

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LIBTAYO 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename mililitre koncentrato yra 50 mg cemiplitimabo (*cemiplimabum*).

Kiekviename flakone yra 7 ml tirpalo, kuriame yra 350 mg cemiplitimabo.

Cemiplitimabas gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių (KŽK) ląstelių suspensijos kultūroje rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, kurio pH yra 6,0 ir osmoliališkumas yra 300 – 360 mmol/kg. Vienkartinio vartojimo flakone esančiame tirpale gali būti permatomų ar baltų dalelių pėdsakų.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

LIBTAYO skirtas metastazinės ar lokaliai išplitusios odos plokščiųjų ląstelių karcinomos (mOPLK arba liOPLK) monoterapijai suaugusiems pacientams, kuriems negalimas chirurginis ar spindulinis gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojai, turintys vėžio gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama dozė yra 350 mg cemiplitimabo kas 3 savaites (K3S), skiriama 30 minučių trukmės infuzijos į veną būdu.

Gydymą galima tęsti iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Dozės koregavimas

Rekomenduojama dozės nemažinti. Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, gali reikėti atidėti dozės vartojimą arba nutraukti gydymą. Rekomenduojamas gydymo koregavimas, pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms, pateikiamas 1 lentelėje.

Išsamios su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų gydymo rekomendacijos aprašytos 1 lentelėje (taip pat žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

1 lentelė. Rekomenduojamas gydymo koregavimas			
Nepageidaujama reakcija^a	Sunkumas^b	Dozės koregavimas	Papildoma intervencija
Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos			
Pneumonitas	2 laipsnio	Laikinais nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens, vėliau dozė laipsniškai mažinama
		Gydymą LIBTAYO atnaujinti, jei pneumonitas palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio po laipsniško kortikosteroidų (prednizono ar jo atitiktens) dozės sumažinimo iki ≤ 10 mg per parą	
	3 ar 4 laipsnio arba pasikartojantis 2 laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą	Pradinė dozė yra 2-4 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens, vėliau dozė laipsniškai mažinama
Kolitas	2 ar 3 laipsnio	Laikinais nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens, vėliau dozė laipsniškai mažinama
		Gydymą LIBTAYO atnaujinti, jei kolitas ar viduriavimas palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio po laipsniško kortikosteroidų (prednizono ar jo atitiktens) dozės sumažinimo iki ≤ 10 mg per parą	
	4 laipsnio arba pasikartojantis 3 laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens, vėliau dozė laipsniškai mažinama
Hepatitis	2 laipsnio, kai AST ar ALT aktyvumas nuo > 3 iki 5 kartų viršija viršutinę normos ribą (VNR) arba bendrojo bilirubino kiekis nuo > 1,5 iki 3 kartų viršija VNR	Laikinais nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens, vėliau dozė laipsniškai mažinama
	Gydymą LIBTAYO atnaujinti, jei hepatitis palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio po laipsniško kortikosteroidų (prednizono ar jo atitiktens) dozės sumažinimo iki ≤ 10 mg per parą arba, kol AST ar ALT aktyvumas vėl taps toks, koks buvo iš pradžių, po laipsniško kortikosteroidų dozės sumažinimo		
	3-ojo ir didesnio laipsnio, kai AST ar	Visam laikui nutraukti vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą

1 lentelė. Rekomenduojamas gydymo koregavimas

Nepageidaujama reakcija ^a	Sunkumas ^b	Dozės koregavimas	Papildoma intervencija
Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos			
	ALT aktyvumas nuo 5 kartų viršija VNR arba bendrojo bilirubino kiekis daugiau nei 3 kartus viršija VNR		prednizono ar jo atitikmens, vėliau dozė laipsniškai mažinama
Hipotirozė	3 ar 4 laipsnio	Laikinais nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradėti pakeičiamąjį gydymą skydliaukės hormonais, jei kliniškai reikia
		Gydymą LIBTAYO atnaujinti, jei hipotirozė palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio arba yra kliniškai stabili	
Hipertirozė	3 ar 4 laipsnio	Laikinais nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradėti simptominių gydymą
		Gydymą LIBTAYO atnaujinti, jei hipertirozė palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio arba yra kliniškai stabili	
Hipofizitas	Nuo 2 iki 4 laipsnio	Laikinais nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitikmens, vėliau dozė laipsniškai mažinama, ir taikoma pakaitinė hormonų terapija, jei kliniškai reikia
		Gydymą LIBTAYO atnaujinti, jei hipofizitas palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio po laipsniško kortikosteroidų (prednizono ar jo atitikmens) dozės sumažinimo iki ≤ 10 mg per parą arba jei būklė yra kliniškai stabili	
Antinksčių nepakankamumas	Nuo 2 iki 4 laipsnio	Laikinais nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitikmens, vėliau dozė laipsniškai mažinama, ir, esant klinikiniam poreikiui, skiriama pakaitinė hormonų terapija
		Gydymą LIBTAYO atnaujinti, jei antinksčių nepakankamumas palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio po laipsniško kortikosteroidų (prednizono ar jo atitikmens) dozės sumažinimo iki ≤ 10 mg per parą arba jei būklė yra kliniškai stabili	

1 lentelė. Rekomenduojamas gydymo koregavimas

Nepageidaujama reakcija ^a	Sunkumas ^b	Dozės koregavimas	Papildoma intervencija
Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos			
1 tipo cukrinis diabetas	3 ar 4 laipsnio (hiperglikemija)	Laikiniai nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradėti gydymą gliukozės kiekį mažinančiais preparatais, jei kliniškai reikia
		Gydymą LIBTAYO atnaujinti, jei cukrinis diabetas palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio arba jei būklė yra kliniškai stabili	
Nepageidaujamos odos reakcijos	2 laipsnio reakcija, trunkanti ilgiau kaip 1 savaitę; 3 laipsnio reakcija arba įtariamas Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas(SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN)	Laikiniai nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens, vėliau dozė laipsniškai mažinama
	4 laipsnio arba patvirtintas SJS ar TEN	Visam laikui nutraukti vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens, vėliau dozė laipsniškai mažinama
Su imunitetu susijusios odos reakcijos ar kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi idelalisibu	2 laipsnio	Laikiniai nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradėti gydymą nedelsiant, įskaitant pradinę 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens dozę, vėliau dozė laipsniškai mažinama
	3 ar 4 laipsnio (išskyrus endokrinopatijas) arba pasikartojanti 2-ojo laipsnio reakcija	Visam laikui nutraukti vartojimą	Nedelsiant pradėti gydymą, įskaitant pradinę 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens dozę, vėliau dozė laipsniškai mažinama
Nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas	2 laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas	Laikiniai nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens, vėliau dozė

1 lentelė. Rekomenduojamas gydymo koregavimas			
Nepageidaujama reakcija ^a	Sunkumas ^b	Dozės koregavimas	Papildoma intervencija
Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos			
			laipsniškai mažinama
		Gydymą LIBTAYO atnaujinti, jei nefritas palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio po laipsniško kortikosteroidų (prednizono ar jo atitikmens) dozės sumažinimo iki ≤ 10 mg per parą	
	3 ar 4 laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas	Visam laikui nutraukti vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitikmens, vėliau dozė laipsniškai mažinama
Kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos (įskaitant, bet neapsiribojant, paraneoplaziniu encefalomyelitu, meningitu, miozitu, solidinio organo transplantato atmetimu, transplantato prieš šeimininką liga, <i>Guillain-Barre</i> sindromu, centrinės nervų sistemos uždegimu, lėtine uždegimine demielinizuojančia poliradikuloneuropatija, encefalitu, sunkiąja miastenija, periferine neuropatija, miokarditu, perikarditu, imunine trombocitopenine purpura, vaskulitu, artralgija, artritu, raumenų silpnumu, mialgija, reumatinė polimialgija, <i>Sjögren</i> sindromu, keratitu, stomatitu, tiroiditu)	2 ar 3 laipsnio reakcijos priklausomai nuo reakcijos tipo	Laikinais nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradėti simptominių gydymą, įskaitant pradinę 1–2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitikmens dozę, atsižvelgiant į klinikinį poreikį, vėliau dozė laipsniškai mažinama
		Gydymą LIBTAYO atnaujinti, jei kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio po laipsniško kortikosteroidų (prednizono ar jo atitikmens) dozės sumažinimo iki ≤ 10 mg per parą	
		– 3 laipsnio, atsižvelgiant į reakcijos tipą, arba 4 laipsnio (neįskaitant endokrinopatijų) – 3 ar 4 laipsnio neurologinis toksinis poveikis – 3 ar 4 laipsnio miokarditas ar perikarditas – 3 laipsnio su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasikartojimas – Išliekančios 2 arba 3 laipsnio su	Visam laikui nutraukti vartojimą

1 lentelė. Rekomenduojamas gydymo koregavimas			
Nepageidaujama reakcija^a	Sunkumas^b	Dozės koregavimas	Papildoma intervencija
Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos			
	imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos, trunkančios 12 savaičių ar ilgiau (išskyrus endokrinopatijas) – Negalėjimas per 12 savaičių sumažinti kortikosteroidų (prednizono ar jo atitiktens) dozės iki 10 mg ar mažiau		
Su infuzija susijusios reakcijos^a			
Su infuzija susijusios reakcijos	1 ar 2 laipsnio	Laikinais nutraukti vartojimą ar sulėtinti infuzijos greitį	Pradėti simptominių gydymą
	3 ar 4 laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą	

ALT: alaninaminotransferazė; AST: aspartataminotransferazė; VNR: viršutinė normos riba.

^a Taip pat žr. 4.4 ir 4.8 skyrius.

^b Toksinio poveikio laipsniai turi būti nurodomi pagal dabar galiojančią Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendrųjų terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE]*) versiją.

Išpėjamoji paciento kortelė

Visi LIBTAYO skiriantys gydytojai turi būti susipažinę su mokomąja medžiaga ir turi informuoti pacientus apie išpėjamąją paciento kortelę, kurioje yra paaiškinama, ką daryti, jeigu jiems pasireikštų bet kokie su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų ir su infuzija susijusių reakcijų simptomai. Gydytojas kiekvienam pacientui įteiks išpėjamąją paciento kortelę.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

LIBTAYO saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams nenustatytas. Duomenų nėra.

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama. Cemiplimabo poveikis yra panašus visose amžiaus grupėse (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

LIBTAYO dozės pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, koreguoti nerekomenduojama. Yra nedaug duomenų apie LIBTAYO vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas KL_{KR} nuo 15 iki 29 ml/min. (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi nesunkiai, dozės koreguoti nerekomenduojama. LIBTAYO nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Duomenų apie vartojimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, yra per mažai, kad būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

LIBTAYO skirtas leisti į veną. Jis sulašinamas į veną per 30 minučių naudojant intraveninę infuzinę sistemą su steriliu nepirogeniniu, mažai baltymus surišančiu sistemoje esančiu ar papildomai prijungiamu filtru (porų dydis nuo 0,2 iki 5,0 mikronų).

Naudojant tą pačią infuzijos sistemą kitų vaistinių preparatų kartu leisti negalima.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento medicininiuose dokumentuose turi būti aiškiai nurodytas skiriamo vaistinio preparato prekinis pavadinimas ir serijos numeris.

Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Vartojant cemiplimabą pastebėta sunkių ir mirtinų su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Šios su imunitetu susijusios reakcijos gali būti susijusios su bet kuria organų sistema. Dauguma su imunitetu susijusių reakcijų iš pradžių pasireiškia gydymo cemiplimabu metu; tačiau su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti ir nutraukus gydymą cemiplimabu.

Cemiplimabu ar kitais PD-1 / PD-L1 inhibitoriais gydomiems pacientams gali pasireikšti su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos, paveikiančios daugiau nei vieną organizmo sistemą, pavyzdžiui, miozitas ir miokarditas arba sunkioji miastenija.

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų požymiai ir simptomai. Su imunitetu susijusias nepageidaujamas reakcijas galima suvaldyti koreguojant gydymą cemiplimabu, taikant pakaitinę hormonų terapiją (jei reikia kliniškai) ir skiriant kortikosteroidus. Įtarus su imunitetu susijusias nepageidaujamas reakcijas, būtina įvertinti ir patvirtinti, ar pacientui pasireiškia su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija, bei atmesti kitas galimas priežastis, įskaitant infekciją. Priklausomai nuo nepageidaujamos reakcijos sunkumo, cemiplimabo vartojimą reikia laikinai arba visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Su imunitetu susijęs pneumonitas

Pacientams, vartojantiems cemiplimabo, buvo pastebėta su imunitetu susijusių pneumonito, apibūdinamo, kaip būklė, kuriai reikalingas gydymas kortikosteroidais, be aiškios alternatyvios etiologijos, atvejų, įskaitant mirtinus (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia pneumonito požymiai ir simptomai, ir atmesti kitas priežastis nei imuninis pneumonitas. Pacientų, kuriems įtariamas pneumonitas, būklė turi būti vertinama atsižvelgiant į kliniškai pagrįstus radiologinius vaizdus ir kontroliuojama koreguojant gydymą cemiplimabu bei skiriant kortikosteroidus (žr. 4.2 skyrių).

Su imunitetu susijęs kolitas

Pacientams, vartojantiems cemiplimabo, buvo pastebėta su imunitetu susijusio viduriavimo ar kolito, apibūdinamo, kaip būklė, kuriai reikalingas gydymas kortikosteroidais, be aiškios alternatyvios etiologijos, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia viduriavimo ar kolito požymiai ir

simptomai, bei kontroliuoti jų būklę koreguojant gydymą cemiplitimabu bei skiriant vaistinių preparatų nuo viduriavimo ir kortikosteroidus (žr. 4.2 skyrių).

Su imunitetu susijęs hepatitas

Pacientams, vartojantiems cemiplitimabo, buvo pastebėta su imunitetu susijusių hepatito, apibūdinamo, kaip būklė, kuriai reikalingas gydymas kortikosteroidais, be aiškios alternatyvios etiologijos, atveju, įskaitant mirtinus (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą ir periodiškai gydymo metu atsižvelgiant į klinikinį vertinimą būtina stebėti, ar nepakito pacientų kepenų laboratorinių tyrimų rodikliai, bei kontroliuoti jų būklę koreguojant gydymą cemiplitimabu bei skiriant kortikosteroidus (žr. 4.2 skyrių).

Su imunitetu susijusios endokrinopatijos

Pacientams, vartojantiems cemiplitimabo, buvo pastebėta su imunitetu susijusių endokrinopatijos atveju, apibrėžtų kaip gydymo metu pasireiškusios endokrinopatijos be kitos aiškios etiologijos (žr. 4.8 skyrių).

Skyd liaukės sutrikimai (hipotirozė / hipertirozė)

Pacientams, vartojantiems cemiplitimabo, buvo pastebėti su imunitetu susiję skyd liaukės sutrikimai. Skyd liaukės sutrikimai gali atsirasti bet kuriuo gydymo metu. Būtina stebėti pacientų skyd liaukės funkcijos pokyčius gydymo pradžioje ir periodiškai gydymo metu, atsižvelgiant į klinikinį būklės vertinimą (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti gydomi taikant pakaitinę hormonų terapiją (jeigu reikia) ir koreguojant gydymą cemiplitimabu. Hipertirozę reikia koreguoti vadovaujantis standartine medicinos praktika (žr. 4.2 skyrių).

Hipofizitas

Pacientams, vartojantiems cemiplitimabo, buvo pastebėtas su imunitetu susijęs hipofizitas (žr. 4.8 skyrių). Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia hipofizito požymių ir simptomų, bei kontroliuoti jų būklę koreguojant gydymą cemiplitimabu ir skiriant kortikosteroidus bei pakeičiamąją hormonų terapiją, priklausomai nuo klinikinio poreikio (žr. 4.2 skyrių).

Antinksčių nepakankamumas

Pacientams, vartojantiems cemiplitimabo, buvo pastebėtas antinksčių nepakankamumas (žr. 4.8 skyrių). Gydymo metu ir pasibaigus gydymui būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia antinksčių nepakankamumo požymiai ir simptomai, bei kontroliuoti jų būklę koreguojant gydymą cemiplitimabu, skiriant kortikosteroidus bei pakeičiamąją hormonų terapiją, priklausomai nuo klinikinio poreikio (žr. 4.2 skyrių).

1 tipo cukrinis diabetas

Pacientams, vartojantiems cemiplitimabą, buvo pastebėtas su imunitetu susijęs 1 tipo cukrinis diabetas, įskaitant diabetinę ketoacidozę (žr. 4.8 skyrių). Būtina pacientus stebėti, ar nepasireiškia hiperglikemija bei cukrinio diabeto požymių ir simptomų, atsižvelgiant į klinikinį būklės vertinimą, bei kontroliuoti jų būklę skiriant geriamuosius gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančius vaistinius preparatus arba insuliną ir koreguojant gydymą cemiplitimabu (žr. 4.2 skyrių).

Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos

Buvo pastebėta su imunitetu susijusių odos nepageidaujamų reakcijų, apibūdinamų, kaip būklės, kurioms reikalingas gydymas sisteminiais kortikosteroidais, be aiškios alternatyvios etiologijos, įskaitant sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), pvz., Stivenso – Džonsono (*Stevens – Johnson*) sindromą (SJS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN) (kai kurie atvejai buvo mirtini) ir kitas odos reakcijas, tokias kaip išbėrimą, daugiaformę eritemą, pemfigoidą, apie kurias buvo pranešta, kaip apie su gydymu cemiplitimabu susijusias reakcijas (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia įtariamų sunkių odos reakcijų požymių, ir atmesti kitas galimas priežastis. Pacientų būklę reikia kontroliuoti koreguojant gydymą cemiplitimabu ir skiriant kortikosteroidus (žr. 4.2 skyrių). Esant SJS ar TEN simptomams ar požymiams, reikia pacientą nukreipti pas specialistą, kuris įvertintų būklę ir paskirtų gydymą bei atitinkamai pakoreguotų esamą paciento gydymą (žr. 4.2 skyrių).

SJS, mirtinų TEN ir stomatito atveju pasireiškė po 1-osios cemiplitimabo dozės pavartojimo pacientams, anksčiau vartojusiems idelalisibą ir dalyvavusiems klinikiniame tyrime, skirtame įvertinti cemiplitimabo

poveikį pacientams, sergantiems ne Hodžkino limfoma (NHL) ir neseniai vartojusiems antibiotikų, kurių sudėtyje yra sulfonamidų (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia kontroliuoti koreguojant gydymą cemiplitimabu bei skiriant kortikosteroidus, kaip aprašyta pirmiau (žr. 4.2 skyrių).

Su imunitetu susijęs nefritas

Pacientams, vartojantiems cemiplitimabo, buvo pastebėta su imunitetu susijusių nefrito, apibūdinamo, kaip būklė, kuriai reikalingas gydymas kortikosteroidais, be aiškios alternatyvios etiologijos, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Stebėkite, ar pacientams nepasireiškia inkstų funkcijos pokyčių. Pacientų būklė turi būti kontroliuojama koreguojant gydymą cemiplitimabu bei skiriant kortikosteroidus (žr. 4.2 skyrių).

Kitos su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos

Cemiplitimabu gydomiems pacientams buvo stebimos kitos mirtinos ir gyvybei pavojingos su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant paraneoplastinį encefalomielitą, meningitą ir miozitą (informaciją apie kitas su imunine sistema susijusias nepageidaujamas reakcijas žr. 4.8 skyriuje).

Siekiant atmesti kitas priežastis, reikia įvertinti įtariamas su imunitetu susijusias nepageidaujamas reakcijas. Pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų požymiai ir simptomai, o jiems pasireiškus reikia keisti gydymą cemiplitimabu ir kortikosteroidais, remiantis klinikiniais poreikiais (žr. 4.2 ir 4.8 skyrių).

Poregistraciniu laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie solidinio organo transplantato atmetimą pacientams, gydytiems PD-1 inhibitoriais. Gydymas cemiplitimabu gali padidinti solidinio organo transplantato atmetimo riziką pacientams, kuriems persodintas organas. Šiems pacientams reikia įvertinti gydymo cemiplitimabu naudą ir galimą organo atmetimo riziką. Poregistraciniu laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie transplantato prieš šeimininką ligos atvejus, susijusius su alogeninių hemopoetinių kamieninių ląstelių persodinimu, kitais PD-1 / PD-L1 inhibitoriais gydytiems pacientams.

Su infuzija susijusios reakcijos

Cemiplitimabas gali sukelti sunkias ar gyvybei pavojingas su infuzija susijusias reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų ir jų būklę reikia kontroliuoti koreguojant gydymą cemiplitimabu bei skiriant kortikosteroidus. Pasireiškus nesunkioms ar vidutinio sunkumo su infuzija susijusioms reakcijoms, reikia laikinai nutraukti cemiplitimabo vartojimą arba sulėtinti infuzijos greitį. Pasireiškus sunkioms (3 laipsnio) ar gyvybei pavojingoms (4 laipsnio) su infuzija susijusioms reakcijoms, infuziją reikia nutraukti ir cemiplitimabo vartojimą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurie nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus

Į pagrindinį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo aktyvi infekcija ar sutrikusi imuninės sistemos funkcija. Visas į klinikinius tyrimus neįtrauktų pacientų sąrašas pateikiamas 5.1 skyriuje.

Nesant duomenų, cemiplitimabą šiose populiacijose reikia vartoti atsargiai, tik nuodugniai įvertinus naudos ir rizikos santykį pacientui.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Cemiplitimabo farmakokinetikos (FK) vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta.

Prieš pradėdant skirti cemiplitimabo turi būti vengiama sisteminio poveikio kortikosteroidų ar imunosupresantų vartojimo, išskyrus fiziologines sisteminio poveikio kortikosteroidų dozes (≤ 10 mg per parą prednizono ar atitiktoms), kadangi jie gali paveikti cemiplitimabo farmakodinaminį aktyvumą ir veiksmingumą. Tačiau pradėjus gydymą cemiplitimabu, sisteminio poveikio kortikosteroidų ar kitų imunosupresantų galima skirti nepageidaujamoms reakcijoms, susijusioms su poveikiu imuninei sistemai, gydyti (žr. 4.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo cemiplitimabu metu ir ne mažiau kaip 4 mėnesius po paskutinės cemiplitimabo dozės pavartojimo.

Nėštumas

Gyvūnų reprodukcijos tyrimų su cemiplitimabu atlikta nebuvo. Šiuo metu nėra duomenų apie cemiplitimabo vartojimą nėščioms moterims. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad PD1/PD-L1 mechanizmo slopinimas gali padidinti su imunine sistema susijusio besivystančio vaisiaus atmetimo, dėl kurio žūsta vaisius, riziką (žr. 5.3 skyrių).

Nustatyta, kad žmogaus imunoglobulinas IgG4 prasiskverbia pro placentos barjerą, o cemiplitimabas priklauso IgG4 klasei. Todėl cemiplitimabas gali būti perduodamas iš motinos besivystančiam vaisiui. Cemiplitimabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja / nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių, nebent klinikinė nauda viršija galimą riziką.

Žindymas

Nežinoma, ar cemiplitimabo išsiskiria į motinos pieną. Žinoma, kad antikūnai (įskaitant IgG4) gali išsiskirti į moters pieną, todėl pavojaus žindomam naujagimiui / kūdikiui atmesti negalima.

Jei moteris pasirenka gydytis cemiplitimabu, jai reikia paaiškinti, kad negalima žindyti kūdikio gydymo cemiplitimabu metu ir ne mažiau kaip 4 mėnesius po paskutinės dozės pavartojimo.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie galimą cemiplitimabo poveikį vaisingumui nėra. 3 mėnesių trukmės kartotinių dozių poveikio vaisingumui tyrimo su lytiškai subrendusiomis *cynomolgus* beždžionėmis metu nepastebėta jokie poveikio vaisingumo vertinimo rodikliams arba poveikio patinų ir patelių lytiniams organams.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Cemiplitimabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Buvo pranešta apie po gydymo cemiplitimabu pasireiškusį nuovargį (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant cemiplitimabo, gali pasireikšti su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Dauguma jų, įskaitant sunkias reakcijas, išnyko pradėjus taikyti tinkamą medicininį gydymą arba nutraukus cemiplitimabo vartojimą (žr. toliau „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

2-jų klinikinių tyrimų (R2810-ONC-1423 ir R2810-ONC-1540) metu buvo vertinamas cemiplitimabo saugumas 591 pacientui, sergančiam išplitusiais solidiniais piktybiniais navikais, įskaitant 219 pacientų, sergančių išplitusia odos plokščiųjų ląstelių karcinoma (OPLK), kurie buvo gydomi vien cemiplitimabu. Iš šių 219 pacientų 131 pacientas sirgo mOPLK (metastazės limfmazgiuose ar tolimos metastazės) ir 88 pacientai sirgo liOPLK. Klinikinių tyrimų metu su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 20,3 % pacientų, gydytų cemiplitimabu, iš kurių 5-o laipsnio reakcijos pasireiškė 0,7 % pacientų, 4-o laipsnio – 1,2 % ir 3-io laipsnio – 6,3 %. Dėl su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų 4,4 % pacientų visam laikui reikėjo nutraukti gydymą cemiplitimabu. Dažniausios su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo hipotirozė (7,1 %), pneumonitas (3,7 %), odos nepageidaujamos reakcijos (2,0 %), hipertirozė (1,9 %) ir hepatitas (1,9 %) (žr. toliau „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“, 4.4 skyriuje „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“ ir informaciją apie rekomenduojamą gydymo koregavimą 4.2 skyriuje). 8,6 % pacientų pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių 5,8 % pacientų reikėjo nutraukti gydymą cemiplitimabu.

Buvo pranešta apie sunkias odos nepageidaujamas reakcijas (SONR), įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens - Johnson*) sindromą (SJS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN), susijusias su gydymu cemiplitimabu (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių cemiplitimabą vartojusiems pacientams, sąrašas lentelėje			
Organų sistemos klasė pageidaujamas terminas	1-5 laipsnio (dažnio kategorija)	1-5 laipsnio (%)	3-5 laipsnio (%)
Imuninės sistemos sutrikimai			
Su infuzija susijusios reakcijos	Dažnas	4,1	0
<i>Sjogren</i> sindromas	Nedažnas	0,5	0
Imuninė trombocitopeninė purpura	Nedažnas	0,2	0
Vaskulitas	Nedažnas	0,2	0
Solidinio organo transplantato atmetimas ^a	Dažnis nežinomas	-	-
Endokrininiai sutrikimai			
Hipotirozė	Dažnas	9,6	0
Hipertirozė	Dažnas	2,7	0
1 tipo cukrinis diabetas ^b	Nedažnas	0,7	0,7
Antinksčių nepakankamumas	Nedažnas	0,5	0,5
Hipofizitas	Nedažnas	0,5	0,5
Tiroiditas	Nedažnas	0,2	0
Nervų sistemos sutrikimai			
Paraneoplazinis encefalomyelitas	Nedažnas	0,2	0,2
Lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija	Nedažnas	0,5	0
Encefalitas	Nedažnas	0,5	0,5
Meningitas ^c	Nedažnas	0,5	0,5

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių cemiplimabą vartojusiems pacientams, sąrašas lentelėje			
Organų sistemos klasė pageidaujamas terminas	1-5 laipsnio (dažnio kategorija)	1-5 laipsnio (%)	3-5 laipsnio (%)
<i>Guillain-Barre</i> sindromas	Nedažnas	0,2	0,2
Centrinės nervų sistemos uždegimas	Nedažnas	0,2	0
Periferinė neuropatija ^d	Nedažnas	0,5	0
Generalizuota miastenija	Nedažnas	0,2	0
Akių sutrikimai			
Keratitas	Nedažnas	0,5	0
Širdies sutrikimai			
Miokarditas ^c	Nedažnas	0,5	0,5
Perikarditas ^f	Nedažnas	0,5	0,5
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Pneumonitas	Dažnas	5,9	2,3
Dusulys ^g	Dažnas	2,6	0,3
Virškinimo trakto sutrikimai			
Viduriavimas ^h	Labai dažnas	13,2	0,5
Stomatitas	Dažnas	2,4	0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Hepatitis ⁱ	Dažnas	1,4	1,4
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Išbėrimas ^j	Labai dažnas	23,3	1,4
Niežulys ^k	Labai dažnas	12,3	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Artralgija	Dažnas	5,0	0
Raumenų skausmas ^l	Dažnas	4,1	0,5
Artritas ^m	Dažnas	1,4	0,5
Raumenų silpnumas	Nedažnas	0,9	0
Reumatinė polimialgija	Nedažnas	0,5	0
Miozitas ^g	Retas	<0,1	<0,1
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Nefritas	Nedažnas	0,5	0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Nuovargis ⁿ	Labai dažnas	21,5	0,9
Tyrimai			
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	5,5	0,5
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	5,0	0,9
Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Dažnas	2,7	0

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių cemiplitabą vartojusiems pacientams, sąrašas lentelėje			
Organų sistemos klasė pageidaujamas terminas	1-5 laipsnio (dažnio kategorija)	1-5 laipsnio (%)	3-5 laipsnio (%)
Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas	Dažnas	1,8	0

Toksinio poveikio laipsnis turi būti nurodomas pagal dabar galiojančią Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendrųjų terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE]*) 4.03 versiją.

^a Poregistraciniu metu pasireiškęs reiškinys.

^b I tipo cukrinis diabetas yra sudėtinis terminas, apimantis cukrinį diabetą, diabetinę ketoacidozę ir I tipo cukrinį diabetą.

^c Meningitas yra sudėtinis terminas, apimantis meningitą ir aseptinį meningitą.

^d Periferinė neuropatija yra sudėtinis terminas, apimantis periferinę neuropatiją ir neuritą.

^e Miokarditas yra sudėtinis terminas, apimantis autoimuninį miokarditą ir miokarditą.

^f Perikarditas yra sudėtinis terminas, apimantis autoimuninį perikarditą ir perikarditą.

^g Dažnis nustatytas remiantis 2184 pacientų iš šiuo metu vykstančių klinikinių įvairių vėžio rūšių tyrimų duomenimis.

^h Viduriavimas yra sudėtinis terminas, apimantis viduriavimą ir kolitą.

ⁱ Hepatitas yra sudėtinis terminas, apimantis hepatitą ir autoimuninį hepatitą.

^j Išbėrimas yra sudėtinis terminas, apimantis išbėrimą dėmelėmis ir pūslelėmis, išbėrimą, dermatitą, generalizuotą išbėrimą, pūslinį dermatitą, vaistinio preparato sukeltą išbėrimą, eritemą, pemfigoidą, psoriazę, eriteminį bėrimą, išbėrimą dėmelėmis, niežtintį bėrimą ir odos reakciją.

^k Odos niežulys yra sudėtinis terminas, apimantis niežėjimą ir alerginį niežėjimą.

^l Kaulų ir raumenų skausmas yra sudėtinis terminas, apimantis nugaros skausmą, raumenų ir kaulų skausmą, raumenų skausmą, kaklo skausmą ir skausmą galūnėse.

^m Artritas yra sudėtinis terminas, apimantis artritą ir poliartritą.

ⁿ Nuovargis yra sudėtinis terminas, apimantis nuovargį ir asteniją.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau aprašomos atrinktos nepageidaujamos reakcijos remiantis nekontroliuojamų klinikinių tyrimų, kurių metu 591 pacientas vartojo cemiplitabą, saugumo duomenimis.

Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)

Su imunitetu susijęs pneumonitas

Su imunitetu susijęs pneumonitas pasireiškė 22 (3,7 %) iš 591 paciento, vartojusio cemiplitabą, iš kurių 2 pacientams (0,3 %) pasireiškė 5 laipsnio, 2 pacientams (0,3 %) – 4 laipsnio ir 6 pacientams (1,0 %) – 3 laipsnio pneumonitas. Dėl su imunitetu susijusio pneumonito gydymą prirėikė nutraukti 11 (1,9 %) pacientų iš 591 paciento, vartojusio cemiplitabą. 22 pacientams, sergantiems su imunitetu susijusiu pneumonitu, laiko iki pneumonito pasireiškimo vidutinė mediana buvo 3,8 mėnesio (intervalas: nuo 7 dienų iki 18 mėnesių), o vidutinė pneumonito trukmė buvo 21,5 dienos (intervalas: nuo 5 dienų iki 6,5 mėnesių). Aštuoniolika (3,0 %) pacientų vartojo dideles kortikosteroidų dozes vidutiniškai 8,5 dienų (intervalas: nuo 1 dienos iki 5,9 mėnesių). Surinktų duomenų atskaitos metu pneumonito požymiai išnyko 14 (63,6 %) iš 22 pacientų.

Su imunitetu susijęs kolitas

Su imunitetu susijęs viduriavimas ar kolitas pasireiškė 7 (1,2 %) iš 591 paciento, vartojusio cemiplitabą, iš kurių 2 pacientams (0,3 %) pasireiškė 3 laipsnio su imunitetu susijęs viduriavimas ar kolitas. Dėl su imunitetu susijusio viduriavimo ar kolito gydymą cemiplitabą prirėikė nutraukti 1 (0,2 %) pacientui iš 591. 7 pacientams, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs viduriavimas ar kolitas, laiko iki pasireiškimo vidutinė mediana buvo 3,8 mėnesio (intervalas: nuo 15 dienų iki 6 mėnesių), o vidutinė su imunitetu susijusio viduriavimo ar kolito trukmė buvo 30 dienų (intervalas: nuo 4 dienų iki 8,6 mėnesių). Keturi (0,7 %) pacientai, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs viduriavimas ar kolitas, vartojo dideles kortikosteroidų dozes vidutiniškai 29 dienas (intervalas: nuo 19 dienų iki 2 mėnesių). Surinktų duomenų atskaitos metu su imunitetu susijusio viduriavimo ar kolito požymiai išnyko 4 (57,1 %) iš 7 pacientų.

Su imunitetu susijęs hepatitas

Su imunitetu susijęs hepatitas pasireiškė 11 (1,9 %) iš 591 paciento, vartojusio cemiplitimabą, iš kurių 1 pacientui (0,2 %) pasireiškė 5 laipsnio, 1 pacientui (0,2 %) – 4 laipsnio ir 9 pacientams (1,5 %) – 3 laipsnio su imunitetu susijęs hepatitas. Dėl su imunitetu susijusio hepatito gydymą prirėikė nutraukti 5 (0,8 %) iš 591 cemiplitimabą vartojusių pacientų. 11 pacientų, sergančių su imunitetu susijusiu hepatitu, laiko iki hepatito pasireiškimo vidutinė mediana buvo 1 mėnuo (intervalas: nuo 7 dienų iki 4,2 mėnesio), o vidutinė hepatito trukmė buvo 15 dienų (intervalas: nuo 8 dienų iki 2,7 mėnesio). Dešimt (1,7 %) pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs hepatitas, vartojo dideles kortikosteroidų dozes vidutiniškai 10,5 dienų (intervalas: nuo 2 dienų iki 1,9 mėnesio). Surinktų duomenų atskaitos metu hepatito požymiai išnyko 8 (72,7 %) iš 11 pacientų.

Su imunitetu susijusios endokrinopatijos

Hipotirozė pasireiškė 42 (7,1 %) iš 591 paciento, vartojusio cemiplitimabą, iš kurių 1 pacientui (0,2 %) pasireiškė 3 laipsnio hipotirozė. Nei vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo cemiplitimabu dėl hipotirozės. 42 pacientams, kuriems pasireiškė hipotirozė, laiko iki pasireiškimo vidutinė mediana buvo 4,2 mėnesio (intervalas: nuo 15 dienų iki 18,9 mėnesio).

Hipertirozė pasireiškė 11 (1,9 %) iš 591 paciento, vartojusio cemiplitimabą, iš kurių 1 pacientui (0,2 %) pasireiškė 3 laipsnio hipertirozė. Nei vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo cemiplitimabu dėl hipertirozės. 11 pacientų, kuriems pasireiškė hipertirozė, laiko iki pasireiškimo vidutinė mediana buvo 1,9 mėnesio (intervalas: nuo 28 dienų iki 14,8 mėnesio).

Antinksčių nepakankamumas pasireiškė 3 (0,5 %) iš 591 paciento, vartojusio cemiplitimabą, iš kurių 1 pacientui (0,2 %) pasireiškė 3 laipsnio antinksčių nepakankamumas. Nei vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo cemiplitimabu dėl antinksčių nepakankamumo. 3 pacientams, kuriems pasireiškė antinksčių nepakankamumas, laiko iki pasireiškimo vidutinė mediana buvo 11,5 mėnesio (intervalas: nuo 10,4 iki 12,3 mėnesio). Vienas iš 3 pacientų buvo gydomas sisteminio veikimo kortikosteroidais.

Su imunitetu susijęs hipofizitas pasireiškė 1 (0,2 %) iš 591 paciento, vartojusių cemiplitimabo. Nepageidaujamo reiškinio hipofizito sunkumas buvo vertinamas kaip 3 laipsnio.

1 tipo cukrinis diabetas be alternatyvios etiologijos pasireiškė 4 (0,7 %) iš 591 paciento, iš kurių 3 pacientams (0,5 %) pasireiškė 4 laipsnio ir 1 pacientui (0,2 %) – 3 laipsnio 1 tipo cukrinis diabetas. Dėl 1 tipo cukrinio diabeto gydymą cemiplitimabu prirėikė nutraukti 1 (0,2 %) iš 591 paciento. 4 pacientų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, analizės duomenimis, laiko iki pasireiškimo vidutinė mediana buvo 2,3 mėnesiai (intervalas: nuo 28 dienų iki 6,2 mėnesio).

Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos

Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 12 (2,0 %) iš 591 paciento, vartojusio cemiplitimabą, iš kurių 6 pacientams (1,0 %) pasireiškė 3 laipsnio su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos. 2 (0,3 %) pacientams iš 591 reikėjo nutraukti gydymą cemiplitimabu dėl su imunitetu susijusių odos nepageidaujamų reakcijų. 12 pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos, laiko iki pasireiškimo vidutinė mediana buvo 1,5 mėnesio (intervalas: nuo 2 dienų iki 10,9 mėnesio) ir vidutinė trukmė buvo 4,4 mėnesiai (intervalas: nuo 14 dienų iki 9,6 mėnesio). Devyni (1,5 %) pacientai, kuriems pasireiškė su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos, vartojo dideles kortikosteroidų dozes vidutiniškai 16 dienų (intervalas: nuo 7 dienų iki 2,6 mėnesio). Su imunitetu susijusių odos nepageidaujamų reakcijų požymiai išnyko 6 (50 %) iš 12 pacientų surinktų duomenų atskaitos metu.

Su imunitetu susijęs nefritas

Su imunitetu susijęs nefritas pasireiškė 3 (0,5 %) iš 591 paciento, vartojusių cemiplitimabą, iš kurių 2 pacientams (0,3 %) pasireiškė 3 laipsnio su imunitetu susijęs nefritas. Dėl su imunitetu susijusio nefrito gydymą prirėikė nutraukti 1 (0,2 %) cemiplitimabą vartojusiam pacientui iš 591. 3 pacientams, sergantiems su imunitetu susijusiu nefritu, laiko iki pasireiškimo vidutinė mediana buvo 1,8 mėnesio (intervalas: nuo 29 dienų iki 4,1 mėnesio) ir vidutinė nefrito trukmė buvo 18 dienų (intervalas: nuo 9 dienų iki 29 dienų). Du

(0,3 %) pacientai, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs nefritas, vartojo dideles kortikosteroidų dozes vidutiniškai 1,5 mėnesio (intervalas: nuo 16 dienų iki 2,6 mėnesio). Nefrito požymiai išnyko visiems pacientams surinktų duomenų atskaitos metu.

Kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Toliau išvardytos kliniškai reikšmingos, su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė mažiau kaip 1 % iš 591 (nebent nurodyta kitaip) paciento, vartojusio cemiplitabą. Reiškiniai buvo vertinami, kaip 3 ar mažesnio laipsnio, jei nenurodyta kitaip:

Nervų sistemos sutrikimai: meningitas^a (4 laipsnis), paraneoplazinis encefalomyelitas (5 laipsnis), *Guillain-Barre* sindromas, centrinės nervų sistemos uždegimas: lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija, encefalitas^b, generalizuota miastenija, periferinė neuropatija^c.

Širdies sutrikimai: miokarditas^d, perikarditas^e.

Imuninės sistemos sutrikimai: imuninė trombocitopeninė purpura.

Kraujagyslių sutrikimai: vaskulitas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai: artralgija (1,4 %), artritas^f, raumenų silpnumas, raumenų skausmas, reumatinė polimialgija, *Sjögren* sindromas.

Akių sutrikimai: keratitas.

Virškinimo trakto sutrikimai: stomatitas.

Endokrininės sistemos sutrikimai: tiroiditas.

^a apima meningitą ir aseptinį meningitą

^b apima encefalitą ir neinfekcinį encefalitą

^c apima neuritą ir periferinę neuropatiją

^d apima autoimuninį miokarditą ir miokarditą

^e apima autoimuninį perikarditą ir perikarditą

^f apima artritą ir poliartritą

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 54 (91 %) iš 591 paciento, vartojusių cemiplitabą, iš kurių 1 pacientui (0,2 %) pasireiškė 3 laipsnio su infuzija susijusios reakcijos. Dėl su infuzija susijusios reakcijos gydymą cemiplitabą pritrūko nutraukti 2 (0,3 %) pacientams. Dažniausiai pasitaikantys su infuzija susijusių reakcijų simptomai buvo pykinimas, karščiavimas, vėmimas, pilvo skausmas, šaltkrėtis ir paraudimas. Visiems pacientams su infuzija susijusios reakcijos išnyko.

Imunogeniškumas

Kaip ir kitų gydymui vartojamų baltymų atveju, egzistuoja imunogeniškumo cemiplitabai tikimybė. Maždaug 1,1 % pacientų, vartojusių cemiplitabą, gydymo metu buvo nustatyta antikūnų, maždaug 0,2 % pacientų pasireiškė nuolatinis antikūnų atsakas. Neutralizuojančių antikūnų stebėta nebuvo. Nebuvo gauta įrodymų, kad susidarius antikūnams prieš cemiplitabą būtų FK ar saugumo duomenų pokyčių.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti pacientų būklę dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų pasireiškimo bei pradėti reikiamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikinės medžiagos, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC33.

Veikimo mechanizmas

Cemiplimabas yra visiškai žmogaus imunoglobulino G4 (IgG4) monokloninis antikūnas, kuris prisijungia prie 1-ojo programuojamos ląstelės žūties (angl. *programmed cell death-1*) (PD-1) receptoriaus ir blokuoja jo sąveiką su jo ligandais PD-L1 ir PD-L2. Šie ligandai yra pateikiami ant antigeną pateikiančių ląstelių paviršių ir gali atsirasti ant auglio ląstelių ir (arba) kitų auglio mikroaplinkos ląstelių. Jie sukelia T ląstelių funkcijų (tokių, kaip proliferacija, citokinų išskyrimas ir citotoksinis aktyvumas) slopinimą. Cemiplimabas stiprina T ląstelių atsaką, įskaitant veikimą prieš auglį, blokuodamas PD-1 susijungimą su PD-L1 ir PD-L2 ligandais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Cemiplimabo veiksmingumas ir saugumas pacientams, mOPKL (metastazės limfmazgiuose ar tolimos metastazės) arba liOPKL, kuriems netaikomas chirurginis ar spindulinis gydymas, buvo tiriamas klinikinio tyrimo R2810-ONC-1540 (tyrimo Nr. 1540) metu. Tyrimas 1540 buvo 2 fazės atvirasis daugiacentris tyrimas, kurio bendro stebėjimo laikotarpio mediana buvo 9,4 mėnesiai ir kuriame dalyvavo 193 pacientai, sergantys mOPLK ar liOPLK. Vidutinis stebėjimo laikas buvo 16,5 mėnesio mOPLK 3 mg/kg kas 2 savaites (K2S) grupėje, 9,3 mėnesio liOPLK 3 mg/kg (K2S) grupėje ir 8,1 mėnesio mOPLK 350 mg K3S grupėje. Nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo bet kuri iš toliau išvardytų būklių: per pastaruosius 5 metus buvo pasireikšusi autoimuninė liga, kuriai gydyti reikėjo taikyti sisteminio poveikio imunosupresantus; buvo atlikta solidinių organų transplantacija; per pastaruosius 5 metus buvo pasireikšęs pneumonitas; anksčiau buvo taikytas gydymas anti-PD-1 / PD-L1 ar kitais imuninės kontrolės inhibitoriais; aktyvi gydymo reikalaujanti infekcija, įskaitant nustatytą žmogaus imunodeficito viruso ar aktyvią hepatito B ar hepatito C viruso infekciją; lėtinę limfocitinę leukemiją (LLL); buvo nustatytos metastazės smegenyse arba kurių funkcinė būklė (FB) pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) kriterijus buvo įvertinta ≥ 2 balais.

Tyrimo 1540 metu pacientai vartojo cemiplimabą iki ligos progresavimo, nepriimtino toksinio poveikio arba planuoto gydymo užbaigimo (3 mg/kg K2S iš viso 96 savaites arba 350 mg K3S iš viso 54 savaites). Jeigu pacientams, sergantiems lokaliai išplitusia liga, buvo stebimas pakankamas atsakas į gydymą, gydymo tikslais buvo leidžiama atlikti operaciją. Naviko atsakas buvo vertinamas kas 8 ar 9 savaites (pacientams, vartojusiems 3 mg/kg K2S arba 350 mg K3S, atitinkamai). Tyrimo 1540 pagrindinė vertinamoji baigtis buvo patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (ORR), kurią vertino centrinės nepriklausomos peržiūros (CNP) tyrėjai. Pacientams, sergantiems mOPLK be išoriškai matomų tikslinių pažeidimų, ORR buvo vertinamas pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST 1.1*). Pacientams su išoriškai matomais tiksliniais pažeidimais (liOPLK ir mOPLK), ORR buvo nustatytas pagal sudėtinę vertinamąją baigtį, apjungusią CNP radiologinių duomenų (RECIST 1.1) ir skaitmeninių medicininių nuotraukų (pagal PSO kriterijus) vertinimą. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo atsako į gydymą trukmė (angl. *duration of response, DOR*) pagal CNP. Kitos antrinės vertinamosios baigtys apėmė ORR ir DOR pagal tyrėjo įvertinimą (TĮ), išgyvenamumą iki ligos progresavimo (ILP) pagal CNP ir TĮ, bendrą išgyvenamumą (BI), pilno atsako dažnį (PA) pagal CNP ir balų pokyčius, apie kuriuos pranešdavo pacientai, remdamiesi Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos naudojamu gyvenimo kokybės klausimynu (EORTC QLQ-C30).

Rezultatai pateikiami remiantis tyrimo 1540, kuriame dalyvavo 193 pacientai, duomenimis. Iš 193 pacientų 115 pacientų sirgo metastazine OPLK, o 78 – lokaliai išplitusia OPLK. Šių pacientų amžiaus mediana buvo 72 metai (intervalas: 38–96 metai): septyniasdešimt aštuoni (40,4 %) pacientai buvo 75 metų arba vyresni, 66 (34,2 %) pacientai buvo nuo 65 iki 75 metų amžiaus, o 49 pacientai (25,4 %) buvo jaunesni kaip 65 metų amžiaus. Iš viso 161 (83,4 %) pacientas buvo vyras ir 187 (96,9 %) pacientai buvo baltaodžiai; jų FB pagal ECOG kriterijus buvo įvertintas 0 (44,6 %) ir 1 balu (55,4 %). Trisdešimt trims procentams ir 7 iš 10 procentų (33,7 %) pacientų anksčiau buvo taikomas ne mažiau kaip 1 priešvėžinis sisteminis gydymas, 90,2 % pacientų buvo anksčiau operuoti dėl vėžio ir 67,9 % pacientų anksčiau buvo taikomas spindulinis gydymas. Iš visų pacientų, sergančių mOPLK, tolimosios metastazės buvo nustatytos 76,5 %, o metastazės limfmazgiuose –

22,6 %.

Tyrimo 1540 veiksmingumo rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Tyrimo 1540 metu nustatyti metastazinė OPLK pagal dozavimo grupę, lokaliai išplitusi OPLK veiksmingumo rezultatai			
	mOPLK 3 mg/kg cemiplimabo kas 2 savaites (1 grupė) (N = 59) CNP	liOPLK 3 mg/kg cemiplimabo kas 2 savaites (2 grupė) (n = 78) CNP	mOPLK 350 mg cemiplimabo kas 3 savaites (3 grupė) (N=56) CNP
Patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (ORR)^a			
ORR %	49,2 %	43,6 %	41,1 %
95 % PI ORR	(35,9, 62,5)	(32,4, 55,3)	(28,1, 55,0)
Visiškas atsakas (VA) ^b	16,9 %	12,8 %	5,4 %
Dalinis atsakas (DA)	32,2 %	30,8 %	35,7 %
Stabili liga (SL)	15,3 %	35,9 %	14,3 %
Progresuojanti liga (PL)	16,9 %	11,5 %	25,0 %
Atsako trukmė (AT)			
Mediana ^c (mėnesiais)	Nepasiekta	Nepasiekta	Nepasiekta
Intervalas (mėnesiais)	2,8-21,6+	1,9-24,2+	2,1-11,1+
Pacientai, kurių AT ≥ 6 mėnesiai, %	93,1 %	67,6 %	65,2 %
Laikas iki atsako			
Medianos (mėnesiais) intervalas (min:max)	1,9 (1,7: 9,1)	1,9 (1,8: 8,8)	2,1 (2,0: 8,3)
Išgyvenamumas be progresavimo (IBP)^{a,c}			
6 mėnesiai (95 % PI)	65,8 % (51,8, 76,7)	71,5% (58,9, 80,9)	59,3 % (45,0, 71,0)
12 mėnesių (95 % PI)	52,9 % (39,0, 65,0)	58,1 % (43,7, 70,0)	47,4 % (29,6, 63,3)
Bendras išgyvenamumas (BI)^{a,c}			
12 mėnesių (95 % PI)	81,3 % (68,7, 89,2)	93,2 % (84,4, 97,1)	76,1 % (56,9, 87,6)

1 ir 3 grupės pacientų duomenų surinkimas buvo baigtas 2018 m. rugsėjo 20 d., o 2 grupės pacientų – 2018 m. spalio 10 d.

PI: pasikliautinis intervalas; CNP: centrinė nepriklausoma peržiūra; N: nepasiekta; +: rodo tęstinumą paskutinio vertinimo metu; K2S: kas 2 savaites; K3S: kas 3 savaites

^{a.} 1, 2 ir 3 grupėse stebėjimo laiko medianos atitinkamai buvo 16,5, 9,3 ir 8,1 mėnesio.

^{b.} Apima tik pacientus, kuriems pasireiškė visiškasis prieš tai apimtos odos išgijimas; pacientams, kuriems buvo liOPLK, tyrimo 1540 metu reikėjo atlikti biopsiją VA patvirtinti.

^{c.} Remiantis *Kaplan-Meier* metodu.

Veiksmingumas ir PD-L1 išraiškos būklė

Buvo pastebėta, kad klinikinis aktyvumas nepriklauso nuo auglio PD-L1 išraiškos būklės. Ryšys tarp PD-L1 išraiškos būklės ir preparato veiksmingumo buvo analizuotas klinikiniam tyrimui pasibaigus, vertinant esamus tiriamųjų audinių pavyzdžius. Iš viso 1423 ir 1540 tyrimuose PD-L1 imunohistocheminių tyrimų rezultatai

turėti 75 pacientams su išplitusia OPLK. CNP duomenimis, tarp 22 pacientų su išplitusia OPLK, kai PD-L1 buvo < 1 %, ORR buvo 40,9 % (9 iš 22). Tarp 53 pacientų su išplitusia OPLK, kai PD-L1 buvo ≥ 1 %, ORR buvo 54,7 % (29 iš 53). Tarp 21 paciento, sergančio mOPLK, ORR buvo 60 % (3 iš 5) iš pacientų, kurių PD-L1 buvo < 1 %, ir 56,3 % (9 iš 16) iš pacientų, kurių PD-L1 buvo ≥ 1 %. Tarp 54 pacientų su liOPLK ORR buvo 35,3 % (6 iš 17) iš pacientų, kurių PD-L1 buvo < 1 %, ir 54,1 % (20 iš 37) iš pacientų, kurių PD-L1 buvo ≥ 1 %.

Senyviems pacientams

Iš 219 pacientų, sergančių mOPLK ir liOPLK, kurie buvo gydomi cemiplimabu, 25,1 % (55 iš 219) paciento buvo jaunesni kaip 65 metų, 34,2 % (75 iš 219) – nuo 65 iki 75 metų ir 40,6 % (89 iš 219) – 75 metų arba vyresni. Bendrai nebuvo pastebėta jokių saugumo ar veiksmingumo skirtumų tarp šių tiriamųjų ir jaunesnių.

193 pacientų veiksmingumo analizėje ORR pagal CNP (95 % PI) buvo nustatytas 40,8 % (27,0 %, 55,8 %) jaunesniems kaip 65 metų pacientams, 48,5 % (36,0 %, 61,1 %) pacientams nuo 65 iki 75 metų amžiaus ir 43,6 % (32,4 %, 55,3 %) pacientų 75 metų amžiaus ar vyresniems.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti cemiplimabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant visas būkles, įtrauktas į piktybinių navikų kategoriją, išskyrus kraujodaros ir limfinio audinio navikus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Duomenys apie cemiplimabo koncentraciją buvo vertinami 548 cemiplimabu gydomiems pacientams, sergantiems įvairiais solidiniais navikais, įskaitant 178 OPLK sergančius pacientus. Nustatyta, kad vartojant nuo 1 mg/kg iki 10 mg/kg cemiplimabo dozę K2S ir po 350 mg K3S, cemiplimabo kinetika yra tiesinio pobūdžio ir proporcinga dozei, o tai rodo, kad viršijus numatomą dozavimo intervalą tiksliniam poveikiui sukelti, yra pasiekama saturacija.

OPKL sergantiems pacientams cemiplimabo ekspozicija esant pusiausvyrinei apykaitai K3S vartojant po 350 mg (n=53) ir K2S (n=135) vartojant 3 mg/kg yra panaši. K3S vartojant 350 mg vidutinė cemiplimabo koncentracija esant pusiausvyrinei apykaitai svyravo tarp likutinės koncentracijos C_{trough} 63 mg/l ir didžiausios koncentracijos infuzijos pabaigoje (C_{max}) 151 mg/l. Stabili ekspozicija pasiekama maždaug po 4 mėnesių gydymo.

Absorbcija

Cemiplimabas skiriamas intraveninės infuzijos būdu, taigi jo biologinis prieinamumas yra maksimalus.

Pasiskirstymas

Cemiplimabas daugiausia pasiskirsto kraujagyslių sistemoje, jo pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei apykaitai (V_{ss}) yra 5,2 litro.

Biotransformacija

Specifinių metabolizmo tyrimų nebuvo atlikta, nes cemiplimabas yra baltymas. Tikėtina, kad cemiplimabas suskyla į mažus peptidus ir į atskiras aminorūgštis.

Eliminacija

Cemiplimabo, vartojamo nuo 1 mg/kg iki 10 mg/kg kas dvi savaites dozėmis, klirensas (KL) yra tiesinio pobūdžio. Cemiplimabo klirensas po pirmosios dozės pavartojimo yra apie 0,33 l per parą. Bendras klirensas sumažėja maždaug 35 % per tam tikrą laiką, o esant pusiausvyrinei apykaitai klirensas (KL_{np}) yra 0,21 l per

parą; šis KL sumažėjimas neturi klinikinės reikšmės. Vartojant cemiplitimabą patvirtintais dozavimo intervalais, pusinės eliminacijos laikas esant pusiausvyrinei apykaitai yra 19,4 paros.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nustatyta, kad vartojant nuo 1 mg/kg iki 10 mg/kg cemiplitimabo dozę kas 2 savaites, cemiplitimabo kinetika yra tiesinio pobūdžio ir proporcinga dozei, o tai rodo, kad viršijus numatomą dozavimo intervalą tiksliniam poveikiui sukelti, yra pasiekama saturacija.

Ypatingos populiacijos

Populiacijos FK duomenų analizė rodo, kad toliau nurodyti veiksniai kliniškai reikšmingos įtakos cemiplitimabo ekspozicijai neturėjo: amžius, lytis, kūno svoris, rasė, vėžio tipas, albumino kiekis, nesunkus kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas.

Sutrikusi inkstų funkcija

Populiacijos FK analizės metu buvo vertinamas inkstų funkcijos sutrikimo poveikis cemiplitimabo ekspozicijai pacientams, kuriems yra nesunkus (KL_{kr} nuo 60 iki 89 ml/min; n = 197), vidutinio sunkumo (KL_{kr} nuo 30 iki 59 ml/min; n = 90) arba sunkus (KL_{kr} nuo 15 iki 29 ml/min; n = 4) inkstų funkcijos sutrikimas. Nenustatyta kliniškai reikšmingų cemiplitimabo ekspozicijos skirtumų tarp pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir inkstų funkcija normali. Cemiplitimabas nebuvo tirtas pacientams, kurių $KL_{kr} < 25$ ml/min (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Populiacijos FK analizės metu buvo vertinamas kepenų funkcijos sutrikimo poveikis cemiplitimabo ekspozicijai. Nenustatyta kliniškai reikšmingo cemiplitimabo ekspozicijos skirtumo pacientams, sergantiems nesunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (n=5) (bendrasis bilirubinas [BB] daugiau kaip 1,0 – 1,5 karto viršija viršutinę normos ribą [VNR] ir nustatytas bet koks aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas), lyginant su tais pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali. Cemiplitimabas nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, duomenų apie dozavimo rekomendacijas nepakanka (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų, siekiant nustatyti cemiplitimabo kancerogeniškumą ar genotoksiškumą, neatlikta.

Cemiplitimabo reprodukcijos tyrimų su gyvūnais atlikta nebuvo (žr. 4.6 skyrių). Literatūroje aprašyta, kad PD-1 / PD-L1 signalo perdavimo keliai yra svarbūs nėštumo palaikymui, kadangi jie palaiko imunologinį vaisiaus toleravimą. Tyrimų duomenimis, PD-1 receptorių blokada sukelia ankstyvą nėštumo nutrūkimą. Pastebėta, kad, pelių ir beždžionių organizme apribojus PD-L1 receptorius (jų nesant visai arba užblokavus anti-PD1 / PD-L1 monokloniniais antikūnais) padaugėja spontaneo persileidimo ir (arba) vaisiaus rezorbcijos atvejų. Šios gyvūnų rūšys pasižymi panašia motinos-vaisiaus terpe, kaip ir žmogus.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino monohidrochloridas monohidratas
Sacharozė
L-prolinas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

30 mėnesių

Po atidarymo

Po flakono atidarymo vaistinį preparatą reikia praskiesti ir infuzuoti nedelsiant (vaistinio preparato paruošimo prieš vartojimą instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje).

Paruošus infuzinį tirpalą

Praskiestą infuzinį tirpalą būtina suvartoti nedelsiant. Jeigu praskiestas tirpalas vartojamas ne iš karto, jis gali būti laikinai laikomas arba:

- kambario temperatūroje iki 25 °C ne ilgiau kaip 8 valandas nuo infuzinio tirpalo paruošimo momento iki infuzijos pabaigos.
arba
- laikomas šaldytuve, 2 °C – 8 °C temperatūroje, ne ilgiau kaip 24 valandas nuo infuzinio tirpalo paruošimo iki infuzijos pabaigos. Negalima užšaldyti. Prieš vartojimą leiskite praskiestam tirpalui sušilti iki kambario temperatūros.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidarytas flakonas

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidarius arba praskiedus vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

LIBTAYO tiekiamas 10 ml skaidriame I tipo stikliniame flakone su pilku chlorobutilo kamščiu, padengtu *FluroTec*, ir užsandarintu gaubteliu su nuplėšiamu dangteliu.

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošimas ir vartojimas

- Prieš vartodami vaistinį preparatą patikrinkite, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. LIBTAYO yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas, kuriame gali būti permatomų ar baltų dalelių pėdsakų.
- Išmeskite flakoną, jei tirpalas yra drumstas, jo spalva yra pakitusi arba jame yra kitokių dalelių nei kelios beveik permatomos arba baltos dalelės.
- Nekratykite flakono.
- Iš flakono ištraukite 7 ml (350 mg) LIBTAYO ir supilkite į infuzijų maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo. Maišelį švelniai pavartykite, kad praskiestas tirpalas susimaišytų. Nekratykite tirpalo. Praskiesto tirpalo koncentracija turi būti nuo 1 mg/ml iki 20 mg/ml.
- LIBTAYO sulašinamas į veną per 30 minučių naudojant intraveninę infuzinę sistemą su steriliu nepirogeniniu ir mažai baltymus surišančiu sistemoje esančiu ar papildomai prijungiamu filtru

- (porų dydis nuo 0,2 iki 5,0 mikronų).
• Naudojant tą pačią infuzijos sistemą kitų vaistinių preparatų kartu leisti negalima.

LIBTAYO yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1376/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. birželio 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. gegužės 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS
UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-iu) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato PASP per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš LIBTAYO pateikiant į kiekvienos šalies narės rinką registruotojas privalo su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacines priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Registruojas užtikrins, kad kiekvienoje šalyje narėje, kur LIBTAYO platinamas, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie gali skirti LIBTAYO, ir pacientai / globėjai, kurie vartos šį vaistinį preparatą, gautų / jiems būtų duota toliau nurodytas mokomosios medžiagos rinkinys:

- **Paciento vadovas**
- **Paciento išpėjamoji kortelė**
- **Paciento vadove** turi būti pagrindiniai duomenys
 - Pagrindinių su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų (pneumonito, kolito, hepatito, endokrinopatijų, su imunine sistema susijusių odos nepageidaujamų reakcijų, nefrito ir kitų su imunitetu susijusių NR) ir su infuzija susijusių reakcijų požymių ar simptomų aprašymas, bei būtinybė nedelsiant informuoti gydantį gydytoją, jei pasireiškia tokie simptomai.
 - Informacija apie tai, kad svarbu nemėginti pačiam gydyti bet kokių simptomų prieš tai nepasitarus su sveikatos priežiūros specialistu.
 - Informacija, kad reikia visada su savimi turėti išpėjamąją paciento kortelę ir ją parodyti visų vizitų pas kitus nei vaistinį preparatą skyrusius sveikatos priežiūros specialistus metu (pvz., skubią pagalbą teikiantiems sveikatos priežiūros specialistams).
 - Priminimas, kad apie visas žinomas ar įtariamas nepageidaujamas reakcijas į vaistą (NRV) taip pat galima pranešti vietinei vaistų kontrolės tarnybai.
- **Paciento išpėjamojoje kortelėje** turi būti tokia pagrindinė informacija:
 - Pespėjimas sveikatos priežiūros specialistams, bet koku metu gydantiems pacientą, įskaitant skubios pagalbos atvejus, kad pacientas yra gydomas LIBTAYO.
 - Pagrindinių su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų (pneumonito, kolito, hepatito, endokrinopatijų, su imunine sistema susijusių odos nepageidaujamų reakcijų, nefrito ir kitų su imunitetu susijusių NR) ir su infuzija susijusių reakcijų požymių ar simptomų aprašymas, bei būtinybė nedelsiant informuoti gydantį gydytoją, jei pasireiškia simptomai.
 - Kontaktinė LIBTAYO skyrusio gydytojo informacija.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsnio 4 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti cemiplitimabo veiksmingumą ir saugumą metastazinės ar lokaliai išplitusios odos plokščiųjų ląstelių karcinomos gydymui pacientams, kuriems negalimas chirurginis ar spindulinis gydymas, registruotojas privalo pateikti tarpinius vienos grupės tyrimo duomenis toje pačioje populiacijoje [tyrimas 1540, 6 grupė]. Registruotojas turi iširti biologinius žymenis, siekiant patvirtinti, kad PD-L1 išraiška neprognozuoja veiksmingumo. Tyrimas turi būti atliktas vadovaujantis suderintu protokolu.	2023 m. kovo 31 d.
Siekiant patvirtinti cemiplitimabo veiksmingumą ir saugumą metastazinės ar lokaliai išplitusios odos plokščiųjų ląstelių karcinomos gydymui pacientams, kuriems negalimas chirurginis ar spindulinis gydymas, registruotojas turi pateikti galutinę 2 fazės pagrindinio tyrimo 1540 1-3 grupių ataskaitą.	2022 m. spalio 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

LIBTAYO 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui
cemiplimabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Viename ml yra 50 mg cemiplimabo.
Kiekviename flakone (7 ml) yra 350 mg cemiplimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, L-prolinas, polisorbatai 80, sacharozė, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

koncentratas infuziniam tirpalui
350 mg / 7 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS
NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1376/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

LIBTAYO 350 mg/ml sterilus koncentratas
cemiplimabum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

350 mg / 7 ml

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

LIBTAYO 350 mg koncentratas infuziniam tirpalui

cemiplimabas (*cemiplimabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Svarbu, kad gydymo metu visuomet su savimi turėtumėte Įspėjamąją paciento kortelę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra LIBTAYO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant LIBTAYO
3. Kaip vartoti LIBTAYO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti LIBTAYO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra LIBTAYO ir kam jis vartojamas

LIBTAYO yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos monokloninio antikūno cemiplimabo.

LIBTAYO vartojamas suaugusiųjų odos vėžio tipui, vadinamam išplitusia odos plokščiųjų ląstelių karcinoma arba OPLK, gydyti.

LIBTAYO veikia padėdamas Jūsų imuninei sistemai kovoti su vėžiu.

2. Kas žinotina prieš vartojant LIBTAYO

LIBTAYO vartoti negalima:

- jeigu yra alergija cemiplimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei manote, kad galite būti alergiškas, bet tiksliai nežinote, prieš vartojant LIBTAYO pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti LIBTAYO, jeigu:

- sergate autoimunine liga (būklė, kai organizmas puola savo paties ląsteles);
- Jums buvo atlikta organo transplantacija, buvo persodinti ar planuojama persodinti kaulų čiulpus, paimtus iš kito žmogaus (alogeninių hemopoetinių kamieninių ląstelių persodinimas);
- Jums yra plaučių ar kvėpavimo takų liga;

- sergate kepenų liga;
- sergate inkstų liga;
- sergate cukriniu diabetu;
- Jums yra bet kokia kita medicininė būklė.

Jeigu kuri nors aukščiau išvardyta būklė Jums tinka arba Jūs abejojate, prieš LIBTAYO vartojimą pasikalbėkite su gydytoju arba slaugytoju.

Stebėkite, ar nepasireiškia šalutinis poveikis

LIBTAYO gali sukelti sunkių šalutinio poveikio reiškinių, apie kuriuos nedelsiant turite pranešti gydytojui. Šie poveikiai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu ar net pabaigus gydymą. Vienu metu Jums gali pasireikšti daugiau nei vienas šalutinio poveikio reiškinys. Šis sunkus šalutinis poveikis apima:

- odos sutrikimus;
- plaučių sutrikimus (pneumonitą);
- žarnyno sutrikimus (kolitą);
- kepenų sutrikimus (hepatitą);
- hormonus gaminančių liaukų sutrikimus – ypač skydliaukės, posmegeninės liaukos, antinksčių ir kasos;
- I tipo diabetą;
- inkstų sutrikimus (nefritą ir inkstų funkcijos nepakankamumą);
- centrinės nervų sistemos ligas (tokias kaip meningitas);
- su infuzija susijusias reakcijas;
- kitų kūno vietų sutrikimus (žr. „Galimas šalutinis poveikis“);
- raumenų sutrikimus (raumenų uždegimą, vadinamą miozitu).

Stebėkite, ar vartojant LIBTAYO Jums nepasireiškia šie šalutinio poveikio reiškiniai. Skaitykite 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“. Jei Jums pasireiškia bet kuris iš šių šalutinio poveikio reiškinių, nedelsiant pasitarkite su gydytoju.

Gydytojas gali Jums skirti kitų vaistų, siekiant sustabdyti sunkesnes reakcijas ir sumažinti Jums pasireiškusius simptomus. Gydytojas taip pat gali atidėti kitos LIBTAYO dozės vartojimą arba nutraukti gydymą.

Vaikams ir paaugliams

LIBTAYO negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir LIBTAYO

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Ypač turite pasakyti gydytojui, jei vartojate ar kada nors anksčiau vartojote kurį nors iš žemiau išvardytų vaistų:

- vaistas nuo vėžio idelalisibas
- vaistai, kurie silpnina imuninę sistemą, pavyzdžiui, kortikosteroidai, tokie kaip prednizonas. Šie vaistai gali sąveikauti su LIBTAYO poveikiu. Tačiau, kai esate gydomas LIBTAYO, gydytojas Jums gali skirti kortikosteroidų šalutiniam LIBTAYO sukeliama poveikiui sumažinti.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

- LIBTAYO gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.
- Jei pastotumėte, kol esate gydoma LIBTAYO, nedelsiant pasakykite gydytojui.
- Jei galite pastoti, turite naudoti / vartoti veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti:
 - kol esate gydoma LIBTAYO ir
 - bent 4 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo.

- Su gydytoju pasikalbėkite apie kontracepcijos metodus, kuriuos turite naudoti / vartoti gydymo metu.

Žindymo laikotarpis

- Jeigu žindote kūdikį ar planuojate tai daryti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Nežindykite, kol esate gydoma LIBTAYO ir bent 4 mėnesius po paskutiniosios dozės.
- Nežinoma, ar LIBTAYO patenka į Jūsų pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

LIBTAYO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jeigu jaučiate nuovargį, kol nepasijusite geriau, nevairuokite ar nevaldykite mechanizmų.

3. Kaip vartoti LIBTAYO

- LIBTAYO Jums duos ligoninėje ar klinikoje, Jus prižiūrės gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.
- LIBTAYO Jums bus sulašintas į veną (intraveninės infuzijos būdu).
- Infuzija truks apie 30 minučių.
- LIBTAYO paprastai vartojamas kas 3 savaites.

Kiek vaisto Jums bus suleista

Rekomenduojama LIBTAYO dozė yra 350 mg.

Jūsų gydytojas nuspręs, kiek LIBTAYO vartosite ir kiek prireiks gydymo procedūrų.

Gydymo metu gydytojas Jums atliks kraujo tyrimus tam tikriems šalutinio poveikio reiškiniams nustatyti.

Jei praleidote vizitą

Kuo greičiau paskambinkite gydytojui ir susitarkite dėl kito vizito. Labai svarbu, kad nepraleistumėte šio vaisto dozės.

Nustojus vartoti LIBTAYO

Nenutraukite gydymo LIBTAYO, nebent aptarėte tai su savo gydytoju. Nutraukus gydymą šis vaistas gali tapti neveiksmingas.

Įspėjamoji paciento kortelė

Informaciją, pateikiamą šiame pakuotės lapelyje, galima rasti įspėjamojoje paciento kortelėje, kurią Jums davė gydytojas. Svarbu, kad turėtumėte šią įspėjamąją paciento kortelę ir parodytumėte ją savo partneriui ar globėjams.

Jeigu turite klausimų dėl gydymo, pasikalbėkite su gydytoju.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydytojas su Jumis aptars šalutinio poveikio reiškinius ir paaiškins apie gydymo riziką ir naudą.

LIBTAYO veikia Jūsų imuninę sistemą ir Jūsų organizmo dalyse gali sukelti uždegimą (būklės išvardytos 2 skyriaus dalyje „Stebėkite, ar nepasireiškia šalutinis poveikis“). Uždegimas gali smarkiai pakenkti Jūsų organizmui ir gali prireikti jį gydyti arba nutraukti gydymą LIBTAYO. Kai kurios uždegiminės būklės gali būti mirtinos.

Kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jei Jums pasireiškia bet kuris iš toliau nurodytų požymių ar simptomų arba jie sunkėja:

- **Odos problemos**, pasireiškiančios kaip išbėrimas ar niežėjimas, pūslės odoje ar burnos ar kitos gleivinės opos.
- **Plaučių sutrikimas (pneumonitas)**, pasireiškiantis kaip naujai atsiradęs ar pasunkėjęs kosulys, dusulys ar krūtinės skausmas.
- **Žarnyno sutrikimas (kolitas)**, pasireiškiantis kaip dažnas viduriavimas su krauju ar gleivėmis, dažnesnis nei įprasta tuštinimasis, juodos arba deguto spalvos išmatos ir smarkus skrandžio (pilvo) skausmas ar jautrumas.
- **Kepenų sutrikimas (hepatitas)**, pasireiškiantis kaip odos ar akių baltymų pageltimas, sunkus pykinimas ar vėmimas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, mieguistumas, tamsus šlapimas (arbatos spalvos), lengviau nei įprastai prasidedantis kraujavimas ar atsirandanti kraujosruvos ir mažesnis nei įprastai apetitas.
- **Hormonus gaminančių liaukų sutrikimas**, pasireiškiantis kaip nepraeinantis galvos skausmas ar neįprasti galvos skausmai, greitas širdies plakimas, padidėjęs prakaitavimas, neįprastas šalčio ar karščio pojūtis, sunkus nuovargis, galvos svaigimas ar alpimas, kūno svorio padidėjimas ar sumažėjimas, didesnis nei įprastai alkis ar troškulys, plaukų slinkimas, vidurių užkietėjimas, balso pažemėjimas, labai žemas kraujospūdis, dažnesnis nei įprasta šlapinimasis, pykinimas ar vėmimas, skrandžio (pilvo) skausmas, nuotaikos ar elgesio pokyčiai (pvz., lytinio potraukio sumažėjimas, irzlumas ar užmaršumas).
- **1 tipo diabeto simptomai**, pasireiškiantys kaip didesnis nei įprastai alkis ar troškulys, dažnesnis nei įprastai noras šlapintis, svorio sumažėjimas ir nuovargis.
- **Inkstų sutrikimas (nefritas ir inkstų funkcijos nepakankamumas)**, pasireiškiantis kaip retesnis nei įprasta šlapinimasis, šlapinimasis su krauju, patinusios kulkšnys ir mažesnis nei įprastai apetitas.
- **Su infuzija susijusios reakcijos (kartais gali būti sunkios ar pavojingos gyvybei)**, pasireiškiančios kaip šaltkrėtis, drebulys ar karščiavimas, niežėjimas ar išbėrimas, paraudęs ar ištinęs veidas, dusulys ar švokštimas, galvos svaigimas ar alpimo jausmas bei nugaros ar kaklo skausmas, pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas.
- **Problemoms kitose kūno vietose:**
 - **Nervų sistemos sutrikimai**, tokie kaip galvos skausmas ar kaklo sustingimas, karščiavimas, nuovargis ar silpnumas, šaltkrėtis, vėmimas, sumišimas, atminties sutrikimas ar mieguistumas, priepuoliai (traukuliai), nesamų dalykų matymas ar girdėjimas (haliucinacijos), sunkus raumenų silpnumas, dilgčiojimas, užtirpimas, rankų ar kojų silpnumas ar deginantis skausmas, galūnių paralyžius
 - **Raumenų ir sąnarių sutrikimai**, tokie kaip sąnarių patinimas ar skausmas, raumenų skausmas, silpnumas ar sustingimas
 - **Akių sutrikimai**, tokie kaip regėjimo pokyčiai, akių skausmas ar paraudimas, jautrumas šviesai
 - **Širdies ir kraujagyslių sutrikimai**, tokie kaip širdies ritmo pokyčiai, dažnas širdies plakimas, jausmas, kad kai kurie dūžiai dingsta arba stipraus širdies plakimo jausmas, krūtinės skausmas, dusulys
 - **Kiti**: sausumas įvairiose kūno vietose – burnoje, akyse, nosyje, gerklėje ir viršutiniuose odos sluoksniuose, kraujosruvos odoje arba kraujavimas.

Toliau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai, apie kuriuos pranešta klinikinių tyrimų, kuriuose pacientai buvo gydomi cemiplimabu, metu:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- išbėrimas, niežėjimas
- nuovargis
- viduriavimas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- skydliaukės sutrikimas
- kosulys, plaučių uždegimas

- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje
- sąnarių skausmas, tinimas, poliartritas ir skysčių susikaupimas sąnariuose
- pakitę inkstų funkcijos tyrimo rezultatai
- su infuzija susijusios reakcijos
- raumenų ar kaulų skausmas
- dusulys
- burnos uždegimas
- kepenų uždegimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- raumenų skausmas, silpnumas ar sustingimas
- I tipo cukrinis diabetas, kuris gali pasireikšti kaip didesnis nei įprastai alkis ar troškulys, dažnesnis šlapinimasis, svorio netekimas ir nuovargio pojūtis
- širdies raumens uždegimas, kuris gali pasireikšti kaip dusulys, nereguliarus širdies plakimas, nuovargis ar krūtinės skausmas
- širdies dangalo uždegimas
- inkstų uždegimas
- posmegeninės liaukos, esančios smegenų apačioje, uždegimas, antinksčių gaminamų hormonų sekrecijos sumažėjimas, skydliaukės uždegimas
- galvos ir nugaros smegenų dangalų uždegimas, kurį paprastai sukelia infekcija
- sausumas daugelyje kūno dalių, nuo burnos iki akių, nosies, gerklės iki viršutinio odos sluoksnio
- akių skausmas, sudirginimas, niežėjimas ar paraudimas; nepatogus jautrumas šviesai
- nervų uždegimas, sukeliantis rankų ar kojų dilgčiojimą, sustingimą, silpnumą ar deginimą
- laikinas nervų uždegimas, sukeliantis skausmą, silpnumą ir galūnių paralyžius, būklė, kurios metu raumenys pasidaro silpni ir lengvai pavargsta
- kraujosruvos ant odos arba kraujavimas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- raumenų uždegimas, kuris gali pasireikšti kaip raumenų skausmas ar silpnumas (miozitas).

Kitas šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta (dažnis nežinomas):

- transplantuoto (persodinto) organo atmetimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti LIBTAYO

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nuo paruošimo praskiedžiant infuzinio tirpalo maišelyje iki vartojimo LIBTAYO gali būti laikomas ne ilgiau kaip 8 valandas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ir ne ilgiau kaip 24 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C). Jei laikoma šaldytuve, flakonams ir (arba) infuziniams maišeliams prieš vartojimą reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

Negalima laikyti nesuvalytos infuzinio tirpalo dalies ir ją vartoti kitą kartą. Bet kokio nesuvalytos infuzinio tirpalo kiekio pakartotinai vartoti negalima. Nesuvalytą infuzinį tirpalą reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

LIBTAYO sudėtis

Veiklioji medžiaga yra cemiplitimabas.

- Viename koncentrato ml yra 50 mg cemiplitimabo.
- Kiekviename flakone 7 ml koncentrato yra 350 mg cemiplitimabo.

Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas monohidratas, L-prolinas, sacharozė, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

LIBTAYO išvaizda ir kiekis pakuotėje

LIBTAYO koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) tiekiamas kaip skaidrus arba šiek tiek opalinis bespalvis arba gelsvas sterilus tirpalas, kuriame gali būti permatomų ar baltų dalelių pėdsakų.

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra po 1 flakoną, kuriame yra 7 ml koncentrato.

Registruotojas

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

Gamintojas

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

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

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

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas:

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vartojimo instrukcijos

Paruošimas

- Prieš vartodami vaistinį preparatą patikrinkite, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi jo spalva. LIBTAYO yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas tirpalas, kuriame gali būti permatomų ar baltų dalelių pėdsakų.
- Išmeskite flakoną, jei tirpalas yra drumstas, jo spalva pakitusi arba jame yra kitokių dalelių nei kelios beveik permatomos arba baltos dalelės.
- Nekratykite flakono.
- Iš flakono ištraukite 7 ml (350 mg) LIBTAYO ir supilkite į infuzinį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo. Maišelį švelniai pavartykite, kad praskiestas tirpalas susimaišytų. Nekratykite tirpalo. Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija turi būti nuo 1 mg/ml iki 20 mg/ml.
- LIBTAYO yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Praskiesto tirpalo laikymas

LIBTAYO sudėtyje nėra konservantų.

Paruošus praskiestą tirpalą būtina suvartoti nedelsiant. Jeigu praskiestas tirpalas vartojamas ne iš karto, jis gali būti laikinai laikomas arba:

- kambario temperatūroje iki 25 °C ne ilgiau kaip 8 valandas nuo infuzinio tirpalo paruošimo momento iki infuzijos pabaigos.
- arba
- laikomas šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas nuo infuzinio tirpalo paruošimo iki infuzijos pabaigos. Prieš vartojimą leiskite praskiestam tirpalui sušilti iki kambario temperatūros.

Negalima užšaldyti.

Vartojimas

- LIBTAYO sulašinamas į veną per 30 minučių naudojant intraveninę infuzinę sistemą su steriliu nepirogeniniu ir mažai baltymus surišančiu sistemoje esančiu ar papildomai prijungiamu filtru (porų dydis nuo 0,2 iki 5,0 mikronų).
- Naudojant tą pačią infuzijos sistemą kitų vaistinių preparatų kartu leisti negalima.