

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 cemiplimabo (*cemiplimabum*).

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

Cemiplimabas 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 osmolališkumas yra 300 – 360 mmol/kg. Vienkartinio vartojimo flakone esančiame tirpale gali būti permatomų ar baltų dalelių pėdsakų.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Odos plokščiųjų ląstelių karcinoma

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

Bazinių ląstelių karcinoma

LIBTAYO skirtas lokaliai išplitusios ar metastazinės bazinių ląstelių karcinomos (liBLK arba mBLK) monoterapijai suaugusiems pacientams, kuriems liga progresavo arba kurie netoleruoja *Hedgehog* signalo perdavimo kelio inhibitorių (angl. *hedgehog pathway inhibitor*, HHI).

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

LIBTAYO skirtas nesmulkialąstelinio plaučių vėžio (NSLPV), ekspresuojančio PD-L1 ($\geq 50\%$ naviko ląstelių) be EAFR, ALK ar ROS1 aberacijų, monoterapijai pirmos eilės gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems:

- lokaliai progresavusiu NSLPV, kuriems netinka galutinė chemoradioterapija, arba
- metastaziniu NSLPV.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

PD-L1 tyrimas pacientams, sergantiems NSLPV

Cemiplimabo monoterapijai pacientai turi būti atrenkami pagal PD-L1 naviko išraišką, naudojant patvirtintą tyrimą (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama dozė yra 350 mg cemiplimabo 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

1 lentelė. Rekomenduojamas gydymo koregavimas

Nepageidaujama reakcija ^a	Sunkumas ^b	Dozės koregavimas	Papildoma intervencija
Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos			
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	Laikiniai 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 ALT aktyvumas nuo 5 kartų viršija VNR arba bendrojo bilirubino kiekis daugiau nei 3 kartus viršija VNR	Visam laikui nutraukti vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens, vėliau dozė laipsniškai mažinama
Hipotirozė	3 ar 4 laipsnio	Laikiniai nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradėti pakeičiamąjį gydymą skyd liaukės 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	Laikiniai nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradėti simptominių gydymą
		Gydymą LIBTAYO atnaujinti, jei hipertirozė palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio arba yra kliniškai stabili	
Tiroiditas	Nuo 3 iki 4 laipsnio	Laikiniai nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradėti simptominių gydymą
			Gydymą LIBTAYO atnaujinti, kai tiroiditas palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio arba yra kliniškai stabilus
Hipofizitas	Nuo 2 iki 4 laipsnio	Laikiniai nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens, 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 atitiktens) 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			
Antinksčių nepakankamumas	Nuo 2 iki 4 laipsnio	Laikinai nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitiktens, 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 atitiktens) dozės sumažinimo iki ≤ 10 mg per parą arba jei būklė yra kliniškai stabili	
1 tipo cukrinis diabetas	3 ar 4 laipsnio (hiperglikemija)	Laikinai 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 įtariamasis Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas(SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN)	Laikinai 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	Laikinai 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	Gydymą LIBTAYO atnaujinti, jei odos reakcija ar kita su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija palengvėja iki 0 laipsnio ar 1-ojo laipsnio po laipsniško kortikosteroidų (prednizono ar jo atitiktens) dozės sumažinimo iki ≤ 10 mg per parą Nedelsiant pradėti gydymą, įskaitant pradinę 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo

1 lentelė. Rekomenduojamas gydymo koregavimas

Nepageidaujama reakcija ^a	Sunkumas ^b	Dozės koregavimas	Papildoma intervencija
Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos			
			atitikmens dozę, vėliau dozė laipsniškai mažinama
Nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas	2 laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas	Laikinai nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitikmens, vėliau dozė 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, sunkiaja 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	Laikinai nutraukti LIBTAYO vartojimą	Pradėti simptominių gydymą, įskaitant pradinę 1–2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitikmens dozę, atsižvelgiant į klinikinių 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	
	<ul style="list-style-type: none"> – 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 imunitetu 	Visam laikui nutraukti vartojimą	Pradinė dozė yra 1-2 mg/kg per parą prednizono ar jo atitikmens, remiantis klinikiniu poreikiu, vėliau dozė laipsniškai mažinama

1 lentelė. Rekomenduojamas gydymo koregavimas			
Nepageidaujama reakcija^a	Sunkumas^b	Dozės koregavimas	Papildoma intervencija
Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos			
	susijusios nepageidaujamos reakcijos, truncančios 12 savaičių ar ilgiau (išskyrus endokrinopatijas) – Negalėjimas per 12 savaičių sumažinti kortikosteroidų (prednizono ar jo atitiktens) dozės iki 10 mg ar mažiau per parą		
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.

Ispėjamoji paciento kortelė

Visi LIBTAYO skiriantys gydytojai turi būti susipažinę su mokomąja medžiaga ir turi informuoti pacientus apie iespėjamą 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 iespėjamą 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). Duomenų apie 75 metų ir vyresnius pacientus, kuriems taikoma cemiplimabo monoterapija, nepakanka.

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 arba vidutiniškai, dozės koreguoti nerekomenduojama. LIBTAYO nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Duomenų apie vartojimą pacientams, kuriems yra 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 įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį..

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 susijusio pneumonito, apibūdinamo, kaip būklė, kuriai reikalingas gydymas kortikosteroidais, be aiškos 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 aiškos 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, apibrėžtu kaip gydymo metu pasireiškusių endokrinopatijos be kitos aiškios etiologijos (žr. 4.8 skyrių).

Skydliaukės sutrikimai (hipotirozė / hipertirozė / tiroiditas)

Pacientams, vartojantiems cemiplitimabo, buvo pastebėti su imunitetu susiję skydliaukės sutrikimai. Tiroiditas gali pasireikšti su pakitusiais skydliaukės funkcijos tyrimais arba su nepakitusiais. Po hipertirozės gali pasireikšti hipotirozė. Skydliaukės sutrikimai gali atsirasti bet kuriuo gydymo metu. Būtina stebėti pacientų skydliaukės 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. Hipertirozė 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 atvejų pasireiškė po 1-osios cemiplimabo dozės pavartojimo pacientams, anksčiau vartojusiems idelalisibą ir dalyvavusiems klinikiniame tyrime, skirtame įvertinti cemiplimabo 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 cemiplimabu bei skiriant kortikosteroidus, kaip aprašyta pirmiau (žr. 4.2 skyrių).

Su imunitetu susijęs nefritas

Pacientams, vartojantiems cemiplimabo, 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 būklę turi būti kontroliuojama koreguojant gydymą cemiplimabu bei skiriant kortikosteroidus (žr. 4.2 skyrių).

Kitos su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos

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

Skiriant kitus PD-1/PD-L inhibitorius buvo gauta pranešimų apie neinfekcinį cistitą.

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 cemiplimabu ir kortikosteroidais, remiantis klinikiniu poreikiu (žr. 4.2 ir 4.8 skyrių).

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

Su infuzija susijusios reakcijos

Cemiplimabas 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 cemiplimabu bei skiriant kortikosteroidus. Pasireiškus nesunkioms ar vidutinio sunkumo su infuzija susijusioms reakcijoms, reikia laikinai nutraukti cemiplimabo vartojimą arba sulėtinti infuzijos greitį. Pasireiškus sunkioms (3 laipsnio) ar gyvybei pavojingoms (4 laipsnio) su infuzija susijusioms reakcijoms, infuziją reikia nutraukti ir cemiplimabo vartojimą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurie nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus

Nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo aktyvi infekcija, sutrikusi imuninės sistemos funkcija, kurie buvo sirgę autoimuninėmis ligomis, kurių ECOG kriterijus buvo įvertintas ≥ 2 balais ir kurie buvo sirgę intersticine plaučių liga. Visas į klinikinius tyrimus neįtrauktų pacientų sąrašas pateikiamas 5.1 skyriuje.

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Cemiplimabo 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 nepageidaujamos reakcijos, susijusios su poveikiu imuninei sistemai, gydyti (žr. 4.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterims

Vaisingos moterims 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 nevarvoja / 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 jokio 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 pasireiškusių 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“).

4-ų klinikinių tyrimų metu buvo vertinamas cemiplitimabo saugumas 816 pacientų, sergančių išplitusiais solidiniais piktybiniais navikais, kurie buvo gydomi vien cemiplitimabu. Vidutinė cemiplitimabo ekspozicijos trukmė buvo 30,8 savaitių (intervalas: nuo 2 dienų iki 144 savaitių).

Klinikinių tyrimų metu su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 22,1 % pacientų, gydytų cemiplitimabu, iš kurių 5-o laipsnio reakcijos pasireiškė 0,4 % pacientų, 4-o laipsnio – 0,7 % ir 3-io laipsnio – 5,4 %, o 2-o laipsnio – 11,8 %. Dėl su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų 4,0 % pacientų visam laikui reikėjo nutraukti gydymą cemiplitimabu. Dažniausios su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos

buvo hipotirozė (7,5 %), hipertirozė (3,3 %), pneumonitas (3,2 %), hepatitas (2,0 %), kolitas (2,2 %) ir su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos (1,6 %) (žr. toliau „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“, 4.4 skyriuje „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“ ir informaciją apie rekomenduojamą gydymo koregavimą 4.2 skyriuje).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 30,1 % pacientų. Dėl nepageidaujamų reakcijų 8,1 % pacientų reikėjo visam laikui nutraukti gydymą cemiplitimabu.

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos atliekant klinikinius cemiplitimabo monoterapijos tyrimus (N = 816) arba praneštos pavartojus cemiplitimabą poregistraciniu laikotarpiu, išvardytos 2 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos 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).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių cemiplitimabo monoterapiją vartojusiems pacientams, sąrašas lentelėje			
Organų sistemos klasė, pageidaujamas terminas	1-5 laipsnio (dažnio kategorija)	1-5 laipsnio (%)	3-5 laipsnio (%)
Infekcijos ir infestacijos			
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^a	Labai dažnas	10,8	0,4
Šlapimo takų infekcijos	Dažnas	5,4	1,0
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Anemija	Labai dažnas	13,0	3,3
Imuninės sistemos sutrikimai			
Su infuzija susijusios reakcijos	Dažnas	3,2	0
<i>Sjogren</i> sindromas	Nedažnas	0,2	0
Imuninė trombocitopeninė purpura	Nedažnas	0,1	0
Solidinio organo transplantato atmetimas ^b	Dažnis nežinomas	-	-
Endokrininiai sutrikimai			
Hipotirozė ^c	Dažnas	7,5	0
Hipertirozė	Dažnas	3,3	0
Antinksčių nepakankamumas	Nedažnas	0,4	0,4
Tiroiditas ^d	Nedažnas	0,6	0
1 tipo cukrinis diabetas ^e	Nedažnas	0,1	0,1
Hipofizitas	Nedažnas	0,4	0,2
Nervų sistemos sutrikimai			
Galvos skausmas	Dažnas	7,7	0,4
Periferinė neuropatija ^f	Dažnas	1,5	0,1
Meningitas ^g	Nedažnas	0,1	0,1

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių cemiplimabo monoterapiją vartojusiems pacientams, sąrašas lentelėje			
Organų sistemos klasė, pageidaujamas terminas	1-5 laipsnio (dažnio kategorija)	1-5 laipsnio (%)	3-5 laipsnio (%)
Encefalitas	Nedažnas	0,1	0,1
Generalizuota miastenija	Nedažnas	0,1	0
Paraneoplazinis encefalomyelitas	Nedažnas	0,1	0,1
Lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija	Nedažnas	0,1	0
Akių sutrikimai			
Keratitis	Nedažnas	0,1	0
Širdies sutrikimai			
Miokarditas ^h	Nedažnas	0,6	0,5
Perikarditas ⁱ	Nedažnas	0,2	0,2
Kraujagyslių sutrikimai			
Hipertenzija ^j	Dažnas	6,1	2,5
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Apetito sumažėjimas	Labai dažnas	12,5	0,6
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Kosulys	Labai dažnas	12,5	0,1
Dusulys ^l	Dažnas	9,9	1,3
Pneumonitas ^m	Dažnas	4,2	1,2
Virškinimo trakto sutrikimai			
Pykinimas	Labai dažnas	12,3	0,1
Viduriavimas	Labai dažnas	16,7	0,5
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	10,8	0,2
Pilvo skausmas ⁿ	Dažnas	9,7	0,6
Vėmimas	Dažnas	7,4	0,1
Stomatitas	Dažnas	1,5	0
Kolitas ^o	Dažnas	2,2	1,0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Hepatitis ^p	Dažnas	2,2	1,3
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Išbėrimas ^q	Labai dažnas	22,7	1,6
Niežulys ^r	Labai dažnas	13,1	0,1
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Raumenų skausmas ^s	Labai dažnas	29,8	1,6
Artritas ^t	Dažnas	1,0	0,1
Raumenų silpnumas	Nedažnas	0,4	0
Miozitas	Nedažnas	0,1	0

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių cemiplimabo monoterapiją vartojusiems pacientams, sąrašas lentelėje			
Organų sistemos klasė, pageidaujamas terminas	1-5 laipsnio (dažnio kategorija)	1-5 laipsnio (%)	3-5 laipsnio (%)
Reumatinė polimialgija	Nedažnas	0,1	0
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Nefritas ^u	Dažnas	1,3	0,2
Neinfekcinis cistitas	Dažnis nežinomas	-	-
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Nuovargis ^v	Labai dažnas	28,1	2,3
Tyrimai			
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	4,8	0,9
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	4,7	0,6
Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Dažnas	2,3	0,2
Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas	Dažnas	2,0	0
Skyd liaukę stimuliuojančio hormono kiekio kraujyje padidėjimas	Nedažnas	0,7	0
Transaminazių aktyvumo padidėjimas	Nedažnas	0,6	0,1
Bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas	Nedažnas	0,5	0,1
Skyd liaukę stimuliuojančio hormono kiekio kraujyje sumažėjimas	Nedažnas	0,1	0

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

- ^a Viršutinių kvėpavimo takų infekcija apima viršutinių kvėpavimo takų infekciją, kvėpavimo takų infekciją, nazofaringitą, sinusitą, faringitą, rinitą ir virusinę viršutinių kvėpavimo takų infekciją.
- ^b Poregistraciniu metu pasireiškęs reiškinys.
- ^c Hipotirozė apima hipotirozę ir su imunitetu susijusią hipotirozę.
- ^d Tiroiditas apima autoimuninį tiroiditą ir tiroiditą.
- ^e 1 tipo cukrinis diabetas apima diabetinę ketoacidozę ir 1 tipo cukrinį diabetą.
- ^f Periferinė neuropatija apima periferinę neuropatiją, periferinę sensorinę neuropatiją, polineuropatiją, neuritą, paresteziją ir periferinę motorinę neuropatiją.
- ^g Meningitas apima aseptinį meningitą.
- ^h Miokarditas apima autoimuninį miokarditą, su imunitetu susijusį miokarditą ir miokarditą.
- ⁱ Perikarditas apima autoimuninį perikarditą ir perikarditą.
- ^j Hipertenzija apima hipertenziją ir hipertenzinę krizę.
- ^k Kosulys apima kosulį, drėgną kosulį ir viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromą.
- ^l Dusulys apima dusulį ir dusulį iškvėpimo metu.
- ^m Pneumonitas apima pneumonitą, su imunitetu susijusį pneumonitą, intersticinę plaučių ligą.
- ⁿ Pilvo skausmas apima pilvo skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, diskomfortą pilve, apatinės pilvo dalies skausmą ir virškinimo trakto skausmą.
- ^o Kolitas apima kolitą, enterokolitą, su imunitetu susijusį enterokolitą ir autoimuninį kolitą.
- ^p Hepatitas apima autoimuninį hepatitą, kepenų ląstelių pažeidimą, su imunitetu susijusį hepatitą, kepenų nepakankamumą, hepatitą ir toksinį poveikį kepenims.
- ^q Išbėrimas apima išbėrimą, dermatitą, dilgėlinę, makulopapulinių išbėrimą, eritemą, eriteminių išbėrimą, niežtintį išbėrimą, psoriazę, autoimuninį dermatitą, spuoginį dermatitą, alerginį dermatitą, atopinį dermatitą, pūslinį dermatitą, vaistų sukeltą išbėrimą, dishidrozinę egzemą, plokščiąją kerpligę, odos reakciją, eksfoliacinį dermatitą, parapsoriazę, pemfigoidą, makulinių išbėrimą ir papulinių išbėrimą.
- ^r Niežulys apima niežulį ir alerginį niežulį.
- ^s Kaulų ir raumenų skausmas apima nugaros skausmą, artralgią, galūnių skausmą, kaulų ir raumenų skausmą, krūtinės kaulų ir raumenų skausmą, kaulų skausmą, mialgią, kaklo skausmą, stuburo skausmą, kaulų ir raumenų sąstingį bei kaulų ir raumenų diskomfortą.

- ^t Artritas apima artritą ir poliartritą.
- ^u Nefritas apima nefritą, toksinę nefropatiją, ūminį inkstų pažeidimą ir inkstų nepakankamumą.
- ^v Nuovargis apima nuovargį, asteniją ir negalavimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau aprašomos atrinktos nepageidaujamos reakcijos remiantis klinikinių tyrimų, kurių metu 816 pacientų vartojo cemiplitimabo monoterapiją, saugumo duomenimis.

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

Su imunitetu susijęs pneumonitas

Su imunitetu susijęs pneumonitas pasireiškė 26 (3,2 %) iš 816 pacientų, vartojusių cemiplitimabą, iš kurių 4 pacientams (0,5 %) pasireiškė 4 laipsnio, 4 pacientams (0,5 %) – 3 laipsnio pneumonitas. Dėl su imunitetu susijusio pneumonito gydymą prirėikė nutraukti 11 (1,3 %) pacientų iš 816 pacientų, vartojusių cemiplitimabą. 26 pacientams, sergantiems su imunitetu susijusiu pneumonitu, laiko iki pneumonito pasireiškimo mediana buvo 2,5 mėnesio (intervalas: nuo 7 dienų iki 18 mėnesių), o vidutinė pneumonito trukmė buvo 22 dienos (intervalas: nuo 5 dienų iki 16,9 mėnesio). Dvidešimt du iš 26 (84,6 %) pacientų vartojo dideles kortikosteroidų dozes vidutiniškai 11 dienų (intervalas: nuo 1 dienos iki 5,9 mėnesio). Surinktų duomenų atskaitos metu pneumonito požymiai išnyko 15 (57,7 %) iš 26 pacientų.

Su imunitetu susijęs kolitas

Su imunitetu susijęs viduriavimas ar kolitas pasireiškė 18 (2,2 %) iš 816 pacientų, vartojusių cemiplitimabą, iš kurių 7 pacientams (0,9 %) pasireiškė 3 laipsnio su imunitetu susijęs viduriavimas ar kolitas. Dėl su imunitetu susijusio viduriavimo ar kolito gydymą cemiplitimabu prirėikė nutraukti 3 (0,4 %) pacientams iš 816. 18 pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs viduriavimas ar kolitas, laiko iki pasireiškimo mediana buvo 3,8 mėnesio (intervalas: nuo 21 dienos iki 15,5 mėnesio), o vidutinė su imunitetu susijusio viduriavimo ar kolito trukmė buvo 2,3 mėnesio (intervalas: nuo 6 dienų iki 10,0 mėnesių). Trylika iš 18 (72,2 %) pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs viduriavimas ar kolitas, vartojo dideles kortikosteroidų dozes vidutiniškai 20 dienų (intervalas: nuo 5 dienų iki 5,2 mėnesio). Surinktų duomenų atskaitos metu su imunitetu susijusio viduriavimo ar kolito požymiai išnyko 8 (44,4 %) iš 18 pacientų.

Su imunitetu susijęs hepatitas

Su imunitetu susijęs hepatitas pasireiškė 16 (2,0 %) iš 816 pacientų, vartojusių cemiplitimabą, iš kurių 1 pacientui (0,1 %) pasireiškė 5 laipsnio, 1 pacientui (0,1 %) – 4 laipsnio ir 11 pacientų (1,3 %) – 3 laipsnio su imunitetu susijęs hepatitas. Dėl su imunitetu susijusio hepatito gydymą prirėikė nutraukti 10 (1,2 %) iš 816 cemiplitimabą vartojusių pacientų. 16 pacientų, sergančių su imunitetu susijusiu hepatitu, laiko iki hepatito pasireiškimo mediana buvo 2,5 mėnesio (intervalas: nuo 7 dienų iki 22,5 mėnesio), o vidutinė hepatito trukmė buvo 27,5 dienos (intervalas: nuo 10 dienų iki 7,6 mėnesio). Keturiolika (87,5 %) pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs hepatitas, vartojo dideles kortikosteroidų dozes vidutiniškai 30 dienų (intervalas: nuo 6 dienų iki 3,1 mėnesio). Surinktų duomenų atskaitos metu hepatito požymiai išnyko 8 (50,0 %) iš 16 pacientų.

Su imunitetu susijusios endokrinopatijos

Hipotirozė pasireiškė 61 (7,5 %) iš 816 pacientų, vartojusių cemiplitimabą. 1 pacientui iš 816 (0,1 %) prirėikė nutraukti gydymą cemiplitimabu dėl hipotirozės. 61 pacientui, kuriam pasireiškė hipotirozė, laiko iki pasireiškimo mediana buvo 4,1 mėnesio (intervalas: nuo 15 dienų iki 18,9 mėnesio) ir vidutinė trukmė buvo 7,9 mėnesio (intervalas: nuo 1 dienos iki 23,3 mėnesio). Surinktų duomenų atskaitos metu hipotirozės požymiai išnyko 5 (8,2 %) iš 61 paciento.

Hipertirozė pasireiškė 27 (3,3 %) iš 816 pacientų, vartojusių cemiplitimabą, iš kurių 7 pacientams (0,9 %) pasireiškė 2 laipsnio hipertirozė. Nei vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo cemiplitimabu dėl hipertirozės. 27 pacientams, kuriems pasireiškė hipertirozė, laiko iki pasireiškimo mediana buvo 2,1 mėnesio (intervalas: nuo 20 dienų iki 23,8 mėnesio) ir vidutinė trukmė buvo 1,9 mėnesio (intervalas: nuo 1 dienos iki 24,5 mėnesio). Surinktų duomenų atskaitos metu hipertirozės požymiai išnyko 13 (48,1 %) iš 27 pacientų.

Tiroiditas pasireiškė 5 (0,6 %) iš 816 pacientų, vartojusių cemiplitimą, iš kurių 2 pacientams (2,0 %) pasireiškė 2 laipsnio tiroiditas. Nė vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo cemiplitimu dėl tiroidito. Surinktų duomenų atskaitos metu tiroidito požymiai neišnyko nė vienam pacientui.

Antinksčių nepakankamumas pasireiškė 3 (0,4 %) iš 816 pacientų, vartojusių cemiplitimą, iš kurių 3 pacientams (0,4 %) pasireiškė 3 laipsnio antinksčių nepakankamumas. Vienam (0,1 %) pacientui iš 816 prireikė nutraukti gydymą cemiplitimu dėl antinksčių nepakankamumo. 3 pacientams, kuriems pasireiškė antinksčių nepakankamumas, laiko iki pasireiškimo mediana buvo 11,5 mėnesio (intervalas: nuo 4,2 iki 18,3 mėnesio) ir vidutinė trukmė buvo 5,1 mėnesio (intervalas: nuo 4,9 mėnesio iki 6,1 mėnesio). Vienas iš 3 pacientų (33,3 %) vartojo dideles kortikosteroidų dozes. Surinktų duomenų atskaitos metu antinksčių nepakankamumo požymiai neišnyko nė vienam pacientui.

Su imunitetu susijęs hipofizitas pasireiškė 3 (0,4 %) iš 816 pacientų, vartojusių cemiplitimą, iš kurių 2 pacientams (0,2 %) pasireiškė 3 laipsnio hipofizitas. Vienam (0,1 %) iš 816 pacientų gydymas cemiplitimu buvo nutrauktas dėl hipofizito. 3 pacientams, sergantiems hipofizitu, laiko iki pasireiškimo mediana buvo 4,6 mėnesio (intervalas: nuo 2,6 mėnesio iki 7,4 mėnesio) ir vidutinė trukmė buvo 23 dienos (intervalas: nuo 9 dienų iki 1,5 mėnesio). Vienas iš 3 pacientų (33,3 %) vartojo dideles kortikosteroidų dozes. Surinktų duomenų atskaitos metu hipofizito požymiai neišnyko nė vienam pacientui.

1 tipo cukrinis diabetas be alternatyvios etiologijos pasireiškė 1 (0,1 %) iš 816 pacientų, iš jų 1 pacientui (0,1 %) pasireiškė 4 laipsnio 1 tipo cukrinis diabetas.

Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos

Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 13 (1,6 %) iš 816 pacientų, vartojusių cemiplitimą, iš kurių 7 pacientams (0,9 %) pasireiškė 3 laipsnio su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos. 1 (0,1 %) pacientui iš 816 reikėjo nutraukti gydymą cemiplitimu dėl su imunitetu susijusių odos nepageidaujamų reakcijų. 13 pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos, laiko iki pasireiškimo mediana buvo 1,2 mėnesio (intervalas: nuo 2 dienų iki 17,0 mėnesių) ir vidutinė trukmė buvo 2,7 mėnesio (intervalas: nuo 13 dienų iki 12,5 mėnesio). Aštuoni (61,5 %) pacientai, kuriems pasireiškė su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos, vartojo dideles kortikosteroidų dozes vidutiniškai 15 dienų (intervalas: nuo 4 dienų iki 2,6 mėnesio). Su imunitetu susijusių odos nepageidaujamų reakcijų požymiai išnyko 9 (69,2 %) iš 13 pacientų surinktų duomenų atskaitos metu.

Su imunitetu susijęs nefritas

Su imunitetu susijęs nefritas pasireiškė 5 (0,6 %) iš 816 pacientų, vartojusių cemiplitimą, iš kurių 1 pacientui (0,1 %) pasireiškė 5 laipsnio ir 1 pacientui (0,1%) – 3 laipsnio su imunitetu susijęs nefritas. Dėl su imunitetu susijusio nefrito gydymą prireikė nutraukti 1 (0,1 %) cemiplitimą vartojusiam pacientui iš 816. 5 pacientams, sergantiems su imunitetu susijusiu nefritu, laiko iki pasireiškimo mediana buvo 1,8 mėnesio (intervalas: nuo 14 dienų iki 5,6 mėnesio) ir vidutinė nefrito trukmė buvo 36 dienos (intervalas: nuo 9 dienų iki 1,6 mėnesio). Keturi (80 %) iš 5 pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijęs nefritas, vartojo dideles kortikosteroidų dozes vidutiniškai 16 dienų (intervalas: nuo 3 dienų iki 1,0 mėnesio). Nefrito požymiai išnyko 4 (80 %) iš 5 pacientų surinktų duomenų atskaitos metu.

Kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Toliau išvardytos kliniškai reikšmingos, su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė mažiau kaip 1 % iš 816 pacientų, gavusių cemiplitimo monoterapiją. Reiškiniai buvo vertinami, kaip 3 ar mažesnio laipsnio, jei nenurodyta kitaip:

Nervų sistemos sutrikimai: meningitas^a (4 laipsnis), paraneoplazinis encefalomyelitas (5 laipsnis), lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija, encefalitas^b, generalizuota miastenija, periferinė neuropatija^c.

Širdies sutrikimai: miokarditas^d, perikarditas^e.

Imuninės sistemos sutrikimai: imuninė trombocitopeninė purpura.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai: artralgija, artritas^f, raumenų silpnumas, raumenų skausmas, miozitas, reumatinė polimialgija, *Sjögren* sindromas.

Akių sutrikimai: keratitas.

Virškinimo trakto sutrikimai: stomatitas.

^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

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems buvo taikoma sudėtinė terapija, buvo pastebėtos šios papildomos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos: vaskulitas, *Guillain-Barre* sindromas ir centrinės nervų sistemos uždegimas, kurių kiekvieno dažnis buvo retas.

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 63 (7,7 %) iš 816 pacientų, vartojusių cemiplitabą, iš kurių 1 pacientui (0,1 %) pasireiškė 3 laipsnio su infuzija susijusios reakcijos. Dėl su infuzija susijusios reakcijos gydymą cemiplitabą pritrūkti 1 (0,1 %) pacientui. Dažniausiai pasitaikantys su infuzija susijusių reakcijų simptomai buvo karščiavimas, pykinimas ir išbėrimas. Visiems pacientams su infuzija susijusios reakcijos išnyko.

Imunogeniškumas

Kaip ir kitų gydymui vartojamų baltymų atveju, egzistuoja imunogeniškumo cemiplitabai tikimybė.

Klinikinių tyrimų metu 2,2 % pacientų, gydytų cemiplitabą, gydymo metu buvo nustatyta antikūnų, maždaug 0,4 % 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 nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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

OPLK

Cemiplimabo veiksmingumas ir saugumas pacientams, mOPLK (metastazės limfmazgiuose ar tolimos metastazės) arba liOPLK, 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 pasireiškusi autoimuninė liga, kuriai gydyti reikėjo taikyti sisteminio poveikio imunosupresantus; buvo atlikta solidinių organų transplantacija; per pastaruosius 5 metus buvo pasireiškęs 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 pacientams cemiplimabo buvo leidžiama į veną (i. v.) 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 veiksmingumo 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 tik limfmazgiuose – 22,6 %.

Tyrimo 1540 veiksmingumo rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Tyrimo 1540 metu nustatyti veiksmingumo rezultatai – metastazinė OPLK pagal dozavimo grupę, lokaliai išplitusi OPLK			
Veiksmingumo vertinamosios baigtys	mOPLK 3 mg/kg cemiplimabo kas 2 savaites (1 grupė) (N = 59)	liOPLK 3 mg/kg cemiplimabo kas 2 savaites (2 grupė) (n = 78)	mOPLK 350 mg cemiplimabo kas 3 savaites (3 grupė) (N=56)
	CNP	CNP	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 (LIA)			
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 visiškas 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 %.

BLK

Atliekant atvirąjį, daugiacentrį, neatsitiktinių imčių tyrimą 1620, buvo įvertintas cemiplimabo veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems liBLK ar mBLK, kuriems liga progresavo gydant HHI, kurie netoleravo ankstesnio gydymo HHI arba kuriems po 9 mėnesių gydymo HHI (išskyrus gydymo pertraukas) nepagerėjo labiau nei SL. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, sergantys autoimunine liga, kuriai per 5-erius metus reikėjo sisteminio gydymo imunosupresantais; pacientai, kuriems atlikta solidinio organo transplantacija; anksčiau anti-PD-1 / PD-L1 ar kitais imuninės kontrolės inhibitoriais gydyti pacientai; ŽIV, hepatitu B ar hepatitu C užsikrėtę pacientai; pacientai, kurių ECOG kriterijus buvo įvertintas (PS) ≥ 2 balais.

Pacientams buvo į veną (i. v.) leidžiama 350 mg cemiplimabo kas 3 savaites 5 ciklus po 9 savaites, po to 4 ciklus po 12 savaičių iki 93 gydymo savaičių. Gydymas tęsėsi iki ligos progresavimo, nepriimtino toksinio poveikio ar suplanuoto gydymo pabaigos. 1–5 ciklų metu navikai buvo vertinami kas 9 savaites, o 6–9 ciklų metu – kas 12 savaičių. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo patvirtinti ORR ir AT, įvertinti CNP. Antriniai veiksmingumo rezultatai buvo ORR ir AT pagal TĮ, IBP, BI, VA pagal CNP ir laikas iki atsako. Pacientams, sergantiems mBLK be išoriškai matomų organų taikinių pažeidimų, ORR buvo nustatytas pagal RECIST 1.1. Pacientams, kuriems buvo išoriškai matomų organų taikinių pažeidimų (liBLK ir mBLK), ORR buvo nustatytas pagal sudėtinę vertinamąją baigtį, sujungusią CNP radiologinių duomenų (RECIST 1.1) ir skaitmeninių medicininių nuotraukų (pagal PSO kriterijus) vertinimą.

Į tyrimo 1620 veiksmingumo analizę iš viso buvo įtraukta 119 pacientų, sergančių progresavusia BLK, 84 pacientai, sergantys liBLK, ir 35 pacientai, sergantys mBLK.

Pacientų liBLK grupėje amžiaus mediana buvo 70,0 metų (intervalas: 42–89): 31 (37 %) pacientų buvo jaunesni nei 65 metų, o 53 (63 %) pacientų buvo 65 metų ar vyresni. Iš viso 56 (67 %) buvo vyrai ir 57 (68 %) buvo baltieji; ECOG kriterijus buvo įvertintas 0 balų (61 %) ir 1 balu (39 %); aštuoniasdešimt trims procentams (83 %) pacientų buvo anksčiau atlikta bent 1 su vėžiu susijusi operacija, o 35 % pacientų anksčiau buvo atliktos > 3 su vėžiu susijusios operacijos (mediana: 3,0 operacijos, intervalas: 1–43); 50 % pacientų anksčiau buvo taikyta bent 1 priešvėžinė radioterapija (RT) (mediana: 1,0 RT, intervalas: 1–6).

mBLK grupėje amžiaus mediana buvo 65,0 metai (intervalas: 38–90): 17 (49 %) pacientų buvo jaunesni nei 65 metų, o 18 (51 %) pacientų buvo 65 metų ar vyresni. Iš viso 25 (71 %) buvo vyrai ir 28 (80 %) buvo baltieji; ECOG kriterijus buvo įvertintas 0 balų (57 %) ir 1 balu (43 %); aštuoniasdešimčiai procentų (80 %) pacientų buvo anksčiau atlikta bent 1 su vėžiu susijusi operacija, o 37 % pacientų anksčiau buvo atliktos > 3 su vėžiu susijusios operacijos (mediana: 3,0 operacijos, intervalas: 1–7); 63 % pacientų anksčiau buvo taikyta bent 1 priešvėžinė radioterapija (RT) (mediana: 1,0 RT, intervalas: 1–4).

Visi 119 pacientų anksčiau buvo gydyti HHI, o 11 % (13 iš 119) pacientų anksčiau buvo gydyti ir vismodegibu, ir sonidegibu (kaip atskiromis terapijomis). Iš 84 liBLK pacientų 71 % (60 iš 84) pacientų buvo nutrauktas gydymas HHI dėl ligos progresavimo, 38 % (32 iš 84) pacientų buvo nutrauktas gydymas HHI dėl netoleravimo ir 2 % (2 iš 84) pacientų buvo nutrauktas gydymas tik dėl atsako stokos. Iš 35 mBLK sergančių pacientų 77 % (27 iš 35) pacientų buvo nutrauktas gydymas HHI dėl ligos progresavimo, 31 % (11 iš 35) pacientų buvo nutrauktas gydymas HHI dėl netoleravimo ir 9 % (3 iš 35) pacientų buvo nutrauktas gydymas

tik dėl atsako stokos. Tyrejai galėjo pasirinkti daugiau nei vieną ankstesnio gydymo HHI nutraukimo priežastį atskiram pacientui.

Veiksmingumo rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai, gauti tyrime 1620		
Veiksmingumo vertinamosios baigtys	liBLK	mBLK
	350 mg cempiplimabo kas 3 savaites	350 mg cempiplimabo kas 3 savaites
	N = 84	N = 35
	CNP	TĮ
Geriausias bendras atsakas (GBA)^{a, b, c}		
Objektyvaus atsako dažnis (OAD: VA + DA) (95 % PI)	27 (32,1 %) (22,4; 43,2)	10 (28,6 %) (14,6; 46,3)
Visiško atsako (VA) dažnis ^d (95 % PI)	6 (7,1 %) (2,7; 14,9)	1 (2,9 %) (0,1; 14,9)
Dalinio atsako (DA) dažnis	21 (25,0 %)	9 (25,7 %)
Progresuojančios ligos (PL) dažnis	9 (10,7 %)	9 (25,7 %)
Atsako trukmė (AT)	N = 27 reagavę pacientai	N = 10 reagavusių pacientų
Mediana ^e (mėnesiais) (95 % PI)	NP (15,5; NĮ)	NP (4,3; NĮ)
Intervalas (stebėta) (mėnesiais)	1,9–25,8+	4,3–25,1+
Pacientai, kurių AT ≥ 6 mėnesiai, % ^e (95 % PI)	91,7 % (70,6; 97,8)	90,0 % (47,3; 98,5)
Laikas iki atsako (LIA)	N = 27 reagavę pacientai	N = 10 reagavusių pacientų
Mediana (mėnesiais) (Intervalas)	4,3 (2,1–21,4)	4,1 (2,1–8,2)

PI: pasikliautinis intervalas; +: rodo tęstinumą paskutinio vertinimo metu; K3S: kas 3 savaites; CNP: centrinė nepriklausoma peržiūra; TĮ: tyrėjo įvertinimas; NP: nepasiekta; NĮ: neįvertinama

- Vidutinė stebėjimo trukmė: liBLK: 15,9 mėnesio, mBLK: 8,5 mėnesio
- Įtraukti 2 liBLK sergantys pacientai, kurie atitiko įtraukimo kriterijus tik remiantis „ne didesniu pagerėjimu nei stabili liga (SL) po 9 mėnesių gydymo HHI“. GBA rezultatai pagal CNP 1 pacientui buvo SL ir 1 pacientui NĮ.
- Įtraukti 3 mBLK sergantys pacientai, kurie atitiko įtraukimo kriterijus tik remiantis „ne didesniu pagerėjimu nei SL po 9 mėnesių gydymo HHI“. GBA rezultatai pagal TĮ 1 pacientui buvo DA ir 2 pacientams PL.
- Atliekant tyrimą 1620, lokaliai progresavusia BLK sergančių pacientų visiškam atsakui patvirtinti buvo būtina biopsija.
- Remiantis *Kaplan Meier* vertinimais.

Veiksmingumas ir PD-L1 išraiškos būklė

Buvo pastebėta, kad klinikinis aktyvumas nepriklauso nuo naviko PD-L1 išraiškos būklės.

NSLPV

Pacientams, sergantiems lokaliai progresavusiu NSLPV, kuriems netaikoma galutinė chemoradioterapija, arba metastaziniu NSLPV, kurių naviko PD-L1 išraiška, nustatyta naudojant PD-L1 IHC 22C3 pharmDx tyrimą, buvo ≥ 50 %, cempiplimabo veiksmingumas ir saugumas, palyginti su chemoterapija platinos dubletų vaistinių preparatų pagrindu, buvo įvertintas atsitiktinių imčių, atvirajame, daugiacentriame 1624 tyrime.

Iš viso buvo įtraukta 710 pacientų.

Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie sirgo EAFR, ALK ar ROS1 geno aberacijų turinčiais navikais, kurių ECOG kriterijus buvo įvertintas ≥ 2 balais, kuriems dėl sveikatos būklių reikėjo sisteminės imunosupresijos, kurie sirgo nekontroliuojamomis hepatito B (HBV) ar hepatito C (HCV) arba žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijomis, kurie buvo sirgę intersticine plaučių liga, kurie niekada nerūkė arba kurie sirgo autoimunine liga, dėl kurios reikėjo sisteminės terapijos per 2 gydymo metus. Buvo leidžiama

gydyti galvos smegenų metastazes, ir pacientai galėjo būti įtraukti, jei jie buvo tinkamai gydyti ir jų neurologinė būklė grįžo į pradinį lygį mažiausiai 2 savaites prieš atsitiktinę atranką. Radiologinis stabilumo ar atsako patvirtinimas nebuvo reikalingas.

Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal histologiją (neplokščialąstelinis ir plokščialąstelinis) bei geografinį regioną (Europa, Azija ar likusi pasaulio dalis). Pacientai buvo suskirstyti atsitiktinės atrankos būdu (1:1), kad daugiausiai 108 savaites kas 3 savaites jiems būtų į veną (IV) suleidžiama 350 mg cemiplitimabo arba 4–6 ciklus tyrėjo parinkimu laikytusi vieno iš šių chemoterapijos platinos dubletų vaistinių preparatų pagrindu režimų: paklitakselis + cisplatina arba karboplatina; gemcitabinas + cisplatina arba karboplatina; arba pemetreksedas + cisplatina arba karboplatina, po to pasirinktinai taikomas palaikomasis gydymas pemetreksedu (šis režimas nerekomenduojamas pacientams, sergantiems plokščialąstelinio NSLPV).

Gydymas cemiplitimabu tęsėsi iki RECIST 1.1 apibrėžtos progresuojančios ligos, nepriimtino toksinio poveikio arba iki 108 savaitės. Pacientams, kurių ligą, taikant cemiplitimabo terapiją, nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK) pagal RECIST 1.1 apibrėžimą įvertino kaip progresuojančią, buvo leista tęsti gydymą cemiplitimabu, pridodant 4 histologijai būdingos chemoterapijos ciklus, kol bus pastebėtas tolesnis progresavimas. Pacientus, kurių ligą, taikant chemoterapiją, NPK pagal RECIST 1.1 apibrėžimą įvertino kaip progresuojančią, buvo leista gydyti cemiplitimabu iki tolesnio progresavimo, nepriimtino toksinio poveikio arba iki 108 savaitės. Iš 203 atsitiktinės atrankos būdu chemoterapiją gavusių pacientų, kuriems NPK pagal RECIST 1.1 apibrėžimą nustatė ligos progresavimą, 150 (73,9 %) pacientų perėjo prie gydymo cemiplitimabu. Naviko būklė buvo vertinama kas 9 savaites. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (BI) ir išgyvenamumas be progresavimo (IBP), kuriuos remdamasis koduotais duomenimis įvertino NPK pagal RECIST 1.1. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo objektyvaus atsako dažnis (ORR).

Pagrindinės 710 pacientų charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana buvo 63 metai (45 % buvo 65 metų arba vyresni), 85 % sudarė vyrai, 86 % baltieji, ECOG kriterijus 27 % ir 73 % atitinkamai įvertintas 0 ir 1 balu ir 12 % pacientų anksčiau buvo galvos smegenų metastazės. Ligos charakteristikos buvo tokios: lokaliai progresavusi (16 %), metastazavusi (84 %), plokščialąstelinė (44 %) ir neplokščialąstelinė (56 %).

Tyrimo metu pastebėtas statistiškai reikšmingas BI pagerėjimas pacientams, kuriems atsitiktinės atrankos būdu skirta cemiplitimabo, palyginti su chemoterapija.

Veiksmingumo rezultatai pateikiami 5 lentelėje, 1 pav. ir 2 pav.

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai gydant nesmulkiają plaučių vėžį, gauti tyrime 1624		
Veiksmingumo vertinamosios baigtys^a	350 mg cemiplitimabo kas 3 savaites N = 356	Chemoterapija N = 354
Bendras išgyvenamumas (BI)		
Mirčių skaičius (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediana mėnesiais (95 % PI) ^b	22,1 (17,7; NĮ)	14,3 (11,7; 19,2)
Pavojaus dažnis (95 % PI) ^c	0,68 (0,53; 0,87)	
p reikšmė ^c	0,0022	
BI dažnis per 12 mėnesių (95 % PI) ^b	70 % (64, 75)	56 % (49, 62)
Išgyvenamumas be progresavimo (IBP)		
Reiškinių skaičius (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediana mėnesiais (95 % PI) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Rizikos santykis (95 % PI) ^c	0,59 (0,49; 0,72)	
IBP dažnis per 12 mėnesių (95 % PI) ^b	38 % (32,44)	7% (4,11)
Objektyvaus atsako dažnis (%)^e		
ORR (95 % PI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)

Visiško atsako (VA) dažnis	3,1	0,8
Dalinio atsako (DA) dažnis	33,4	19,8
Atsako trukmė	N = 130 reagavusių pacientų	N = 73 reagavę pacientai
Mediana (mėnesiai) ^b	21,0	6,0
Intervalas (mėnesiai)	(1,9+; 23,3+)	6,0 (1,3+; 16,5+)
Pacientai, kuriems nustatyta AT \geq 6 mėnesiai, %	69 %	41 %

+: Tebesitęsiantis atsakas

^a Vidutinė stebėjimo trukmė: skiriant cemiplitabą: 13,1 mėnesio; skiriant chemoterapiją: 13,1 mėnesio

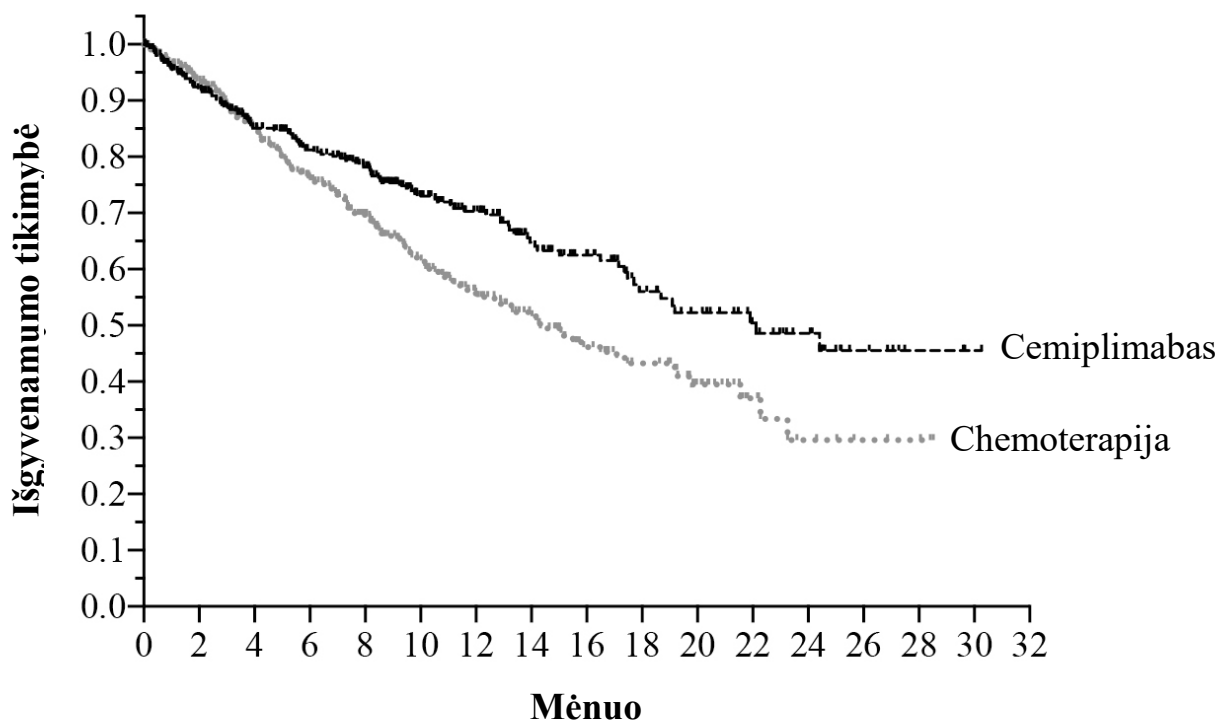
^b Remiantis *Kaplan-Meier* vertinimais.

^c Remiantis stratifikuotos proporcingos rizikos modeliu

^d Remiantis dvipuse p reikšme

^e Remiantis tiksliu *Clopper-Pearson* pasikliautinoju intervalu

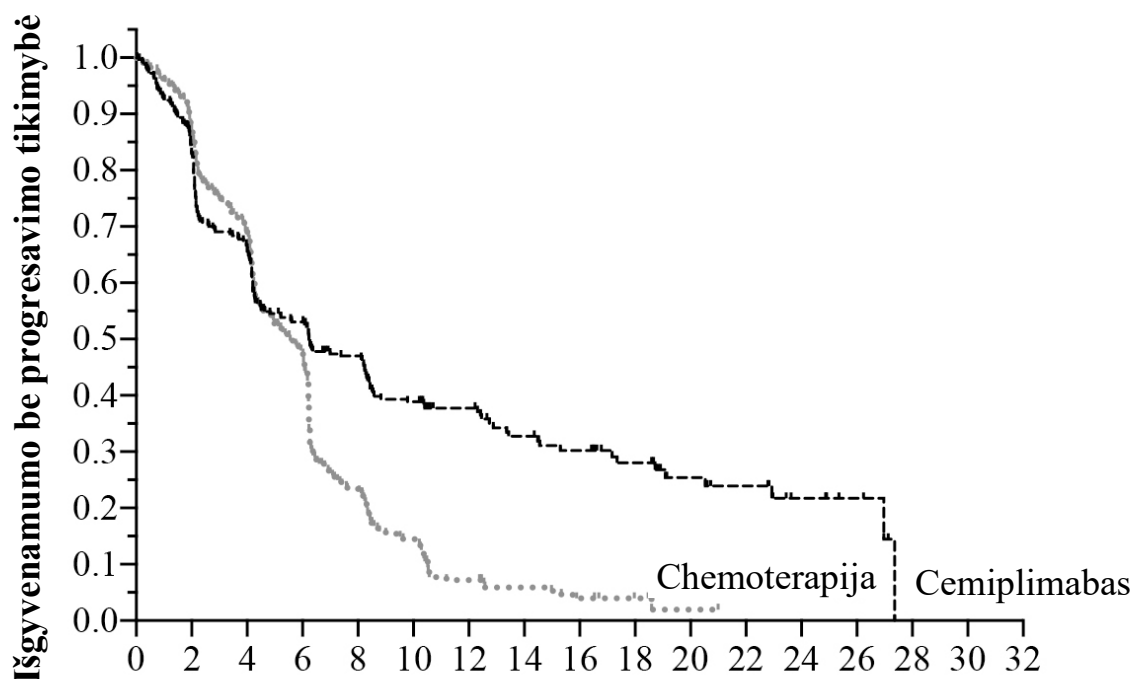
1 pav. *Kaplan-Meier* kreivė, apibūdinanti BI



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius

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

2 pav. Kaplan-Meier kreivė, apibūdinanti IBP



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius

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

Senyviems pacientams

Iš 816 pacientų, kurie atliekant klinikinius tyrimus buvo gydomi cemiplimabu, 45,8 % (374 iš 816) pacientų buvo jaunesni kaip 65 metų, 31,9 % (260 iš 816) – nuo 65 iki 75 metų ir 22,3 % (182 iš 816) – 75 metų arba vyresni.

Veiksmingumo senyviems ir jaunesniems pacientams skirtumų nepastebėta. Buvo pastebėta tendencija, kad 65 metų ir vyresniems pacientams dažniau pasireiškia sunkūs nepageidaujami reiškiniai ir nutraukiamas gydymas dėl nepageidaujamų reiškinų, palyginti su jaunesniais nei 65 metų pacientais.

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

Atliekant populiacijos FK analizę buvo sujungti 1 062 pacientų, sergančių įvairiais solidiniais navikais ir gavusių cemiplimabą, koncentracijos duomenys.

K3S vartojant 350 mg, vidutinė cemiplitimabo koncentracija esant pusiausvyrinei apykaitai svyravo tarp likutinės koncentracijos C_{trough} 61 mg/l ir didžiausios koncentracijos infuzijos pabaigoje (C_{max}) 171 mg/l. Stabili ekspozicija pasiekama maždaug po 4 mėnesių gydymo.

OPLK sergantiems pacientams cemiplitimabo ekspozicija esant pusiausvyrinei apykaitai K3S vartojant po 350 mg (n=53) ir K2S (n=135) vartojant 3 mg/kg yra panaši.

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

Cemiplitimabas daugiausia pasiskirsto kraujagyslių sistemoje, jo pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei apykaitai (V_{ss}) yra 5,3 l. T_{max} mediana pasiekama 30 minučių trukmės infuzijos pabaigoje.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Cemiplitimabo, vartojamo nuo 1 mg/kg iki 10 mg/kg kas dvi savaites dozėmis, klirensas (KL) yra tiesinio pobūdžio. Cemiplitimabo klirensas po pirmosios dozės pavartojimo yra apie 0,29 l per parą. Bendras klirensas sumažėja maždaug 29 % per tam tikrą laiką, o esant pusiausvyrinei apykaitai klirensas (KL_{np}) yra 0,20 l per parą; šis KL sumažėjimas neturi klinikinės reikšmės. Vartojant cemiplitimabą patvirtintais dozavimo intervalais, pusinės eliminacijos laikas esant pusiausvyrinei apykaitai yra 20,3 paros.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant nuo 1 mg/kg iki 10 mg/kg cemiplitimabo dozę kas 2 savaites, cemiplitimabo farmakokinetika yra tiesinio pobūdžio ir proporcinga dozei, o tai rodo, kad viršijus numatomą dozavimo intervalą sisteminiam 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, inkstų funkcijos sutrikimas ir nesunkus arba vidutinio sunkumo kepenų 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 = 396), vidutinis (KL_{kr} nuo 30 iki 59 ml/min; n = 166) arba sunkus (KL_{kr} nuo 15 iki 29 ml/min; n = 7) inkstų funkcijos sutrikimas. Nenustatyta kliniškai reikšmingų cemiplitimabo ekspozicijos skirtumų tarp pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir inkstų funkcija normali. Cemiplitimabas nebuvo tirtas pacientams, kurių $KL_{\text{kr}} < 21$ ml/min (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Populiacijos FK analizės metu buvo vertinamas kepenų funkcijos sutrikimo poveikis cemiplitimabo ekspozicijai pacientams, sergantiems nesunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (n = 22) (bendrasis bilirubinas [BB] daugiau nei 1,0–1,5 karto viršija viršutinę normos ribą [VNR] ir nustatytas bet koks aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas), ir pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (n = 3) (bendrasis bilirubinas [BB] > 1,5–3,0 karto viršija VNR ir nustatytas bet koks aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas); nenustatyta kliniškai reikšmingo cemiplitimabo ekspozicijos skirtumo lyginant su tais pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali. Cemiplitimabas nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra 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 receptorių (jų nesant visai arba užblokavus anti-PD-1 / PD-L1 monokloniniais antikūnais) padaugėja spontaninio 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

3 metai

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 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)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
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 2021 m. gegužės 10 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

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Airija

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 numatyta 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.

Registruotojas 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 gydančią 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:**
 - Perspėjimas sveikatos priežiūros specialistams, bet kokių 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 gydančią gydytoją, jei pasireiškia simptomai.
 - Kontaktinė LIBTAYO skyrusio gydytojo informacija.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis saugumo tyrimas (PRST): siekiant išsamiau apibūdinti cemiplimabo veiksmingumą ir saugumą gydant mBLK, registruotojas turi pateikti tyrimo 1620 pagrindinę analizę, susijusią su mBLK, ir galutinę tyrimo ataskaitą, kurioje būtų įvertinti mBLK sergančių pacientų, kurių liga progresavo taikant <i>hedgehog</i> signalo perdavimo kelio inhibitorių terapiją arba kurie netoleravo anksčiau taikytos <i>hedgehog</i> signalo perdavimo kelio inhibitorių terapijos, objektyvaus atsako į gydymą cemiplimabu dažnis ir atsako trukmė	
Galutinės klinikinio tyrimo ataskaitos pateikimas	2024 m. birželio 30 d.

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 cemiplimabo 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 cemiplimabo 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 ir 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 VAISTINĮ PREPARATĄ 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
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, 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. PAKUOTĖS 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 Ispėjamąją 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 gydyti suaugusiųjų:

- odos vėžio tipą, vadinamą progresavusia odos plokščiųjų ląstelių karcinoma (OPLK);
- odos vėžio tipą, vadinamą progresavusia bazinių ląstelių karcinoma (BLK), kuri buvo gydoma *Hedgehog* signalo perdavimo kelio inhibitoriumi, ir šis gydymas buvo neveiksmingas arba nebuvo gerai toleruojamas;
- plaučių vėžio tipą, vadinamą progresavusiu nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu (NSLPV).

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, įskaitant diabetinę ketoacidozę (rūgštis kraujyje, kuri gaminasi dėl diabeto);
- 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 pasireiškusių 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 sukeltamam 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 prirėkti 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 atsirandančios 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 ar diabetinės ketoacidozės simptomai**, pasireiškiantys kaip didesnis nei įprastai alkis ar troškulys, dažnesnis nei įprastai noras šlapintis, svorio sumažėjimas, nuovargis, blogumas, pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas, salsvas iškvepiamo oro kvapas, saldus ar metalo skonis burnoje ar kitoks šlapimo arba prakaito kvapas.
- **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.
- **Problemos 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):

- raumenų ar kaulų skausmas;
- nuovargis;
- išbėrimas;
- viduriavimas;
- niežulys;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius;
- apetito sumažėjimas;
- kosulys;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

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

- dusulys;
- skrandžio skausmas (pilvo skausmas);
- galvos skausmas;
- skydliaukės sutrikimas (hipertirozė ir hipotirozė);
- vėmimas;
- aukštas kraujospūdis;
- šlapimo takų infekcijos;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje;
- kosulys, plaučių uždegimas;
- su infuzija susijusios reakcijos;
- kepenų uždegimas;
- žarnyno uždegimas (viduriavimas, dažnesnis tuštinimasis nei įprasta, juodos arba dervingos išmatos, stiprus skrandžio (pilvo) skausmas ar jautrumas);
- pakitę inkstų funkcijos tyrimo rezultatai;
- burnos uždegimas;
- nervų uždegimas, sukiantis rankų ar kojų dilgčiojimą, sustingimą, silpnumą ar deginimą;
- inkstų uždegimas;
- sąnarių skausmas, tinimas, poliartritas ir skysčių susikaupimas sąnariuose.

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

- širdies raumens uždegimas, kuris gali pasireikšti kaip dusulys, nereguliarus širdies plakimas; nuovargis ar krūtinės skausmas;
- skydliaukės uždegimas;
- sumažėjusi antinksčių gaminamų hormonų sekrecija;
- raumenų silpnumas;
- posmegeninės liaukos, esančios galvos smegenų pamate, uždegimas;
- širdies dangalo uždegimas;
- sausumas daugelyje kūno dalių, nuo burnos iki akių, nosies, gerklės iki viršutinio odos sluoksnio;
- galvos ir nugaros smegenų dangalų uždegimas, kurį paprastai sukelia infekcija;
- 1 tipo cukrinis diabetas, kurio požymiai gali būti didesnis nei įprastai alkis ar troškulys, dažnesnis šlapinimasis, svorio netekimas ir nuovargio pojūtis ar diabetinė ketoacidozė;
- akių skausmas, sudirginimas, niežėjimas ar paraudimas; nepatogus jautrumas šviesai;
- raumenų skausmas ar sąstingis (reumatinė polimialgija);
- raumenų uždegimas, kurio požymiai gali būti raumenų skausmas ar silpnumas (miozitas);
- odos kraujosruvos arba kraujavimas;
- laikinas nervų uždegimas, sukiantis galūnių skausmą, silpnumą ir paralyžių;

- būklė, kurios metu raumenys pasidaro silpni ir lengvai pavargsta, raumenų skausmas.

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

- transplantuoto (persodinto) organo atmetimas;
- šlapimo pūslės uždegimas. Požymiai ir simptomai, kuriais jis gali pasireikšti: dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, staigiai atsirandantis poreikis šlapintis, kraujas šlapime, skausmas arba spaudimas apatinėje pilvo dalyje.

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 nesuvartotos infuzinio tirpalo dalies ir ją vartoti kitą kartą. Bet kokio nesuvartoto infuzinio tirpalo kiekio pakartotinai vartoti negalima. Nesuvartotą 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 opalnis 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)

One Warrington Place,
Dublin 2, D02 HH27 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

България

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

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

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Genzyme Europe 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

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

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

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 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.