesti merkitsevästi potilailla, jotka satunnaistettiin saamaan semiplimabia solunsalpaajahoitoon verrattuna.

Tehon tulokset esitetään taulukossa 5, kuvassa 1 ja kuvassa 2.

**Taulukko 5: Tehotulokset tutkimuksesta 1624, ei-pienisoluihin keuhkosyöpä**

Tehon päätapahtumat*	Semiplimabi 350 mg 3 viikon välein N=356	Solunsalpaajahoito N=354
<b>Kokonaiselossaoloaika (OS)</b>		
Kuolemantapausten lukumäärä (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediaani kuukausina (95 % CI) <sup>b</sup>	22,1 (17,7, NE)	14,3 (11,7, 19,2)
Hasardisuhde (95 % CI) <sup>c</sup>	0,68 (0,53, 0,87)	
p-arvo <sup>c</sup>	0,0022	
OS 12 kuukauden kohdalla (95 % CI) <sup>b</sup>	70 % (64, 75)	56 % (49, 62)
<b>Elossaoloaika ilman taudin etenemistä (PFS)</b>		
Tapahtumien lukumäärä (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediaani kuukausina (95 % CI) <sup>b</sup>	6,2 (4,5, 8,3)	5,6 (4,5, 6,1)
Hasardisuhde (95 % CI) <sup>c</sup>	0,59 (0,49, 0,72)	
PFS 12 kuukauden kohdalla (95 % CI) <sup>b</sup>	38 % (32,44)	7 % (4,11)
<b>Objektiivinen vasteluku (%)<sup>c</sup></b>		
ORR (95 % CI)	36,5 (31,5, 41,8)	20,6 (16,5, 25,2)
Täydellinen vaste (CR) -luku	3,1	0,8
Osittainen vaste (PR) -luku	33,4	19,8
Vasteen kesto	N=130 vasteen saanutta	N=73 vasteen saanutta
Mediaani (kuukautta) <sup>b</sup>	21,0	6,0
Vaihteluväli (kuukautta)	(1,9 +, 23,3+)	6,0 (1,3+, 16,5+)
Potilaat, joilla oli havaittu DOR ≥ 6 kuukautta, %	69 %	41 %

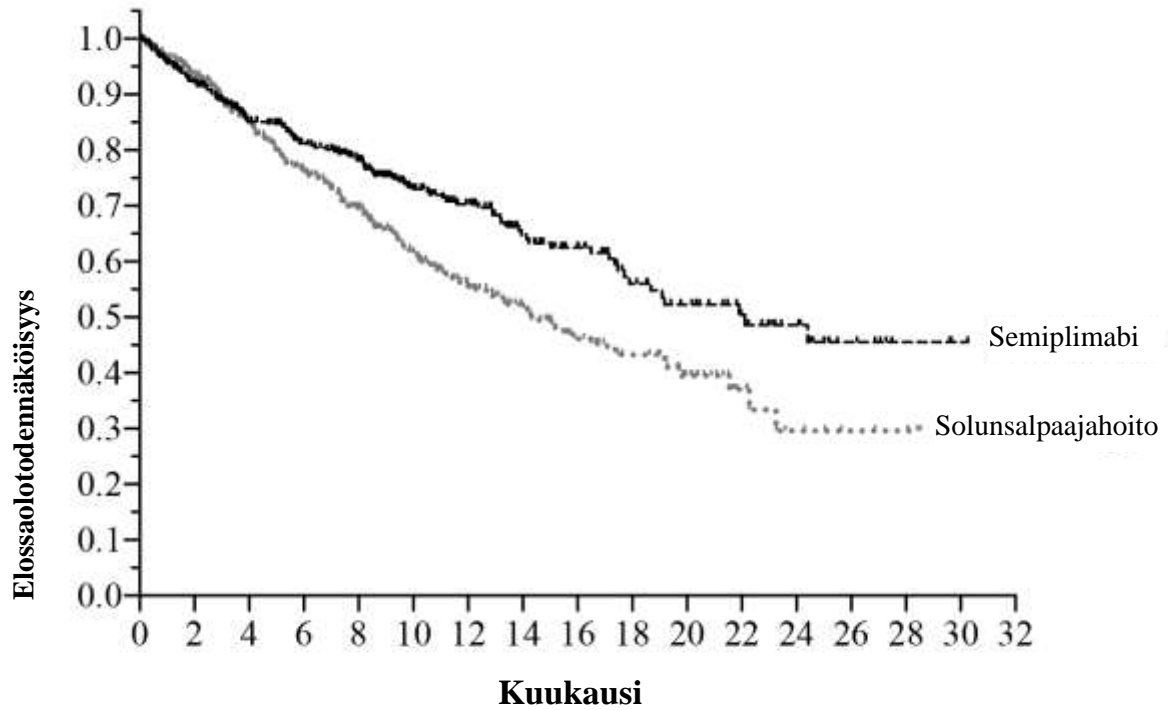
+: Meneillään oleva vaste

<sup>a</sup>. Seurannan mediaanikesto: semiplimabi: 13,1 kuukautta; solunsalpaajahoito: 13,1 kuukautta

<sup>b</sup>. Perustuu Kaplan-Meier-estimaatteihin

- c. Perustuu ositettuun suhteelliseen hasardimalliin
- d. Perustuu kaksisuuntaiseen p-arvoon
- e. Perustuu Clopper-Pearsonin eksaktiin luottamusväliin

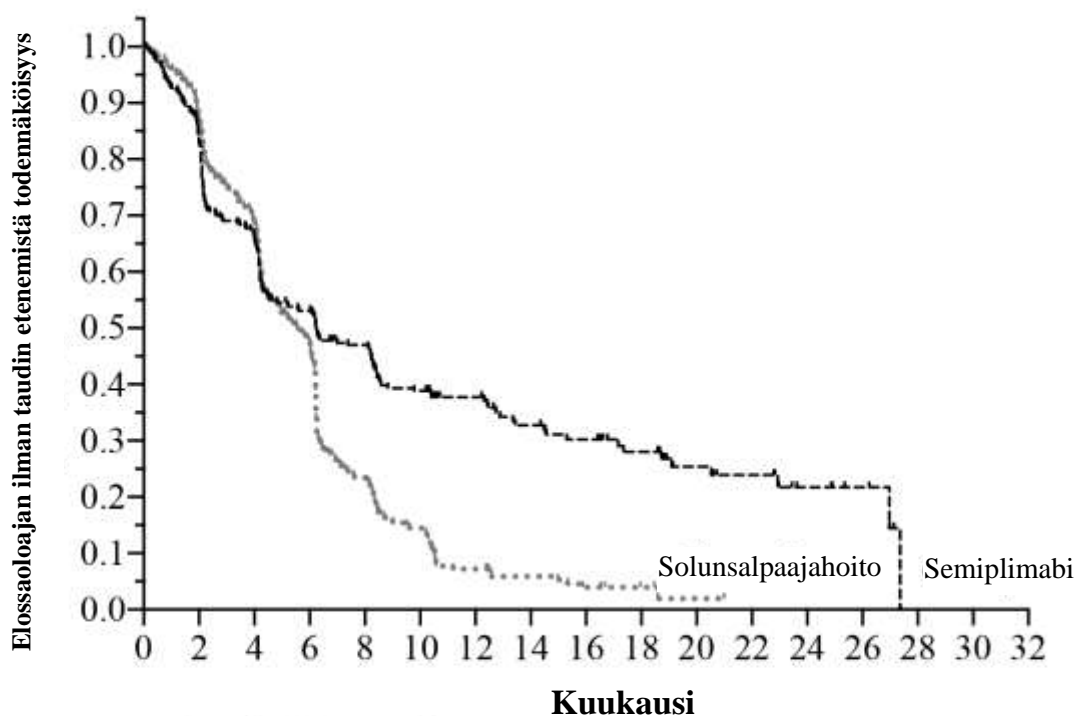
**Kuva 1: Kaplan-Meier-käyrä OS:lle**



Riskissä olevat

Semiplimabi	356	304	254	223	198	147	120	87	71	48	37	27	18	8	3	1	0
Solunsalpaajahoito	354	303	254	205	172	126	93	73	52	41	27	12	7	4	3	0	0

**Kuva 2: Kaplan-Meier-käyrä PFS:lle**



Riskissä olevat

Semiplimabi	356	278	202	149	115	77	61	42	34	26	17	13	7	4	0	0	0
Solunsalpaajahoito	354	280	204	135	58	30	13	9	6	3	1	0	0	0	0	0	0

#### Iäkkäät potilaat

816 potilaasta, joita oli hoidettu semiplimabilla kliinisissä tutkimuksissa, 45,8 % (374/816) oli alle 65-vuotiaita, 31,9 % (260/816) oli vähintään 65- ja alle 75-vuotiaita ja 22,3 % (182/816) oli vähintään 75-vuotiaita. Turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu kokonaiseroja näiden ja nuorempien tutkittavien välillä.

Kaiken kaikkiaan tehon suhteen ei havaittu eroa iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä. 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla oli suuntaus vakavien haittavaikutusten ja hoidon keskeyttämisen suurempaan esiintymistiheyteen kuin alle 65-vuotiailla potilailla.

#### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset semiplimabin käytöstä kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä pahanlaatuisten kasvainten luokkaan kuuluvien kaikkien sairaustilojen hoidossa hematopoeettisia kasvaimia ja imukudoskasvaimia lukuun ottamatta (ks. kohdasta 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 valmisteyhteenvedo päivitetään.



## 5.2 Farmakokinetiikka

Pitoisuustiedot kerättiin 1062 potilaasta, joilla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia ja jotka saivat semiplimabia, ja tiedot yhdistettiin populaatiofarmakokineettiseen analyysiin.

Annostuksella 350 mg kolmen viikon välein semiplimabin vakaan tilan pitoisuuksien keskiarvot vaihtelivat välillä  $C_{\text{trough}}$  61 mg/l –  $C_{\text{max}}$  (infuusion päätyttyä) 171 mg/l. Vakaan tilan altistus saavutetaan, kun hoito on kestänyt noin 4 kuukautta.

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.

### Imeytyminen

Semiplimabi annetaan laskimoon, joten sillä saavutetaan täysi hyötyosuus.

### Jakautuminen

Semiplimabi jakautuu ensisijaisesti verisuonistoon, ja sen jakautumistilavuus vakaassa tilassa ( $V_{\text{ss}}$ ) on 5,3 litraa.  $T_{\text{max}}$  :n mediaani on 30 minuutin infuusion lopussa.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

Semiplimabin puhdistuma on lineaarinen kahden viikon välein annettavilla 1–10 mg/kg:n annoksilla. Semiplimabin puhdistuma on ensimmäisen annoksen saamisen jälkeen noin 0,29 l vuorokaudessa. Kokonaispuhdistuma vaikuttaa pienenevän noin 29 % ajan myötä, mikä johtaa 0,20 l:n puhdistumaan vuorokaudessa vakaassa tilassa (CL<sub>ss</sub>). Puhdistuman pienenemisellä ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Puoliintumisaika annosvälillä on vakaassa tilassa 20,3 vuorokautta.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

### Erytisyryhmät

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

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta semiplimabialtistukseen arvioitiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä potilailla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min; n = 396), kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min; n = 166) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min; n = 7) 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 < 21 ml/min (ks. kohta 4.2).

### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta semiplimabialtistukseen arvioitiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä. Potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (n = 22) (kokonaisbilirubiini [TB] yli 1,0–1,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja mikä tahansa ja kohtalainen maksan vajaatoiminta (n = 3), (kokonaisbilirubiini [TB] yli 1,5–3,0-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 vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole riittävästi tietoa annossuositusten 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 varhaisessa vaiheessa. Spontaanien keskenmenojen ja/tai resorptioiden on osoitettu lisääntyneen sekä hiirillä että apinoilla, joilla PD-L1:n ilmentyminen on vähäistä (knockout tai anti-PD1/PD-L1:n monoklonaaliset vasta-aineet). Näillä eläinlajeilla emon ja sikiön välinen yhteys on samankaltainen kuin ihmisillä äidin ja sikiön välillä.

-

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

L-histidiini  
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti  
Sakkarosi  
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 Kestoaika**

#### Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

#### Avaamisen jälkeen

Avaamisen jälkeen lääkevalmiste on 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 jäätä. Anna laimennetun liuoksen lämmentä huoneenlämpöön ennen antoa.

### **6.4 Säilytys**

#### Avaamaton injektiopullo

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätä.

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 injektiopullossa, jossa on harmaa FluroTec -materiaalilla pinnoitettu klooributyyli- ja repäisykorkillinen suljin.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### Valmistelu ja anto

- Tarkista silmämääräisesti ennen antoa, näkykö lääkevalmisteessa 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 sisältää muita ylimääräisiä hiukkasia kuin hyvin pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.
- Älä ravista injektiopulloa.
- Vedä LIBTAYO-injektiopullostasi 7 ml (350 mg) liuosta ruiskuun ja siirrä se laskimoon antamista varten tarkoitettuun infuusiopussiin, jossa on natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektioliuosta (50 mg/ml, 5 %). Sekoita laimennettu liuos 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, pyrogeeniton, vähän proteiineja 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)  
One Warrington Place  
Dublin 2, D02 HH27  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1376/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.6.2019  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.5.2021

## **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

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Irlanti

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/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan 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 myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä asioista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa LIBTAYO on kaupan, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla/hoitajilla, joiden odotetaan määräävän tai käyttävän LIBTAYO-valmistetta, on saatavilla tai heille on toimitettu seuraava koulutuspaketti:

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

- **Potilasoppaan** tulee sisältää seuraavat tärkeät viestit:
  - kuvaus immuunivälitteisten haittavaikutusten (pneumoniitin, paksusuolitulehduksen, maksatulehduksen, umpierityssairauksien, immuunivälitteisten ihoreaktioiden, munuaistulehduksen ja muiden immuunivälitteisten haittavaikutusten) ja infuusioon liittyvien reaktioiden tärkeimmistä merkeistä ja oireista ja maininta siitä, kuinka tärkeää on kertoa oireista hoitavalle lääkärille välittömästi, jos niitä ilmaantuu
  - maininta siitä, kuinka tärkeää on, että mitään oireita ei yritetä hoitaa itse kysymättä ensin neuvoa terveydenhuollon ammattilaiselta
  - maininta siitä, kuinka tärkeää on pitää potilaskortti aina mukana ja näyttää se aina terveydenhuollon ammattilaiselle vastaanotolla, kun vastaanottoaika on jollekulle muulle kuin lääkkeen määränneelle lääkärille (esim. terveydenhuollon ammattilaiselle päivystyksessä)
  - muistutus siitä, että kaikki tiedossa olevat tai epäillyt haittavaikutukset voi ilmoittaa myös paikalliselle lääkeviranomaiselle.
- **Potilaskortin** tulee sisältää seuraavat tärkeät viestit:
  - varoitusviesti terveydenhuollon ammattilaisille, jotka hoitavat potilasta missä tahansa tilanteessa, hätätilanteet mukaan lukien, siitä, että potilas on saanut LIBTAYO-hoitoa
  - kuvaus immuunivälitteisten haittavaikutusten (pneumoniitin, paksusuolitulehduksen, maksatulehduksen, umpierityssairauksien, immuunivälitteisten ihoreaktioiden, munuaistulehduksen ja muiden immuunivälitteisten haittavaikutusten) ja infuusioon liittyvien reaktioiden tärkeimmistä merkeistä ja oireista ja maininta siitä, kuinka tärkeää on kertoa oireista hoitavalle lääkärille välittömästi, jos niitä ilmaantuu
  - LIBTAYO-valmistetta määränneen lääkärin yhteystiedot.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<p>Myyntiluvan saamisen jälkeinen tehotutkimus (PAES): Jotta voidaan vahvistaa tarkemmin semiplimabin kliininen teho ja turvallisuus mBCC:n hoidossa, myyntiluvan haltijan on toimitettava mBCC:n primaarianalyysi ja lopullinen tutkimusraportti kliinisestä tutkimuksesta 1620, jossa arvioidaan semiplimabihoidon objektiivinen vasteluku ja vasteen kesto mBCC-potilailla, joiden tauti on edennyt hedgehog-reitin estäjän käytön aikana tai jotka eivät ole sietäneet aiemmin käytettyä hedgehog-reitin estäjää.</p>	<p>30. kesäkuuta 2024</p>
<p>Lopullisen tutkimusraportin toimitus</p>	

**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:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Semiplimabihoidon tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi potilailla, joilla on ihon metastasoitunut tai paikallisesti edennyt okasolusyöpä, kun potilas ei sovellu saamaan parantavaa leikkausta tai parantavaa sädehoitoa, myyntiluvan haltijan on toimitettava yksihaaraisen tutkimuksen väliaikatiedot samasta populaatiosta [tutkimus 1540, ryhmä 6]. Myyntiluvan haltijan on tutkittava biomerkkiaineita varmistaakseen, että PD-L1:n ilmentyminen ei ennusta tehoa.  Tutkimuksessa on noudatettava sovittua tutkimussuunnitelmaa.	31. maaliskuuta 2023
Semiplimabihoidon tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi potilailla, joilla on ihon metastasoitunut tai paikallisesti edennyt okasolusyöpä, kun potilas ei sovellu saamaan parantavaa leikkausta tai parantavaa sädehoitoa, myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimuksen loppuraportti vaiheen 2 rekisteröintitutkimuksesta 1540 ryhmistä 1–3.	31. lokakuuta 2022



### **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 injektiopullo sisältää 350 mg semiplimabia 7 ml:ssa liuosta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

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

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
7 ml = 350 mg

1 injektiopullo

**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  
One Warrington Place  
Dublin 2, D02 HH27, 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 aikuisille:

- ihon edenneen okasolusyövän (tietty ihosyöpätyyppi) hoitoon
- ihon edenneen tyvisolusyövän (tietty ihosyöpätyyppi) hoitoon, kun siihen annettu hedgehog-reitin estäjähoito ei ole tehonnut tai et siedä sitä hoitoa
- ei-pienisoluisen keuhkosityövän (tietty syöpätyyppi) hoitoon.

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, myös diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen aiheuttama veren happamuus)
- munuaisvaivat (munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta)
- keskushermoston vaivat (kuten aivokalvotulehdus)
- infuusioon liittyvät reaktiot
- muualla elimistössä ilmenevät vaivat (ks. Mahdolliset haittavaikutukset)
- lihasvaivat (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 et tule raskaaksi:
  - 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 eikä vähintään 4 kuukauteen viimeisen annoksen saamisen jälkeen.
- Ei tiedetä, erittyykö LIBTAYO ihmisen rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

LIBTAYO-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos tunnet olosi väsyneeksi, älä aja tai käytä koneita, ennen kuin vointisi on parempi.

## **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 tarvitsit.

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 (keuhkotulehdus)**, 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, verenvuotoalittius 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 käyttäytymisessä (kuten seksuaalisen halun heikkeneminen, ärtyneisyys tai unohtelu)
- **tyypin 1 diabeteksen tai diabeettisen ketoasidoosin oireet**, kuten tavallista voimakkaampi nälän tai janon tunne, tihentynyt virtsaamistarve, painonlasku, väsymys tai pahoinvointi, mahakipu, nopea ja syvä hengitys, sekavuus, poikkeava uneliaisuus, makealta tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.
- **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 pyörtyys, selkä- tai niskakipu, pahoinvointi, oksentelu tai vatsakipu
- **muualla 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, tunnottomuus, heikkous tai polttava kipu käsivarsissa tai jaloissa, raajojen halvaus
  - **lihaskiput ja nivelvaivat**, kuten nivelkipu tai -turvotus tai lihaskipu, -heikkous tai -jäykkyys
  - **silmävaivat**, kuten näkökyvyn muutokset, silmäkipu, 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, nielussa 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):

- lihaskipu tai luukipu
- väsymys
- ihottuma
- ripuli (löysä uloste)
- kutina
- punasolujen määrän väheneminen
- nälän tunteen väheneminen
- yskä
- pahoinvointi
- ummetus
- ylähengitystieinfektio.

**Yleiset** (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- hengenahdistus
- vatsakipu (mahakipu)
- päänsärky
- kilpirauhaseen liittyvät vaivat (kilpirauhasen liikatoiminta ja kilpirauhasen vajaatoiminta)
- oksentelu
- korkea verenpaine
- virtsatieinfektio
- kohonneet veren maksaentsyymiarvot
- yskä, keuhkotulehdus
- infuusioon liittyvät reaktiot
- maksatulehdus
- suolistotulehdus (ripuli, tavallista tiheämpi suolen toiminta, mustia tai tervamaisia ulosteita, vaikea vatsakipu (mahakipu), vatsan arkuus)
- poikkeavat munuaisten toimintakokeiden tulokset
- suutulehdus
- hermotulehdus aiheuttaen käsivarsissa ja jaloissa pistelyä, tunnottomuutta, heikkoutta tai polttavaa kipua
- munuaistulehdus
- nivelkipu, turvotus, moniniveltulehdus ja nivelen nestekertymä.

**Melko harvinaiset** (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- sydänlihastulehdus, joka saattaa ilmetä hengenahdistuksena, epäsäännöllisenä sykkeenä, väsymyksenä tai rintakipuna
- kilpirauhastulehdus
- lisämunuaisten tuottamien hormonien vähentynyt erityys
- lihasheikkous
- aivojen pohjassa sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus
- sydänpussin tulehdus
- kuivuus elimistön eri puolilla, kuten suussa, silmissä, nenässä, kurkussa ja ihon pintakerroksissa
- aivoja ja selkäydintä ympäröivien kalvojen tulehdus, joka voi johtua infektiosta
- tyypin 1 diabetes, johon saattaa liittyä tavallista voimakkaampi nälän tai janon tunne, tihentynyt virtsaamistarve, painonlasku ja väsymys, sekä diabeettinen ketoasidoosi
- silmäkipu, ärsytys, kutina tai punoitus; epämukavuus ja herkkyys valolle

- lihaskipu tai -jäykkyys (polymyalgia rheumatica)
- lihastulehdus, johon saattaa liittyä lihaskipua tai heikkoutta (myosiitti)
- mustelmat iholla tai verenvuoto
- ohimenevä hermotulehdus, joka aiheuttaa raajojen kipua, heikkoutta ja halvausta
- tila, jossa lihakset heikentyvät ja väsyvät helposti, lihaskipu.

**Muut ilmoitetut haittavaikutukset** (esiintymistiheys tuntematon):

- elinsiirteen hyljintä
- virtsarakkotulehdus. Merkkejä ja oireita voivat olla virtsaamisen tihtentyminen ja/tai kivuliaisuus, äkillinen virtsaamisen tarve, verivirtsaisuus, kipu tai paine alavatsassa.

### **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 injektioapullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä 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 injektionesteisiin käytettävä vesi.

## Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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)  
One Warrington Place,  
Dublin 2, D02 HH27  
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**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### **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

#### **Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

#### **Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**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.r.l.  
Tel: 800 536 389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**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 terveydenhuollon ammattilaisille:

### Käyttöohjeet

#### Valmistelu

- Tarkista silmämääräisesti ennen antoa, näkyykö lääkevalmisteessa 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 sisältää muita ylimääräisiä hiukkasia kuin hyvin pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia hiukkasia.
- Älä ravista injektiopulloa.
- Vedä LIBTAYO-injektiopullosta 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, pyrogeeniton, vähän proteiineja sitova in-line- tai add-on-suodatin (huokoskoko 0,2–5 mikronia).
- Älä anna samanaikaisesti muita lääkkeitä samalla infuusiolinjalla.