

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

LIBTAYO 350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru ta' konċentrat fih 50 mg ta' cemiplimab.

Kull kunjett fih 350 mg ta' cemiplimab f'7 ml ta' soluzzjoni.

Cemiplimab huwa magħmul permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti f'koltura ta' suspensjoni ta' ċelluli tal-ovarju tal-hamster Ċiniż (CHO).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara sa kemxejn tkangi, bla kulur sa safra ċara b'pH ta' 6.0 u osmolalità bejn 300 u 360 mmol/kg. Is-soluzzjoni jista' jkun fiha traċċi ta' frak semitrasparenti sa abjad f'kunjett li jintuża darba biss.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

LIBTAYO bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'karċinoma metastatika jew avvanzata b'mod lokali taċ-ċelluli kutanji skwamużi (*metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma* - mCSCC jew laCSCC) li mhumiex kandidati għal kura b'operazzjoni jew kura b'radjazzjoni.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tobbja b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Pożoloġija

Doża rakkomandata

Id-doża rakkomandata hija 350 mg cemiplimab kull 3 ġimgħat (*every 3 weeks*- Q3W) mogħtija bhala infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta.

It-trattament jista' jitkompla sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossicità mhux aċċettabbli.

Modifikazzjonijiet fid-doża

Ma huwa rakkomandat l-ebda tnaqqis fid-doża. Dewniam fl-ghoti tad-doża jew waqfien tad-doża jista' jkun meħtieġ abbażi tas-sigurtà u t-tollerabilità tal-individwu. Modifikazzjonijiet irrakkomandati biex jimmaniġġjaw reazzjonijiet avversi huma pprovduti f' Tabella 1.

Linji gwida dettaljati għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità huma deskritti f' Tabella 1 (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tabella 1: Modifikazzjonijiet rakkomandati fit-trattament			
Reazzjoni avversa^a	Severità^b	Modifikazzjoni fid-doża	Intervent addizzjonali
Reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità			
Pulmonite	Grad 2	Waqqaf LIBTAYO	Doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod
		Kompli LIBTAYO jekk il-pulmonite tmur għall-aħjar u tibqa' fi Grad 0 jew 1 wara li jitnaqqas bil-mod il-mod il-kortikosteroid sa ≤ 10 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti	
	Grad 3 jew 4 jew Grad 2 rikurrenti	Waqqaf b'mod permanenti	Doża inizjali ta' 2 sa 4 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod
Kolite	Grad 2 jew 3	Waqqaf LIBTAYO	Doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod
		Kompli LIBTAYO jekk il-kolite jew id-dijarea tmur għall-aħjar u tibqa' fi Grad 0 jew 1 wara tnaqqis bil-mod il-mod tal-kortikosteroid sa ≤ 10 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti	
	Grad 4 jew Grad 3 rikurrenti	Waqqaf b'mod permanenti	Doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod
Epatite	Grad 2 b'AST jew ALT >3 u $\leq 5 \times$ ULN jew bilirubin totali >1.5 u $\leq 3 \times$ ULN	Waqqaf LIBTAYO	Doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod

Tabella 1: Modifikazzjonijiet rakkomandati fit-trattament

Reazzjoni avversa ^a	Severità ^b	Modifikazzjoni fid-doża	Intervent addizzjonali
Reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità			
		Kompli LIBTAYO jekk l-epatite tmur għall-aħjar u tibqa' fi Grad 0 sa 1 wara t-tnaqqis bil-mod il-mod tal-kortikosteroid sa ≤ 10 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti jew l-AST jew l-ALT jirritornaw għal dawk fil-linja bażi wara li jintemm it-tnaqqis bil-mod il-mod tad-doża tal-kortikosteroid	
	Grad ≥ 3 b'AST jew ALT $> 5 \times$ ULN jew bilirubin totali $> 3 \times$ ULN	Waqqaf b'mod permanenti	Doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod
Ipotirojdiżmu	Grad 3 jew 4	Waqqaf LIBTAYO	Ibda' sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde skont kif indikat b'mod kliniku
		Kompli LIBTAYO meta l-ipotirojdiżmu jerga' lura għal Grad 0 sa 1 jew inkella jkun stabbli b'mod kliniku	
Ipertirojdiżmu	Grad 3 jew 4	Waqqaf LIBTAYO	Ibda' mmaniġġjar tas-sintomi
		Kompli LIBTAYO meta l-ipertirojdiżmu jerga' lura għal Grad 0 sa 1 jew inkella jkun stabbli b'mod kliniku	
Ipofigite	Grad 2 jew 4	Waqqaf LIBTAYO	Doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod u sostituzzjoni tal-ormoni skont kif indikat b'mod kliniku
		Kompli LIBTAYO jekk l-ipofigite tmur għall-aħjar u tibqa' fi Grad 0 sa 1 wara t-tnaqqis bil-mod il-mod tal-kortikosteroid sa ≤ 10 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti jew inkella tkun stabbli b'mod kliniku	
Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali	Grad 2 jew 4	Waqqaf LIBTAYO	Doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod u s-sostituzzjoni ormonali skont l-indikazzjoni klinika

Tabella 1: Modifikazzjonijiet rakkomandati fit-trattament			
Reazzjoni avversa^a	Severità^b	Modifikazzjoni fid-doża	Intervent addizzjonali
Reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità			
		Kompli LIBTAYO jekk l-insuffiċjenza tal-glandoli adrenali tmur għall-aħjar u tibqa' fi Grad 0 sa 1 wara t-tnaqqis bil-mod il-mod tal-kortikosteroidj sa ≤ 10 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti jew inkella tkun stabbli b'mod kliniku	
Dijabete mellitus tat-tip 1	Grad 3 jew 4 (iperqliċemija)	Waqqaf LIBTAYO	Ibda' trattament b'antiiperqliċemici kif indikat b'mod kliniku
		Kompli LIBTAYO meta d-dijabete mellitus tirritorna għal Grad 0 sa 1 jew inkella tkun stabbli b'mod kliniku	
Reazzjonijiet avversi fil-ġilda	Grad 2 li jidm aktar minn ġimgħa, Grad 3 jew suspett ta' Sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, Stevens-Johnson syndrome) jew nekroliżi tossika tal-epiderme (TEN, toxic epidermal necrolysis)	Waqqaf LIBTAYO	Doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod
		Kompli LIBTAYO jekk ir-reazzjoni fil-ġilda tmur għall-aħjar u tibqa' fi Grad 0 sa 1 wara t-tnaqqis bil-mod il-mod tal-kortikosteroidj sa ≤ 10 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti	
	Grad 4 jew SJS jew TEN ikkonfermati	Waqqaf b'mod permanenti	Doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod
Reazzjoni fil-ġilda marbuta mal-immunità jew reazzjonijiet avversi oħra marbuta mal-immunità f'pazjenti li qabel kienu ħadu trattament b'idelalisib	Grad 2	Waqqaf LIBTAYO	Ibda' immaniġġjar immedjatament, inkluża doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod
		Kompli LIBTAYO jekk ir-reazzjoni fil-ġilda jew reazzjoni avversa oħra marbuta mal-immunità tmur għall-aħjar u tibqa' fi Grad 0 sa 1 wara t-tnaqqis bil-mod il-mod tal-kortikosteroidj sa ≤ 10 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti	
	Grad 3 jew 4 (minbarra endokrinopatiji) jew Grad 2 rikurrenti	Waqqaf b'mod permanenti	Ibda' immaniġġjar immedjatament, inkluża doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod

Tabella 1: Modifikazzjonijiet rakkomandati fit-trattament			
Reazzjoni avversa^a	Severità^b	Modifikazzjoni fid-doża	Intervent addizzjonali
Reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità			
Nefrite b' disfunzjoni renali	Grad 2 zieda fil-kreatinina	Waqqaf LIBTAYO	Doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod
		Kompli LIBTAYO jekk in-nefrite tmur għall-aħjar u tibqa' fi Grad 0 sa 1 wara t-tnaqqis bil-mod il-mod tal-kortikosteroid sa ≤10 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti	
	Grad 3 jew 4 zieda fil-kreatinina	Waqqaf b'mod permanenti	Doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod
Reazzjonijiet avversi oħra marbuta mal-immunità (inklużi iżda mhux limitati għal, enċefalomijelite paraneoplastika, meningite, mijosite, riġezzjoni ta' trapjant t'organu solidu, mard <i>graft-vs-host</i> , sindrome ta' Guillain-Barre, infjammazzjoni fis-sistema nervuża ċentrali, poliradikulonewropatija infjammatorja kronika li tiddemijelinizza, enċefalite, myasthenia gravis, newropatija periferali, mijokardite, perikardite, purpura trombocitopenika immuni, vaskulite, artralġja, artrite, dgħufija fil-muskoli, mijalġja, polimijalġja reumatika, sindrome ta' Sjogren, keratite, stomatite, tirojdite)	Grad 2 jew 3 skont it-tip ta' reazzjoni	Waqqaf LIBTAYO	Ibda' immaniġġjar tas-sintomi inkluż doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti skont l-indikazzjoni klinika segwita minn tnaqqis bil-mod il-mod
		Kompli LIBTAYO jekk ir-reazzjoni oħra marbuta mas-sistema immuni tmur għall-aħjar u tibqa' fi Grad 0 sa 1 wara t-tnaqqis bil-mod il-mod tal-kortikosteroid sa ≤10 mg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti	
	<ul style="list-style-type: none"> – Grad 3 skont it-tip ta' reazzjoni jew Grad 4 (minbarra endokrinopatiji) – Grad 3 jew 4 tossiċità newroloġika – Grad 3 jew 4 mijokardite jew perikardite – Reazzjoni avversa rikurrenti ta' Grad 3 marbuta mal-immunità – Reazzjonijiet avversi persistenti ta' Grad 2 jew 3 marbuta 		Waqqaf b'mod permanenti

Tabella 1: Modifikazzjonijiet rakkomandati fit-trattament			
Reazzjoni avversa^a	Severità^b	Modifikazzjoni fid-doża	Intervent addizzjonali
Reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità			
	mal-immunità li jdumu 12-il ġimgħa jew aktar (minbarra endokrinopatiji) – Inabbiltà li tnaqqas id-doża tal-kortikosteroid għal 10 mg jew anqas ta' prednisone jew ekwivalenti kuljum fi żmien 12-il ġimgħa		
Reazzjoni marbuta mal-infużjoni ^a			
Reazzjoni marbuta mal-infużjoni	Grad 1 jew 2	Waqqaf jew naqqas ir-rata tal-infużjoni	Ibda' immaniġġjar tas-sintomi
	Grad 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti	

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN, upper limit of normal: limitu ta' fuq tan-normal.

^a Ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 4.8

^b Il-grad ta' tossiċità għandhom ikunu skont il-verżjoni kurrenti tal-Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi. (NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Kartuna ta' Allert tal-Pazjent

Dawk kollha li jordnaw LIBTAYO għandhom ikunu familjari mal-materjal edukattiv u għandhom jinfurmaw lill-pazjenti dwar il-Kartuna ta' Allert tal-Pazjent u jispjegawlu x'għandu jagħmel f'każ li jkollu kwalunkwe sintomu ta' reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità u reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni. It-tabib se jagħti l-Kartuna ta' Allert tal-Pazjent lil kull pazjent.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' LIBTAYO fi tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Anzjani

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti anzjani. L-espożizzjoni għal cemiplimab jixxiebaħ fil-gruppi tal-etajiet kollha (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' LIBTAYO f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Hemm dejta limitata għal LIBTAYO f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi CLcr 15 sa 29 ml/min (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied. LIBTAYO ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied. M'hemmx *data* biżżejjed f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied għal rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

LIBTAYO qiegħed għal użu ġol-vini. Jingħata permezz ta' infużjoni fuq 30 minuta fil-vini permezz ta' pajp irqiq fil-vini li jkun fih filter sterili, mhux piroġeniku, b'irbit baxx mal-proteini, ġol-pajp innifsu jew imwaħħal miegħu (daqs tal-por 0.2 mikron sa 5 mikron).

Prodotti mediċinali oħra m'għandhomx jingħataw fl-istess hin, mill-istess pajp tal-infużjoni.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex titjeb it-traccabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jingħata għandu jitnizzel b'mod ċar.

Reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità

Reazzjonijiet avversi severi u fatali marbuta mal-immunità ġew oservati b'cemiplimab (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet marbuta mal-immunità jistgħu jinvolvu kwalunkwe sistema jew organu. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet marbuta mal-immunità għall-ewwel jidhru matul it-trattament b'cemiplimab; madankollu, reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità jistgħu jseħħu wara l-waqfien ta' cemiplimab.

Reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità li jaffettwaw aktar minn sistema waħda tal-ġisem jistgħu jseħħu fl-istess hin, bħal mijosite u mijokardite jew myasthenia gravis, f'pazjenti trattati b' cemiplimab jew inibituri oħra ta' PD-1/PD-L1.

Hu hsieb il-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità. Reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità għandhom jiġu mmaniġġjati b'modifikazzjonijiet fit-trattament b'cemiplimab, terapija b'sostituzzjoni tal-ormoni (jekk ikun indikat b'mod kliniku), u kortikosteroidi. Għal reazzjonijiet avversi suspettati li huma marbuta mal-immunità, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati biex tiġi kkonfermata reazzjoni avversa marbuta mal-immunità u biex tiġi eskluża l-possibbiltà ta' kawżi oħra, inkluż infezzjoni. Skont is-severità tar-reazzjoni avversa, cemiplimab għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jew permanenti (ara sezzjoni 4.2).

Pulmonite marbuta mal-immunità

Pulmonite marbuta mal-immunità, iddefinita bhala wahda li tehtieg l-uzu ta' kortikosteroidi minghajr l-ebda etjologija alternattiva cara, inkluzi kazijiet fatali, giet osservata f'pazjenti li kienu qed jircievu cemiplimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti ghandhom jigu mmonitorjati ghal sinjali u sintomi ta' pulmonite u kawzi oħra hlief pulmonite marbuta mal-immunità ghandhom jigu eliminati. Pazjenti b'suspett ta' pulmonite ghandhom jigu evalwati b'immagini radjugrafika kif indikat abbaži ta' evalwazzjoni klinika u mmaniġjati b'modifikazzjonijiet fit-trattament b'cemiplimab u bil-kortikosteroidi. (ara sezzjoni 4.2).

Kolite marbuta mal-immunità

Dijarea jew kolite marbuta mal-immunità, ddefinita bhala wahda li tehtieg l-uzu tal-kortikosteroidi minghajr l-ebda etjologija alternattiva cara, giet osservata f'pazjenti li kienu qed jircievu cemiplimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti ghandhom jigu mmonitorjati ghal sinjali u sintomi ta' dijarea jew kolite u mmaniġjati b'modifikazzjonijiet fit-trattament b'cemiplimab, b'sustanzi kontra d-dijarea, u bil-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2).

Epatite marbuta mal-immunità

Epatite marbuta mal-immunità, ddefinita bhala wahda li tehtieg l-uzu ta' kortikosteroidi minghajr l-ebda etjologija alternattiva cara, inkluzi kazijiet fatali, giet osservata f'pazjenti li kienu qed jircievu cemiplimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti ghandhom jigu mmonitorjati ghal testijiet mhux normali tal-fwied qabel u kull tant zmien waqt it-trattament kif indikat abbaži tal-evalwazzjoni klinika u ghandhom jigu mmaniġġjati b'modifikazzjonijiet fit-trattament b'cemiplimab u bil-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2).

Endokrinopatiji marbuta mal-immunità

Endokrinopatiji marbuta mal-immunità, ddefiniti bhala endokrinopatiji li jfiġġu minhabba t-trattament minghajr l-ebda etjologija alternattiva cara, gew osservati f'pazjenti li kienu qed jircievu cemiplimab (ara sezzjoni 4.8).

Disturbi tat-tirodje (Ipotirojdiżmu/Ipertirojdiżmu)

Disturbi tat-tirodje relatati mal-immunità gew osservati f'pazjenti li kienu qed jircievu cemiplimab. Disturbi tat-tirodje jistgħu jseħħu fi kwalunkwe zmien matul it-trattament. Il-pazjenti ghandhom jigu mmonitorjati ghal bidliet fil-funzjoni tat-tirodje fil-bidu tat-trattament u kull tant zmien matul it-trattament kif indikat abbaži tal-evalwazzjoni klinika (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti ghandhom jigu mmaniġġjati b'terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni (jekk ikun indikat) u b'modifikazzjonijiet fit-trattament b'cemiplimab. L-ipertirojdiżmu ghandu jiġi mmaniġġjat skont il-proċedura medika standard (ara sezzjoni 4.2).

Ipofisite

Ipofisite marbuta mal-immunità giet osservata f'pazjenti li kienu qed jircievu cemiplimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti ghandhom jigu mmonitorjati ghal sinjali u sintomi ta' ipofisite u ghandhom jigu mmaniġġjati b'modifikazzjonijiet fit-trattament b'cemiplimab, kortikosteroidi u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, skont l-indikazzjoni klinika (ara sezzjoni 4.2).

Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali

Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali giet osservata f'pazjenti li kienu qed jircievu cemiplimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti ghandhom jigu mmonitorjati ghal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-glandoli adrenali matul u wara t-trattament u ghandhom jigu mmaniġġjati b'modifikazzjonijiet fit-trattament b'cemiplimab, kortikosteroidi u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, skont l-indikazzjoni klinika (ara sezzjoni 4.2).

Dijabete mellitus tat-tip 1

Dijabete mellitus tat-tip 1 marbuta mal-immunità, inkluża ketoacidoži tad-dijabete, għet osservata f'pazjenti li kienu qed jirċievu cemiplimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal iperglicemija u sinjali u sintomi tad-dijabete kif indikat abbażi ta' evalwazzjoni klinika u għandhom jiġu mmaniġġjati b'antiiperglicemiċi mill-ħalq jew insulina u modifikazzjonijiet fit-trattament b'cemiplimab (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda marbuta mal-immunità

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda marbuta mal-immunità, iddefiniti bħala dawk li jeħtieġu l-użu ta' kortikosteroidi sistemici mingħajr l-ebda etjoloġija alternattiva ċara, inklużi reazzjonijiet avversi kutanji severi (SCARs, severe cutaneous adverse reactions), bħas-Sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, Stevens-Johnson syndrome) u nekrolizi tossika tal-epidermide (TEN, toxic epidermal necrolysis) (xi każijiet b'riżultat fatali), u reazzjonijiet oħra fil-ġilda bħal raxx, eritema multiforme, pemfigojd, ġew irrappurtati b'assoċjazzjoni mat-trattament b'cemiplimab (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal xhieda ta' reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda suspettati u jiġu esklużi kawżi oħra. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati b'modifikazzjonijiet fit-trattament b'cemiplimab u bil-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2). Għal sintomi jew sinjali ta' SJS jew TEN, irreferi l-pazjent għal kura speċjalizzata għal evalwazzjoni u trattament u mmaniġġja l-pazjent b'modifikazzjonijiet fit-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Każijiet ta' SJS, TEN fatali u stomatite seħħew wara doża waħda ta' cemiplimab f'pazjenti b'espożizzjoni preċedenti għal idelalisib, li kienu qed jippartecipaw fi prova klinika biex tevalwa cemiplimab f'Limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL, Non-Hodgkin Lymphoma), u li kellhom espożizzjoni riċenti għal antibiotiċi li kien fihom sulfa (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati b'modifikazzjonijiet fit-trattament b'cemiplimab u bil-kortikosteroidi kif deskritt fuq (ara sezzjoni 4.2).

Nefrite marbuta mal-immunità

Nefrite marbuta mal-immunità, ddefinta bħala waħda li teħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi mingħajr l-ebda etjoloġija alternattiva ċara, għet osservata f'pazjenti li kienu qed jirċievu cemiplimab (ara sezzjoni 4.8). Hū hsieb il-pazjenti għal bidliet fil-funzjoni renali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati b'modifikazzjonijiet fit-trattament b'cemiplimab u bil-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet avversi oħra marbuta mal-immunità

Reazzjonijiet avversi oħra severi u ta' periku għall-ħajja marbuta mal-immunità ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu cemiplimab inklużi enċefalomijelite paraneoplastika, meningite u mijosite (ara sezzjoni 4.8 għal reazzjonijiet avversi oħra marbuta mal-immunità).

Evalwa reazzjonijiet avversi suspettati li huma marbuta mal-immunità sabiex teskludi kawżi oħra. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità u għandhom jiġu mmaniġġjati b'modifikazzjonijiet fit-trattament b'cemiplimab u bil-kortikosteroidi skont l-indikazzjoni klinika (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.8).

F'ambjent ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġie rrapportat riġezzjoni ta' trapjant t'organu solidu f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' PD-1. It-trattament b'cemiplimab jista' jżid ir-riskju ta' riġezzjoni f'dawk li rċeview trapjant t'organu solidu. F'dawn il-pazjenti wieħed għandu jikkunsidra l-benefiċċju tat-trattament b'cemiplimab kontra r-riskju ta' possibbiltà ta' riġezzjoni tal-organu. Ġew irrappurtati każijiet ta' mard ta' *graft-versus-host* fl-ambjent ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq f'pazjenti ttrattati b'inibituri oħra ta' PD-1/PD-L1 f'assoċjazzjoni ma' trapjant ta' ċelluli staminali ematopoetiċi alloġeniċi.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Cemiplimab jista' jikkawża reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni severi jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni u għandhom jiġu mmaniġġjati b' modifikazzjonijiet fit-trattament b' cemiplimab u bil-kortikosteroidi. Cemiplimab għandu jitwaqqaf għal ftit żmien jew ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas għal reazzjonijiet ħfief jew moderati marbuta mal-infużjoni. L-infużjoni għandha titwaqqaf u cemiplimab għandu jitwaqqaf għal kollox għal reazzjonijiet severi (Grad 3) jew ta' periklu għall-ħajja (Grad 4) marbuta mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti esklużi mill-provi kliniċi

Il-pazjenti li kellhom infezzjonijiet attivi jew li kienu immunokompromessi ma ġew inklużi fl-istudju prinċipali. Għal-lista sħiħa ta' pazjenti li ġew esklużi mill-provi kliniċi, ara sezzjoni 5.1.

Fin-nuqqas ta' *data*, cemiplimab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara evalwazzjoni b'attenzjoni tal-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi (PK- *pharmacokinetic*) dwar interazzjoni bejn mediċina u oħra b'cemiplimab.

L-użu ta' kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti qabel tibda' cemiplimab, ħlief għal dozi fiżjoloġiċi ta' kortikosteroid sistemiku (≤ 10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti), għandu jiġi evitat minħabba li jista' jinterferixxi mal-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta' cemiplimab. Madankollu, kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti oħra jistgħu jintużaw wara li tibda' cemiplimab biex titratta reazzjonijiet avversi marbuta mas-sistema immuni (ara sezzjoni 4.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament b'cemiplimab u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' cemiplimab.

Tqala

Għandhom ma sarux studji dwar riproduzzjoni fl-animali b'cemiplimab. M'hemmx *data* dwar l-użu ta' cemiplimab f'nisa tqal. Studji f'animali urew li inibizzjoni tas-sensjela ta' reazzjonijiet ta' PD-1/PD-L1 tista' twassal għal zieda fir-riskju ta' rifjut medjat mis-sistema immuni tal-fetu li qed jiżviluppa li twassal għall-mewt tal-fetu (ara sezzjoni 5.3).

IgG4 uman huwa magħruf li jgħaddi minn ġol-plaċenta u cemiplimab huwa IgG4; għalhekk, cemiplimab għandu l-possibbiltà li jgħaddi mill-omm għall-fetu li jkun qed jiżviluppa. Cemiplimab mhuwiex rrakkomandat waqt it-tqala u f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva ħlief jekk il-benefiċċju kliniku jkun aktar mir-riskju possibbli.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk cemiplimab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Huwa magħruf li antikorpi (inklużi IgG4) jiġu eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem; riskju għat-tarbija tat-twelid/tarbija li qeda tittredda' mhux eskluż.

Jekk mara li qed tredda' tagħzel li tiġi ttrattata b'cemiplimab, hija għandha tiġi mwissija biex ma treddax waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'cemiplimab u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda *data* klinika dwar l-effetti possibbli ta' cemiplimab fuq il-fertilità. Ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-parametri ta' stima tal-fertilità jew fl-organi riproduttivi tal-irgħiel u n-nisa fi studju ta' 3 xhur b' doži ripetuti biex jistma l-fertilità f' xadini cynomolgus maturi sesswalment.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Cemiplimab m'ghandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Għet irrappurtata għeja wara t-trattament b'cemiplimab (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Jistgħu jsehhu reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità b'cemiplimab. Il-biċċa l-kbira ta' dawn, inklużi reazzjonijiet severi, għaddew wara li nbdiat terapija medika xierqa jew waqfien ta' cemiplimab (ara "Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi" taht).

Is-sigurtà ta' cemiplimab għet evalwata f'591 pazjent b'tumuri malinni solidi avvanzati inklużi 219-il pazjent b'CSCC avvanzata li rċivew monoterapija b'cemiplimab f'2 studji kliniċi (R2810-ONC-1423 u R2810-ONC-1540). Minn dawn il-219 –il pazjent, 131 pazjent kellhom mCSCC (fl-għoqiedi jew mbiegħed) u 88 pazjent kellhom laCSCC. Reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità seħħew f'20.3% tal-pazjenti ttrattati b'cemiplimab fi provi kliniċi inklużi ta' Grad 5 (0.7%), Grad 4 (1.2%) u Grad 3 (6.3%). Reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità wasslu għall-waqfien permanenti ta' cemiplimab f'4.4% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni marbuta mal-immunità kienu ipotirojdiżmu (7.1%), pulmonite (3.7%), reazzjonijiet avversi kutanji (2.0%), ipertirojdiżmu (1.9%) u epatite (1.9%) (ara "Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi" taht, Twissijiet u prekawzzjonijiet dwar l-użu f'sezzjoni 4.4 u Modifikazzjonijiet irrakkomandati fit-trattament f'sezzjoni 4.2). Reazzjonijiet avversi kienu serji fi 8.6% tal-pazjenti u wasslu għall-waqfien permanenti ta' cemiplimab f'5.8% tal-pazjenti.

Reazzjonijiet avversi kutanji severi (SCARs, severe cutaneous adverse reactions), inklużi sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, Stevens-Johnson syndrome) u nekrolizi tossika tal-epidermide (TEN, toxic epidermal necrolysis) kienu rrapportati b'rabta mat-trattament b'cemiplimab (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Elenkati f'Tabella 2 jinsabu r-reazzjonijiet avversi skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax titiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel.

Tabella 2: Lista ta' reazzjonijiet avversi migbura f'tabella f'pazjenti ttrattati b'cemplimab			
Terminu preferut tal-klassi tas-sistemi u tal-organi	Gradi 1-5 (Kategorija ta' frekwenza)	Gradi 1-5 (%)	Gradi 3-5 (%)
Disturbi fis-sistema immuni			
Reazzjoni marbuta mal-infuzjoni	Komuni	4.1	0
Sindrome ta' Sjogren	Mhux komuni	0.5	0
Purpura trombocitopenika immuni	Mhux komuni	0.2	0
Vaskulite	Mhux komuni	0.2	0
Riġezzjoni ta' trapjant t'organu solidu ^a	Mhux magħruf	--	--
Disturbi fis-sistema endokrinarja			
Ipotirojdiżmu	Komuni	9.6	0
Ipertirojdiżmu	Komuni	2.7	0
Dijabete mellitus tat-Tip 1 ^b	Mhux komuni	0.7	0.7
Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali	Mhux komuni	0.5	0.5
Ipofisite	Mhux komuni	0.5	0.5
Tirojdite	Mhux komuni	0.2	0
Disturbi fis-sistema nervuza			
Enċefalomijelite paraneoplastika	Mhux komuni	0.2	0.2
Poliradikulonewropatija infjammatorja kronika li tiddemijelinizza	Mhux komuni	0.5	0
Enċefalite	Mhux komuni	0.5	0.5
Meningite ^c	Mhux komuni	0.5	0.5
Sindrome ta' Guillain-Barre	Mhux komuni	0.2	0.2
Infjammazzjoni tas-sistema nervuza ċentrali	Mhux komuni	0.2	0
Newropatija periferali ^d	Mhux komuni	0.5	0
Myasthenia gravis	Mhux komuni	0.2	0
Disturbi fl-ghajnejn			
Keratite	Mhux komuni	0.5	0
Disturbi fil-qalb			
Mijokardite ^e	Mhux komuni	0.5	0.5
Perikardite ^f	Mhux komuni	0.5	0.5
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			
Pulmonite	Komuni	5.9	2.3
Dispnea ^g	Komuni	2.6	0.3

Tabella 2: Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f' tabella f' pazjenti ttrattati b' cemiplimab			
Terminu preferut tal-klassi tas-sistemi u tal-organi	Gradi 1-5 (Kategorija ta' frekwenza)	Gradi 1-5 (%)	Gradi 3-5 (%)
Disturbi gastrointestinali			
Dijarea ^h	Komuni hafna	13.2	0.5
Stomatite	Komuni	2.4	0
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Epatite ⁱ	Komuni	1.4	1.4
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Raxx ^j	Komuni hafna	23.3	1.4
Ħakk ^k	Komuni hafna	12.3	0
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Artralġja	Komuni	5.0	0
Uġiġħ muskuluskelettriku ^l	Komuni	4.1	0.5
Artrite ^m	Komuni	1.4	0.5
Dgħufija fil-muskoli	Mhux komuni	0.9	0
Polimijalġja reumatika	Mhux komuni	0.5	0
Mijosite ^g	Rari	< 0.1	< 0.1
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
Nephritis	Mhux komuni	0.5	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Gheja ⁿ	Komuni hafna	21.5	0.9
Investigazzjonijiet			
Żieda fl-alanine aminotransferase	Komuni	5.5	0.5
Żieda fl-aspartate aminotransferase	Komuni	5.0	0.9
Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm	Komuni	2.7	0
Żieda fil-kreatinina fid-demmm	Komuni	1.8	0

Intużat il-verżjoni .4.03 ta' NCI CTCAE biex jingħataw il-grad ta' tossiċità.

- ^a Avveniment wara li l-prodott tqiegħed fis-suq
- ^b Dijabete mellitus tat-Tip 1 huwa terminu kompost li jiġbor fih dijabete mellitus, ketoacidozi tad-dijabete u dijabete mellitus tat-tip 1.
- ^c Meningite huwa terminu kompost li jiġbor fih meningite u meningite asettika.
- ^d Newropatija periferali huwa terminu kompost li jiġbor fih newropatija periferali u nevrите.
- ^e Mijokardite huwa terminu kompost li jiġbor fih mijokardite awtoimmuni u mijokardite.
- ^f Perikardite huwa terminu kompost li jinkludi perikardite awtoimmuni u perikardite
- ^g Il-frekwenza hija bbażata fuq 2184 pazjent li qegħdin f' studji kliniċi li jinvolvu tipi multipli ta' kanċer
- ^h Dijarea huwa terminu kompost li jiġbor fih dijarea u kolite.
- ⁱ Epatite huwa terminu kompost li jiġbor fih epatite u epatite awtoimmuni.

- ^j Raxx huwa terminu kompost li jiġbor fih raxx makulopapulari, raxx, dermatite, raxx mifruż, dermatite bl-infafet, dehra f'daqqa ta' raxx fil-ġilda minhabba l-medicina, eritema, pemfigojd, psorjażi, raxx eritematuz, raxx makulari, raxx bil-ħakk u reazzjoni fil-ġilda.
- ^k Ħakk huwa terminu kompost li jiġbor fih ħakk u ħakk allergiku.
- ^l Uġiġħ muskuloskeletriku huwa terminu kompost li jiġbor fih uġiġħ fid-dahar, uġiġħ muskuloskeletriku, mijalġja, uġiġħ fl-ġhonq, u uġiġħ fl-idejn u fis-saqajn.
- ^m Artrite huwa terminu kompost li jiġbor fih artrite u poljartrite.
- ⁿ Għeja huwa terminu kompost li jiġbor fih għeja u astenja.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi magħżula deskritti taht huma bbażati fuq is-sigurtà ta' cemiplimab f'591 pazjent fi studji kliniċi mhux ikkontrollati.

Reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.4)

Pulmonite marbuta mal-immunità

Pulmonite marbuta mal-immunità seħhet fi 22 (3.7%) mill-591 pazjent li kienu qed jirċievu cemiplimab, inklużi 2 (0.3%) pazjenti b'pulmonite ta' Grad 5, 2 (0.3%) pazjenti b'pulmonite ta' Grad 4, u 6 (1.0%) pazjenti b'pulmonite ta' Grad 3. Pulmonite marbuta mal-immunità wasslet għal waqfien permanenti ta' cemiplimab fi 11 (1.9%) minn 591 pazjent. Fost it-22 pazjent b'pulmonite marbuta mal-immunità, iż-żmien medjan għall-bidu tagħha kien 3.8 xhur (firxa: 7 ijiem sa 18-il xahar) u l-medjan tat-tul ta' żmien tal-pulmonite kien 21.5 jum (firxa: 5 ijiem sa 6.5 xhur). Tmintax il-pazjent (3.0%) irċiew doża għolja ta' kortikosteroidi għal medjan ta' 8.5 ijiem (firxa: jum 1 sa 5.9 xhur). Fejqan tal-pulmonite kien seħħ f'14 (63.6%) mit-22 pazjent fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

Kolite marbuta mal-immunità

Dijarea jew kolite marbuta mal-immunità seħhew f'7 (1.2%) minn 591 pazjent li kienu qed jirċievu cemiplimab inklużi 2 (0.3%) b'dijarea u kolite marbuta mal-immunità ta' Grad 3. Dijarea jew kolite marbuta mal-immunità wasslu għall-waqfien permanenti ta' cemiplimab f'pazjent 1 (0.2%) minn 591. Fost is-7 pazjenti b'dijarea jew kolite marbuta mal-immunità, iż-żmien medjan għall-bidu tagħhom kien 3.8 xhur (firxa: 15-il jum sa 6.0 xhur) u l-medjan ta' tul ta' żmien ta' dijarea jew kolite marbuta mal-immunità kien 30 jum (firxa: 4 ijiem sa 8.6 xhur). Erba' pazjenti (0.7%) b'dijarea jew kolite marbuta mal-immunità rċiew doża qawwija ta' kortikosteroidi għal medjan ta' 29 jum (firxa: 19-il jum sa xahrejn). Fejqan tad-dijarea jew kolite marbuta mal-immunità kienet seħhet f'4 (57.1%) mis-7 pazjenti fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

Epatite marbuta mal-immunità

Epatite marbuta mal-immunità seħhet fi 11 (1.9%) minn 591 pazjent li kienu qed jirċievu cemiplimab inkluż pazjent 1 (0.2%) b'epatite marbuta mal-immunità ta' Grad 5, pazjent 1 (0.2%) bi Grad 4, u 9 (1.5%) pazjenti bi Grad 3. Epatite marbuta mal-immunità wasslet għal waqfien permanenti ta' cemiplimab f'5 (0.8%) minn 591 pazjent. Fost il-11-il pazjent b'epatite marbuta mal-immunità, il-medjan ta' żmien għall-bidu tagħha kien xahar 1.0 (firxa: 7 ijiem sa 4.2 xhur) u medjan tat-tul tal-epatite kien 15-il jum (firxa: 8 ijiem sa 2.7 xhur). Għaxar (1.7%) pazjenti b'epatite marbuta mal-immunità rċiew doża għolja ta' kortikosteroidi għal medjan ta' 10.5 ijiem (firxa: jumejn sa 1.9 xhur). Fejqan tal-epatite kien seħħ fi 8 (72.7%) mill-11-il pazjent fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

Endokrinopatiji marbuta mal-immunità

Ipotirojdiżmu seħħ fi 42 (7.1%) minn 591 pazjent li kienu qed jirċievu cemiplimab inkluż pazjent 1 (0.2%) b'ipotirojdiżmu ta' Grad 3. L-ebda pazjent ma waqqaf cemiplimab minhabba l-ipotirojdiżmu. Fost it-42 pazjent bl-ipotirojdiżmu, il-medjan taż-żmien għall-bidu tiegħu kien 4.2 xhur (firxa: 15-il jum sa 18.9 xhur).

Ipertirojdiżmu seħħ fi 11 (1.9%) minn 591 pazjent li kienu qed jirċievu cemiplimab inkluż pazjent 1 (0.2%) b'ipertirojdiżmu ta' Grad 3. L-ebda pazjent ma waqqaf cemiplimab minhabba l-ipertirojdiżmu. Fost il-11-il pazjent b'ipertirojdiżmu, il-medjan ta' żmien għall-bidu tiegħu kien 1.9 xhur (firxa: 28 jum sa 14.8 xhur).

Insuffiċjenza tal-glandoli adrenali seħħet fi 3 (0.5%) minn 591 pazjent li kienu qed jirċievu cemiplimab inkluż pazjent 1 (0.2%) b'insuffiċjenza tal-glandoli tal-kliewi ta' Grad 3. L-ebda pazjent ma waqqaf cemiplimab minhabba insuffiċjenza tal-glandoli adrenali. Fost it-3 pazjenti b'insuffiċjenza tal-glandoli adrenali, il-medjan taż-żmien għall-bidu tagħha kien 11.5 xhur (firxa: 10.4 xhur sa 12.3 xhur). Wieħed mit-3 pazjenti gie ttrattat b'kortikosteroidi sistemici.

Ipfosite marbuta mal-immunità seħħet f'pazjent 1 (0.2%) minn 591 pazjent li kienu qed jirċievu cemiplimab. L-avveniment kien ipfosite ta' Grad 3.

Dijabete mellitus tat-tip 1 mingħajr etjologija alternattiva seħħet f'4 (0.7%) minn 591 pazjent inklużi 3 (0.5%) pazjenti bi Grad 4 u pazjent 1 (0.2%) bi Grad 3 ta' dijabete mellitus tat-tip 1. Dijabete mellitus tat-tip 1 wasslet għal waqfien permanenti ta' cemiplimab f'pazjent 1 (0.2%) minn 591 pazjent. Fost l-4 pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 1, iż-żmien medjan għall-bidu tagħha kien 2.3 xhur (firxa: 28 jum sa 6.2 xhur).

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda marbuta mal-immunità

Reazzjonijiet avversi fil-ġilda marbuta mal-immunità seħħew fi 12 (2.0%) minn 591 pazjent li kienu qed jirċievu cemiplimab inkluż 6 (1.0%) pazjenti b'reazzjonijiet avversi fil-ġilda marbuta mal-immunità ta' Grad 3. Reazzjonijiet avversi fil-ġilda marbuta mal-immunità wasslu għal waqfien permanenti ta' cemiplimab f'2 (0.3%) pazjenti minn 591 pazjent. Fost it-12-il pazjent b'reazzjonijiet avversi fil-ġilda marbuta mal-immunità, iż-żmien medjan għall-bidu tagħhom kien 1.5 xhur (firxa: jumejn sa 10.9 xhur) u t-tul medjan ta' żmien kien 4.4 xhur (firxa: 14-il jum sa 9.6 xhur). Disa' pazjenti (1.5%) b'reazzjonijiet avversi fil-ġilda marbuta mal-immunità rċievew doži għoljin ta' ta' kortikosteroidi għal medjan ta' 16-il jum (firxa: 7 ijiem sa 2.6 xhur). Fejqaan kien seħħ f'6 (50%) mit-12-il pazjent fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

Nefrite marbuta mal-immunità

Nefrite marbuta mal-immunità seħħet fi 3 (0.5%) minn 591 pazjent li kienu qed jirċievu cemiplimab inkluż 2 (0.3%) pazjenti b'nefrite marbuta mal-immunità ta' Grad 3. Nefrite marbuta mal-immunità wasslet għall-waqfien permanenti ta' cemiplimab f'pazjent 1 (0.2%) minn 591 pazjent. Fost it-3 pazjenti b'nefrite marbuta mal-immunità, iż-żmien medjan għall-bidu kien 1.8 xhur (firxa: 29 jum sa 4.1 xhur) u t-tul medjan ta' żmien ta' nefrite kien 18-il jum (firxa: 9 ijiem sa 29 jum). Żewġ (0.3%) pazjenti b'nefrite marbuta mal-immunità rċievew doži għoljin ta' kortikosteroidi għal medjan ta' 1.5 xhur (firxa: 16-il jum sa 2.6 xhur). Fejqaan ta' nefrite kien seħħ fil-pazjenti kollha fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

Reazzjonijiet avversi oħra marbuta mal-immunità

Ir-reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità, li kienu sinifikanti b'mod kliniku li ġejjin seħħew b'incidenza ta' anqas minn 1% tal-591 pazjent (sakemm mhux speċifikat mod ieħor) ittrattati b'cemiplimab. L-avvenimenti kienu ta' Grad 3 jew anqas hlief jekk speċifikat mod ieħor:

Disturbi fis-sistema nervuża: Meningite^a (Grad 4), enċefalomajelite paraneoplastika (Grad 5), Sindrome ta' Guillain-Barre, infjammazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali, poliradikulonewropatija li tiddemijelinizza infjammatorja kronika, enċefalite^b, myasthenia gravis, newropatija periferali^c.

Disturbi fil-qalb: Mijokardite^d, perikardite^e

Disturbi fis-sistema immuni: Purpura tromboċitopenika immuni

Disturbi vaskulari: Vaskulite

Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi: Artralġja (1.4 %), artrite^f, debulizza muskolari, mijalġja, polimijalġja reumatika, sindrome ta' Sjogren

Disturbi fl-ghajnejn: Keratite

Disturbi gastrointestinali: Stomatite

Endokrinarja: Tirojdite

^a tinkludi meningite u meningite asettika

^b tinkludi enċefalite u enċefalite mhux infettiva

^c tinkludi newrite u newropatija periferali

^d tinkludi mijokardite awtoimmuni u mijokardite

^e tinkludi perikardite awtoimmuni u perikardite

^f tinkludi artrite u polijartrite

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni seħħew f'54 (9.1%) minn 591 pazjent ittrattati b'cemiplimab inkluż pazjent 1 (0.2%) b'reazzjoni marbuta mal-infużjoni ta' Grad 3. Reazzjoni marbuta mal-infużjoni wasslet għall-waqfien permanenti ta' cemiplimab f'2 (0.3%) pazjenti. L-aktar sintomi komuni ta' reazzjonijiet avversi marbuta mal-infużjoni kienu nawsja, deni, rimettar, uġiġħ fl-addome, tkexkix ta' bard u fawra. Il-pazjenti kollha rkupraw mir-reazzjoni marbuta mal-infużjoni.

Immunogeniċità

Bhal ma jiġri bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm il-possibbiltà ta' immunogeniċità b'cemiplimab. Madwar 1.1% tal-pazjenti li ngħataw cemiplimab żviluppaw antikorpi li fiġġu minhabba t-trattament, b'madwar 0.2% li wrew risponsi persistenti ta' antikorpi. Ma ġew osservati l-ebda antikorpi li jinnewtralizzaw. Ma kien hemm l-ebda xhieda ta' bidla fil-profil PK jew ta' sigurtà bl-iżvilupp ta' antikorpi kontra cemiplimab.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbada trattament adattat għas-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali. Kodiċi ATC: L01XC33

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cemiplimab huwa antikorp monoklonali immunoglobulina G4 (IgG4) kompletament uman li jintrabat mar-riċettur ta' mewt iprogrammat taċ-ċellula 1 (PD-1, programmed cell death-1) u jimblokka l-interazzjoni tiegħu mal-ligands PD-L1 u PD-L2. L-irbit ta' PD-1 mal-ligands tiegħu PD-L1 u PD-L2, li jiġu espressi permezz ta' ċelluli li jipprezentaw l-antiġen u jistgħu jiġu espressi miċ-ċelluli tat-tumur u/jew ċelluli oħra fil-mikroambjent tat-tumur, iwassal għall-inibizzjoni tal-funzjoni taċ-ċellula T bħal proliferazzjoni, sekrezzjoni taċ-ċitokin, u attività taċ-ċitotossika. Cemiplimab isahħaħ ir-risponsi taċ-ċellula T, inklużi r-risponsi ta' kontra t-tumur, permezz tal-imblukkar tal-irbit ta' PD-1 mal-ligands PD-L1 u PD-L2.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' cemiplimab f'pazjenti b'mCSCC (fl-għoqiedi jew mbiegħed) jew laCSCC li ma kinux kandidati għal-operazzjoni bħala kura jew radjazzjoni bħala kura ġew studjati fi prova klinika R2810-ONC-1540 (Studju 1540). L-istudju 1540 kien studju ta' fażi 2, b'ħafna centri, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, li rreġistra fih 193 patients b'mCSCC jew laCSCC bi żmien medjan ta' segwitu kombinat totali ta' 9.4 xhur. It-tul ta' żmien medjan ta' segwitu kien ta' 16.5 xhur għall-grupp mCSCC 3 mg/kg kull ġimagħtejn (Q2W), 9.3 xhur għall-grupp laCSCC 3 mg/kg kull ġimagħtejn (Q2W) u 8.1 xhur għall-grupp mCSCC 350 mg kull 3 ġimgħat (Q3W).

Pazjenti bi kwalunkwe minn dawn li ġejjin ġew esklużi: mard awtoimmuni li kien jeħtieġ terapija sistemika b'sustanzi immunosoppressanti fi żmien 5 snin; storja ta' trapjant ta' organu solidu; storja ta' pulmonite fl-aħħar 5 snin; trattament preċedenti b'sustanzi kontra PD-1/PD-L1 jew terapija oħra li tinibixxi checkpoint immuni; infezzjoni attiva li teħtieġ terapija, inkluża infezzjoni magħruda bil-virus tal-immunodeficijenza umana, jew infezzjoni attiva bil-virus tal-epatite B jew epatite C; lewkimja limfoċitika kronika (CLL, chronic lymphocytic leukemia); metastasi fil-moħħ jew punteġġ ta' eżekuzzjoni (PS - *performance score*) ≥ 2 tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkoloġija tal-Lvant (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*).

Fl-istudju 1540, il-pazjenti rievew cemiplimab sakemm kien hemm progress tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli jew tlestija tat-trattament ippjanat [3 mg/kg Q2W għal 96 ġimgħa jew 350 mg Q3W għal 54 ġimgħa]. Jekk il-pazjenti b'mard avanzat b'mod lokali urew rispons suffiċjenti għat-trattament, thalliet issir operazzjoni bl-iskop ta' kura. Stimu ta' rispons tat-tumur saru kull 8 jew 9 ġimgħat (għall-pazjenti li kienu qed jirċievu 3 mg/kg Q2W jew 350 mg Q3W, rispettivament). L-iskop finali primarju tal-Istudju 1540 kien konferma tar-rata oġġettiva ta' rispons (ORR, objective response rate), kif stmata minn revizzjoni ċentrali indipendenti (ICR, independent central review). Għall-pazjenti b'mCSCC mingħajr feriti li jidhru fuq barra fil-mira, ORR ġie determinat permezz tal-Kriterji ta' Valutazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Għall-pazjenti b'feriti li jidhru minn barra fil-mira (laCSCC u mCSCC), ORR ġie determinat permezz ta' skop finali kompost li għaqqad fih l-istimi ICR ta' data radjoloġika (RECIST 1.1) u fotografija diġitali medika (kriterji tal-WHO). L-iskop finali sekondarju prinċipali kien t-tul ta' żmien tar-rispons (DOR, duration of response) permezz ta' ICR. Skopijiet finali oħra sekondarji kienu jinkludu ORR u DOR permezz ta' evalwazzjoni minn investigatur (IA, investigator assessment), sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression free survival) permezz ta' ICR u IA, sopravivenza totali (OS, overall survival), rata shiħa ta' rispons (CRR, complete response rate) permezz ta' ICR, u bidla fil-punteġġi f'riżultati rrapportati mill-pazjenti fuq il-Kwestjonarju dwar il-Kwalit tal-ħajja tal-Organizzazzjoni Ewropea dwar ir-Riċerka u t-Trattament tal-Kanċer (EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire).

Ir-riżultati huma pprezentati minn 193 pazjent fl-Istudju 1540. Minn dawn il-193 pazjent, 115 kellhom mCSCC u 78 kellhom laCSCC. Iż-żmien medjan kien 72 sena (firxa: 38 sa 96): Tmienja u sebghin pazjent (40.4%) kellhom 75 sena u aktar, 66 pazjent (34.2%) kellhom minn 65 sa inqas minn 75 sena, u

49 pazjent (25.4%) kellhom inqas minn 65 sena. Total ta' 161 (83.4 %) pazjent kienu rġiel, u 187 (96.9%) pazjent kienu Bojod; il-punteġġ ta' eżekuzzjoni ta' ECOG PS kien 0 (44.6%) u 1 (55.4%). Tlieta u tletin u 7/10 fil-mija (33.7%) tal-pazjenti kienu rċivew mill-inqas terapija sistemika waħda preċedenti kontra l-kanċer, 90.2% tal-pazjenti kienu rċivew operazzjoni preċedenti marbuta mal-kanċer, u 67.9% tal-pazjenti kienu rċivew radjoterapija preċedenti. Fost il-pazjenti b'mCSCC, 76.5% kellhom metastasi bogħod mis-sors, u 22.6% kellhom metastasi fl-għoqiedi biss.

Ir-riżultati tal-effikaċċja għall-Istudju 1540 huma ppreżentati f'Tabella 3. Attività klinika giet osservata rrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur.

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċċja– Stuju 1540 – CSCC metastatika skont il-grupp tad-doża, CSCC avanzat b'mod lokali			
	mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Grupp 1) (N = 59)	laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Grupp 2) (N = 78)	mCSCC cemiplimab: 350 mg Q3W (Grupp 3) (N = 56)
	ICR	ICR	ICR
Konferma ta' rata oġġettiva ta' rispons (ORR, Objective Response Rate)^a			
ORR	49.2%	43.6%	41.1%
95% CI għal ORR	(35.9, 62.5)	(32.4, 55.3)	(28.1, 55.0)
Rispons sħiħ (CR, Complete Response) ^b	16.9%	12.8%	5.4%
Rispons parzjali (PR, Partial Response)	32.2%	30.8%	35.7%
Mard stabbli (SD, Stable Disease)	15.3%	35.9%	14.3%
Mard progressiv (PD, Progressive Disease)	16.9%	11.5%	25.0%
Tul ta' żmien tar-rispons (DOR, Duration of Response)			
Medjan ^c (xhur)	NR	NR	NR
Firxa (xhur)	(2.8-21.6+)	(1.9 – 24.2+)	(2.1-11.1+)
Pazjenti b'DOR ≥ 6 xhur, %	93.1%	67.6%	65.2%
Żmien għar-rispons			
Medjan (xhur) firxa (min:mass)	1.9 (1.7: 9.1)	1.9 (1.8: 8.8)	2.1 (2.0: 8.3)
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, Progression Free Survival)^{a, c}			

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja– Stuju 1540 – CSCC metastatika skont il-grupp tad-doża, CSCC avanzat b'mod lokali

	mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Grupp 1) (N = 59)	laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Grupp 2) (N = 78)	mCSCC cemiplimab: 350 mg Q3W (Grupp 3) (N = 56)
	ICR	ICR	ICR
6 xhur (95% CI)	65.8% (51.8, 76.7)	71.5% (58.9, 80.9)	59.3% (45.0, 71.0)
12-il xahar (95% CI)	52.9% (39.0, 65.0)	58.1% (43.7, 70.0)	47.4% (29.6, 63.3)
Sopravivenza totali^{a, c,}			
12-il xahar (95% CI)	81.3% (68.7, 89.2)	93.2% (84.4, 97.1)	76.1% (56.9, 87.6)

Iż-żmien meta waqfet tingabar id-data kien l-20 ta' Settembru, 2018 għall-pazjenti tal-Gruppi 1 u 3, u l-10 ta' Ottubru, 2018 għall-pazjenti ta' Grupp 2.

CI: intervall ta' kunfidenza (Confidence Interval); ICR: Revizjoni Ċentrali Indipendenti (Independent Central Review); NR: Ma Ntlaħaqx (Not Reached); +: Tindika li kien għadu għaddej fl-aħħar stima; Q2W: kull ġimagħtejn; Q3W: kull 3 ġimgħat

^{a.} Fi Gruppi 1, 2, u 3, medjan ta' segwitu kien 16.5, 9.3, u 8.1 xhur, rispettivament.

^{b.} Tinkludi biss pazjenti b'fejqan għalkollox ta' involviment kutanju preċedenti; pazjenti b'laCSCC fl-Istudju 1540 kienu jeħtieġu bijopsija biex jiġi kkonfermat CR.

^{c.} Abbażi tal-istimi Kaplan Meier

Effikaċja u stat ta' PD-L1:

Attività klinika għet osservata irrispettivament mill-istat ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Ir-relazzjoni bejn l-istat ta' PD-L1 u l-effikaċja għet analizzata wara l-avveniment f'pazjenti b'kampjuni disponibbli ta' tessuti. Globalment fl-Istudji 1423 u 1540, riżultati IHC ta' PD-L1 kienu disponibbli għal 75 pazjent b'CSCC avanzata. Fost 22 pazjent b'CSCC avanzata b'PD-L1 < 1%, ORR għal kull ICR kienet 40.9% (9/22). Fost 53 pazjent b'CSCC avanzata b'PD-L1 ≥ 1%, ORR kien 54.7% (29/53). Fost 21 pazjent b'mCSCC, ORR kienet 60% (3/5) f'pazjenti b'PD-L1 < 1% u 56.3% (9/16) fost pazjenti b'PD-L1 ≥ 1%. Fost 54 pazjent b'laCSCC, ORR kien 35.3% (6/17) in patients with f'pazjenti b'PD-L1 < 1% u 54.1% (20/37) fost pazjenti b'PD-L1 ≥ 1%.

Popolazzjoni anzjana

Mill-219-il pazjent b'mCSCC u laCSCC ittrattati b'cemiplimab, 25.1% (55/219) kellhom anqas minn 65 sena, 34.2% (75/219) kellhom minn 65 sa inqas minn 75 sena, u 40.6% (89/219) kellhom 75 sena jew aktar. Ma kienu osservati l-ebda differenzi fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn dawn l-individwi u individwi iżgħar fl-età.

Fil-193 pazjent fl-analizi ta' effikaċja, l-ORR permezz ta' ICR (95% CI) kienet 40.8% (27.0%, 55.8%) f'pazjenti li kellhom anqas minn 65 sena, 48.5% (36.0%, 61.1%) f'pazjenti minn 65 sa inqas minn 75 sena, u 43.6% (32.4%, 55.3%) f'pazjenti ta' 75 sena jew aktar.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'cemiplimab fis-sottosettijiet kollha tal-popolazzjoni pedjatrika fit-ttrattament tal-kondizzjonijiet kollha

inklużi fil-kategorija ta' neoplażmi malinni, hlief ta' tessut ematopojetiku jew tal-limfa (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taht dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Data ta' konċentrazzjoni ngabret f' 548 patients b' diversi tumuri solidi, inklużi 178 pazjent b' CSCC, li rċew cemiplimab. Bi skedi ta' għoti ta' doża ta' 1 mg/kg sa 10 mg/kg Q2W u 350 mg Q3W, il-kinetika ta' cemiplimab ġiet osservata li hija lineari u fi proporzjon mad-doża, li tissuggerixxi saturazzjoni tas-sensiela ta' reazzjonijiet medjata mis-sit fil-mira fuq il-perjodu bejn l-għoti tad-doži.

F' pazjenti b' CSCC, l-espożizzjoni ta' cemiplimab fl-istat fiss hija simili f' 350 mg Q3W (N=53) u f' 3 mg/kg Q2W (N=135). F' 350 mg Q3W, il-konċentrazzjonijiet medji ta' cemiplimab fl-istat fiss ivarjaw minn C_{trough} ta' 63 mg/l u konċentrazzjoni fl-aħħar tal-infużjoni (C_{max}) ta' 151 mg/l. L-espożizzjoni fl-istat fiss jinkiseb wara madwar 4 xhur ta' trattament.

Assorbiment

Cemiplimab jingħata permezz tar-rota minn ġol-vina u b'hekk huwa bijodisponibbli kompletament.

Distribuzzjoni

Cemiplimab huwa distribwit primarjament fis-sistema vaskulari b' volum ta' disutribuzzjoni fl-istat fiss (V_{ss} , volume of distribution at steady-state) ta' 5.2 litri.

Bijotrasformazzjoni

Studji speċifiċi dwar metabolizmu ma sarux minhabba li cemiplimab huwa proteina. Cemiplimab huwa mistenni li jiddizintegra f' peptidi żgħar u aċidi amminici individwali.

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' cemiplimab hija lineari bid-doži ta' 1 mg/kg sa 10 mg/kg kull ġimagħtejn. It-tneħħija ta' cemiplimab wara l-ewwel doża hija madwar 0.33 l/jum. It-tneħħija totali tidher li tonqos b' madwar 35% mal-ħin, li twassal għal tneħħija ta' 0.21 l/jum (CL_{ss} , steady state clearance) fl-istat fiss; it-tneħħija f' CL mhijiex meqjusa rilevanti b' mod kliniku. Il-half-life fl-istat fiss fl-intervall ta' bejn doża u oħra huwa ta' 19.4 jum.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Bl-iskedi ta' għoti tad-doži minn 1 mg/kg sa 10 mg/kg kull ġimagħtejn, il-kinetika ta' cemiplimab ġiet osservatali hija lineari u fi proporzjon mad-doża, li tissuggerixxi saturazzjoni tas-sensiela ta' reazzjonijiet medjata mis-sit fil-mira.

Popolazzjonijiet speċjali

Analiżi PK ta' popolazzjoni tissuggerixxi li l-fatturi li ġejjin m'għandhom l-ebda effett sinifikanti b' mod kliniku fuq l-espożizzjoni ta' cemiplimab: l-età, is-sess tal-persuna, il-piż tal-ġisem, ir-razza, it-tip ta' kanċer, il-livell ta' albumina, indeboliment hafif tal-fwied u indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-kliewi

L-effett tal-indeboliment tal-kliewi fuq l-espożizzjoni għal cemiplimab ġie stmat permezz ta' analiżi PK ta' popolazzjoni f'pazjenti b'indeboliment hafif (CLcr 60 sa 89 ml/min; n= 197), moderat (CLcr 30 sa 59 ml/min; n= 90), jew sever (CLcr 15 sa 29 ml/min; n= 4) tal-kliewi. Ma nstabu l-ebda differenzi importanti b'mod kliniku fl-espożizzjoni għal cemiplimab bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. Cemiplimab ma ġiex studjat f'pazjenti bi CLcr <25 ml/min (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq l-espożizzjoni għal cemiplimab ġie evalwat permezz ta' analiżi PK ta' popolazzjoni. F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (n= 5) (bilirubin totali [TB, total bilirubin] aktar minn 1.0 sa 1.5 drabi aktar mil-limitu ta' fuq tan-normal [ULN, upper limit of normal] u kwalunkwe aspartate aminotransferase [AST, aspartate aminotransferase]); ma nstabu l-ebda differenzi importanti b'mod kliniku fl-espożizzjoni għal cemiplimab meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. Cemiplimab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied. M'hemmx *data* biżżejjed f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied għal rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma saru l-ebda studji biex jittestjaw il-potenzjal ta' cemiplimab għal riskju ta' kanċer jew ġenotossicità. Ma sarux studji ta' riproduzzjoni fl-annimali b'cemiplimab (ara sezzjoni 4.6). Kif irrappurtat fil-pubblikazzjonijiet, is-sensiela ta' reazzjonijiet ta' PD-1 / PD-L1 li tagħti sinjali għandha rwol li ssostni t-tqala billi żżomm tolleranza immunoloġika u studji urew li mblokk tar-riċettur PD-1 wassal għal tmiem bikri tat-tqala. Iż-żieda ta' abort spontanju u/jew assorbiment lura f'annimali b'espressjoni ristretta ta' PD-L1 (antikorpi knock-out jew monoklonali kontra PD1 / PD-L1) intweriet kemm, fil-ġrieden kif ukoll fix-xadini. Dawn l-ispeċi ta' annimali għandhom interazzjoni bejn l-omm/l-fetu tixbah dik fl-bniedem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
L-histidine monohydrochloride monohydrate
Sucrose
L-proline
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuh

30 xahar

Wara li jinfetaħ

Ladarba jinfetaħ, il-prodott mediċinali għandu jiġi dilwit u infuż immedjatament (ara sezzjoni 6.6 għal istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-għoti).

Wara l-preparazzjoni tal-infużjoni

Ladarba tiġi ppreparata, agħti s-soluzzjoni ddilwita immedjatament. Jekk is-soluzzjoni ddilwita ma tingħatax immedjatament, tista' tinħażen b'mod temporanju jew:

- f'temperatura ambjentali sa 25°C għal mhux aktar minn 8 sigħat mill-hin tal-preparazzjoni tal-infużjoni sat-tmiem tal-infużjoni.
Inkella
- fil-frigġ f'temperatura minn 2°C sa 8°C għal mhux aktar minn 24 siegħa mill-hin tal-preparazzjoni tal-infużjoni sat-tmiem tal-infużjoni. Tagħmlux fil-friza. Halli s-soluzzjoni tilhaq it-temperatura ambjentali qabel l-għoti.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjett mhux miftuħ

Aħžen fi frigġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħžen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ jew dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

LIBTAYO jiġi provdut f'kunjett tal-ħġieġ ċar tat-Tip 1 ta' 10 ml, b'tapp griż tal-chlorobutyl b'kisja FluroTec u għatu li jissigilla b'buttuna li tittajjar malajr.

Kull kartuna fiha kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Preparazzjoni u għoti

- Ifli l-prodott mediċinali għal frak u telf ta' kulur qabel l-għoti. LIBTAYO huwa soluzzjoni ċara sa kemxejn tikanġi, u minn trasparenti sa safra ċara li jista' jkun fiha traċċi ta' frak semitrasparenti sa abjad.
- Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, tilfet il-kulur jew ikun fiha frak barrani apparti ftit frak semitrasparenti sa abjad.
- Thawwadx il-kunjett.
- Igbed 7 ml (350 mg) mill-kunjett ta' LIBTAYO u ttrasferixxi go borża tal-infużjoni għal ġol-vini li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/ml (5%) glucose. Hallat is-soluzzjoni ddilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx is-soluzzjoni. Il-koncentrazzjoni finali tas-soluzzjoni ddilwita għandha tkun bejn 1 mg/ml u 20 mg/ml.
- LIBTAYO jingħata permezz ta' infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' 30 minuta permezz ta' pajp irqiq ġol-vini li jkollu fih filter sterili, mhux piroġeniku, b'irbit baxx mal-proteini, ġol-pajp innifsu jew imwaħħal miegħu (daqs tal-por 0.2 mikron sa 5 mikron).
- Tagħtix prodotti mediċinali oħra fl-istess him mill-istess pajp irqiq tal-infużjoni.

LIBTAYO qiegħed biex jituża darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Europa House
Harcourt Centre
Harcourt Street
Dublin 2
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1376/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 Ġunju 2019
Data tal-aħħar tiġdid: 20 Mejju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI)
ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI
GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA
TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET
FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV
TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA
L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI
GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati l-PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tneġġja ta' LIBTAYO f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi l-mezz ta' komunikazzjoni, il-mod ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

L-MAH għandu jiżgura li kull Stat Membru fejn LIBTAYO ikun fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/min jieħu ħsiebhom li jkun mistennija li jorndaw u jżaw LIBTAYO jkollhom aċċess għal/jingħataw il-pakkett edukattiv li ġej:

- **Gwida għall-pazjent**

- **Kartuna ta' allert tal-pazjent**

- **Il-gwida għall-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi l-aktar importanti li ġejjin
 - Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi prinċipali tar-reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità (pulmonite, kolite, epatite, endokrinopatiji, reazzjonijiet avversi fil-ġilda marbuta mal-immunità, nefrite u irARs oħra) u reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni, u l-importanza li javżaw lit-tabib li qed jitrattahom immedjatament jekk isehħu s-sintomi.
 - L-importanza li wiehed ma jippruvax jitratta kwalunkwe sintomi huwa stess mingħajr mal-ewwel jikkonsulta l-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa tiegħu/tagħha.
 - L-importanza li wiehed igorr il-Kartuna ta' Allert tal-Pazjent il-hin kollu u li tintwera lill-professjonisti kollha fil-qasam tal-kura tas-saħħa li ma jkunux it-tabib li ordna l-medicina kull meta wiehed ikollu vista medika (eż. professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa tal-emergenza).
 - Tfakkira li r-reazzjonijiet avversi kollha suspettati jew magħrufa tal-medicina (ADRs, adverse drug reactions) jistgħu jiġu rrapportati wkoll lill-awtoritajiet regolatorji lokali.
- **Il-kartuna ta' allert tal-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi l-aktar importanti li ġejjin:
 - Messaġġ ta' twissija għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jkun qed jitrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe żmien, inkluż f'kondizzjonijiet ta' emergenza, li l-pazjent qed jiġi trattat b'LIBTAYO.
 - Deskrizzjoni tas-sinjali jew is-sintomi prinċipali ta' reazzjonijiet avversi marbuta mal-immunità (pulmonite, kolite, epatite, endokrinopatiji, reazzjonijiet avversi fil-ġilda marbuta mal-immunità, nefrite u irARs oħra) u reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni, u l-importanza li javżaw lit-tabib li qed jitrattahom immedjatament jekk isehħu s-sintomi.
 - Id-dettalji biex jikkuntattjaw it-tabib li ordnalhom LIBTAYO.

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14a(4) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' cemiplimab għat-trattament ta' pazjenti b'karċinoma metastatika jew avvanzata b'mod lokali taċ-ċelluli kutanji skwamużi li mhumiex kandidati għal kura b'operazzjoni jew kura b'radjazzjoni, l-MAH għandu jipprovdi <i>data</i> interim ta' prova bi grupp wiehed fl-istess popolazzjoni [studju	31 ta' Marzu 2023

Deskrizzjoni	Data mistennija
1540 grupp 6]. L-MAH għandu jinvestiga bijomarkaturi sabiex jikkonferma li l-espressjoni ta' PD-L1 ma tbassarx l-effikaċja. L-istudju għandu jsir bi qbil fuq protokoll.	
Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' cemiplimab għat-trattament ta' pazjenti b'karċinoma metastatika jew avvanzata b'mod lokali taċ-ċelluli kutanji skwamużi li mhumiex kandidati għal kura b'operazzjoni jew kura b'radjazzjoni, l-MAH għandu jissottometti r-rapport finali tal-istudju għall-Gruppi 1-3 fil-fażi 2 tal-istudju piviali 1540.	31 t'Ottubru 2022

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

LIBTAYO 350 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
cemiplimab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Millilitru wieħed fih 50 mg ta' cemiplimab.
Kull kunjett fih 350 mg ta' cemiplimab f'7 ml.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-proline, polysorbate 80, sucrose, u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
350 mg/7 ml

Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini
Biex jintuża darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Regeneron Ireland DAC
Europa House, Harcourt Centre
Harcourt Street, Dublin 2, L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1376/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

LIBTAYO 350 mg konċentrat sterili
cemiplimab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

350 mg/7 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

LIBTAYO 350 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

cemiplimab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Huwa imortanti li inti żżomm il-Kartuna ta' Allert tal-Pazjent fuqek matul it-trattament.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu LIBTAYO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża LIBTAYO
3. Kif għandek tinghata LIBTAYO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen LIBTAYO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu LIBTAYO u għalxiex jintuża

LIBTAYO huwa mediċina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva cemiplimab, li huwa antikorp monoklonali.

LIBTAYO jtuża fl-adulti biex jitratta tip ta' kanċer tal-ġilda fl-adulti msejjaħ karċinoma kutanja avvanzata taċ-ċelluli skwamużi jew CSCC (advanced cutaneous squamous cell carcinoma).

LIBTAYO jaħdem billi jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġilidlek il-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata LIBTAYO

M'għandekx tinghata LIBTAYO jekk:

- inti allergiku għal cemiplimab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk inti taħseb li tista' tkun allergiku/a, jew jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata LIBTAYO.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata LIBTAYO jekk:

- inti għandek marda awtoimmuni (kundizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess)
- inti kellek trapjant ta' organu jew irċevejt jew qed/a tippjana biex tirċievi trapjant tal-mudullun tal-għadam bl-użu ta' mudullun ta' persuna oħra (trapjant ta' ċelluli staminali ematopoetiċi alloġeniċi)
- inti għandek problemi fil-pulmun jew bit-tehid tan-nifs
- inti għandek problemi fil-fwied
- għandek problemi fil-kliewi
- inti għandek id-dijabete
- inti għandek kwalunkwe kundizzjoni medika oħra.

Jekk kwalunkwe waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, jew jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata LIBTAYO.

Oqgħod attent/a għal effetti sekondarji

LIBTAYO jista' jikkawża xi effetti sekondarji serji li inti teħtieġ tgħid lit-tabib dwarhom immedjatament. Dawn il-problemi jistgħu jsehħu f' kwalunkwe hin waqt it-trattament kif ukoll wara li t-trattament ikun ġie fi tmiemu. Inti jista' jkollok aktar minn effett sekondarju wiehed fl-istess waqt.

Dawn l-effetti sekondarji serji jinkludu:

- Problemi fil-ġilda
- Problemi fil-pulmun (pulmonite)
- Problemi fl-intern (kolite)
- Problemi fil-fwied (epatite)
- Problemi bil-glandoli tal-ormoni – speċjalment il-glandola tat-tirojde, pitwitarja, il-glandoli adrenali u l-frixa
- Dijabete tat-tip 1
- Problemi fil-kliewi (nefrite u insuffiċjenza tal-kliewi) Problemi fis-sistema nervuża ċentrali (bħal meningite)
- Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni
- Problemi f'partijiet oħra tal-ġisem (ara 'Effetti sekondarji possibbli')
- Problemi fi-muskoli (infjammazzjoni tal-muskoli li tissejjaħ mijosite).

Oqgħod attent/a għal dawn l-effetti sekondarji waqt li tkun qed tirċievi LIBTAYO. Ara s-sezzjoni 'Effetti sekondarji possibbli' fis-sezzjoni 4. Jekk inti jkollok xi wiehed minn dawn l-effetti, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini oħra sabiex iwaqqfu reazzjonijiet li jkunu aktar severi u jnaqqasulek is-sintomi. It-tabib tiegħek jista' wkoll idum aktar ma jagħti d-doża ta' LIBTAYO li jkun imiss jew iwaqqaflek it-trattament.

Tfal u adolexxenti

LIBTAYO m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u LIBTAYO

Għid lit-tabib tiegħek jekk iti qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tieħu jew qatt hađt xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- mediċina tal-kanċer msejha idelalisib

- mediċini li jdgħajfu s-sistema immuni tiegħek – eżempji jinkludu kortikosteroidi, bħal ma hu prednisone. Dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' LIBTAYO. Madankollu, ladarba tiġi ttrattat b'LIBTAYO, it-tabib tiegħek jista' jagħtik kortikosteroidi biex tnaqqas l-effetti sekondarji li inti jista' jkollok b'LIBTAYO.

Tqala

Jekk inti tqila jew qed tredra', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina.

- LIBTAYO jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwiela tiegħek.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'LIBTAYO.
- Jekk inti tista' toħroġ tqila, inti għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni biex tevita li toħroġ tqila:
 - waqt li inti tkun qed tiġi ttrattata b'LIBTAYO u
 - għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża.
- Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-metodi ta' kontraċezzjoni li inti għandek tuża matul dan iż-żmien.

Treddigh

- Jekk inti qed tredra' jew qed tippjana li tredra', staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel tingħata din il-mediċina.
- Treddax waqt li inti tkun qed tiġi ttrattata b'LIBTAYO u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża.
- Mhux magħruf jekk LIBTAYO jgħaddix ġol-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

LIBTAYO m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex inti ssuq jew thaddem magni. Jekk inti thossok għajjen/a, issuqx u thaddimx magni sakemm thossok aħjar.

3. Kif tingħata LIBTAYO

- LIBTAYO se jingħatalek fi sptar jew klinika – sorveljat minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.
- LIBTAYO jingħata bħala dripp ġo vina (infużjoni ġol-vini).
- L-infużjoni ddum madwar 30 minuta.
- LIBTAYO ġeneralment jingħata kull 3 ġimgħat.

Kemm se tirċievi

Id-doża rrakkomandata ta' LIBTAYO hija 350 mg.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm se tirċievi LIBTAYO u kemm-il trattament se tkun teħtieġ.

It-tabib tiegħek se jittestjalek id-demem għal ċerti effetti sekondarji matul it-trattament.

Jekk titeleff appuntament

Ċempel it-tabib kemm jista' jkun malajr biex tagħmel appuntament ieħor. Huwa importanti hafna li ma titeleff l-ebda doża ta' din il-mediċina.

Jekk tieqaf tirċievi LIBTAYO

Twaqqafx it-trattament b'LIBTAYO hlief jekk tkun iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Dan minhabba li jekk twaqqaf it-trattament tiegħek tista' twaqqaf l-effett tal-mediċina.

Kartuna ta' Allert tal-Pazjent

L-informazzjoni f'dan il-Fuljett ta' Tagħrif tinstab fil-Kartuna ta' Allert tal-Pazjent li tak it-tabib tiegħek. Huwa importanti li inti żżomm din il-Kartuna ta' Allert tal-Pazjent u turiha lis-sieheb/a tiegħek jew lill-persuni li jieħdu ħsiebek.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar it-trattament tiegħek, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. It-tabib tiegħek se jiddikuti dawn miegħek u se jispjegalek ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament.

LIBTAYO jaħdem fuq is-sistema immuni tiegħek u jista' jikkawża infjammazzjoni f'partijiet ta' ġismek (ara l-kundizzjonijiet elenkati f' 'Oqgħod attent/a għal effetti sekondarji' fis-sezzjoni 2). L-infjammazzjoni tista' tikkawża ħsara serja lill-ġisem tiegħek u jista' jkollok bżonn ta' trattament jew ikun hemm il-bżonn li twaqqaf it-trattament b'LIBTAYO. Xi kondizzjonijiet infjammatorji jistgħu jwasslu wkoll għall-mewt.

Fittex attenzjoni medika urġenti jekk inti għandek xi wieħed minn dawn is-sinjali jew is-sintomi li ġejjin, jew jekk imorru għall-agħar:

- **Problemi fil-ġilda** bħal raxx jew ħakk, infafet fil-ġilda jew ulċeri fil-ħalq jew f'membrani mukużi oħra.
- **Problemi fil-pulmun (pulmonite)** bħal sogħla ġdida jew li tmur għall-agħar, taqta' nifsek jew uġiġħ fis-sider.
- **Problemi fl-intern (kolite)** bħal dijarea frekwenti spiss bid-demm jew mukus, tipporga aktar drabi mis-soltu, ippurgar li jkun iswed qisu qatran, u wġiġħ sever jew sensitività fl-istonku (addome).
- **Problemi fil-fwied (epatite)** bħal ġilda jew l-abjad ta' għajnejk jisfaru, nawsjja jew rimettar severi, uġiġħ fuq in-naħa tal-lemin tal-istonku (addome), thossok bi nġhas, awrina skura (kukur it-te), johroġ id-demm jew titbengel aktar faċilment mis-soltu u thossok anqas bil-ġuħ mis-soltu.
- **Problemi fil-glandoli tal-ormoni** bħal uġiġħ ta' ras li ma titlaqx jew uġiġħ ta' ras mhux tas-soltu, qalb thabbat tghaġġel, johroġ aktar għaraq, thoss aktar bard jew aktar shana mis-soltu, thossok ghajjien/a hafna, stordut/a jew jagħtik ħass ħażin, zieda jew tnaqqis fil-piż, thossok aktar bil-ġuħ jew bil-għatx mis-soltu, jaqa' x-xaġhar, stitkezza, lehnek jehxien, pressjoni baxxa hafna, tagħmel l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu, nawsjja jew rimettar, uġiġħ fl-istonku (addome), bidliet fil-burdata jew fil-komportament (bħal nuqqas fix-xenqa ta' sodisfazzjon sesswali, thossok irritabbli jew tinsa).
- **Sintomi tad-dijabete tat-tip 1** bħal thossok aktar bil-ġuħ jew bil-għatx mis-soltu, ikollok bżonn tghaddi l-awrina aktar ta' spiss, tiflel il-piż, u thossok ghajjien/a.
- **Problemi fil-kliewi (nefrite u insuffiċjenza tal-kliewi)** bħal tghaddi l-awrina inqas spiss mis-soltu, tagħmel id-demm, għekiesi minfuħa u thossok anqas bil-ġuħ mis-soltu.
- **Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (xi drabi jistgħu jkunu severi jew ta' periklu għall-hajja)** bħal tkexkix ta' bard, roġħda jew deni, ħakk jew raxx, fwawar jew wiċċ minfuħ, taqta' nifsek jew tharhar, thossok stordut/a jew thossok se tintilef minn sensik u wġiġħ fid-dahar jew fl-għonq, dardir, rimettar jew uġiġħ addominali.
- **Problemi f'partijiet oħra tal-ġisem** bħal:
 - **Problemi fis-sistema nervuża** bħal uġiġħ ta' ras jew ebusija fl-għonq, deni, thossok dghajjef/a jew ghajjien/a, tkexkix ta' bard, rimettar, konfużjoni, problemi

bil-memorja jew thossok bi nġhas, aċċessjonijiet, tara jew tisma' affarijiet li mhumiex vera hemm (allucinazzjonijiet), dgħufija severa fil-muskoli, tmemnin, titrix, dgħufija jew uġiġħ bi ħruq fid-dirġajn jew fir-riġlejn, paralizi fl-estrematijiet

- **Problemi fil-muskoli u fil-ġogi** bħal uġiġħ jew nefha fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli, dgħufija jew ebusija
- **Problemi fl-ġhajnejn** bħal bidliet fil-vista, uġiġħ jew ħmura fl-ġhajnejn, sensitività għad-dawl
- **Problemi fil-qalb u fis-sistema ċirkolatorja** bħal bidliet fit-tahbit tal-qalb, il-qalb tħabbat tgħaġġel, donnha tfalli tahbita jew thossha tħabbat b' mod qawwi, uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs
- **Oħrajn:** xuttaġni f'ħafna partijiet tal-ġisem mill-ħalq għall-ġhajnejn, imnieher, gerżuma u s-saffi ta' fuq tal-ġilda, tbengiġ fil-ġilda jew ħruq ta' demm.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fi provi kliniċi ta' pazjenti ttrattati b' cemiplimab:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- raxx, ħakk
- thossok għajjen/a
- dijarea (ippurgar maħlul).

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- problemi fil-glandola tat-tirojde
- sogħla, infjammazzjoni fil-pulmuni
- žieda fl-enzimi tal-fwied fid-demm
- uġiġħ fil-ġogi, nefha fil-ġogi, polijartrite u effużjoni fil-ġogi
- riżultat mhux normali ta' test tal-funzjoni tal-kliewi
- reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni
- uġiġħ fil-muskoli jew fl-għadam
- qtugħ ta' nifs
- infjammazzjoni fil-ħalq
- infjammazzjoni fil-fwied.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- uġiġħ, dgħufija jew ebusija tal-muskoli
- dijabete tat-tip 1 li tista' tinkludi thossok aktar bil-ġuħ jew bil-għatx mis-soltu, ikollok bżonn tagħmel l-awrina aktar frekwenti, telf ta' piż, u thossok għajjen
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, li tista' tidher bħala qtugħ ta' nifs, tahbit irregolari tal-qalb, thossok għajjen/a jew uġiġħ fis-sider
- infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb
- infjammazzjoni tal-kliewi
- infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li qegħda fil-baži tal-moħħ; tnaqqis fir-reħi ta' ormoni li jipproduċu l-glandoli adrenali; infjammazzjoni tat-tirojde
- infjammazzjoni tal-membrani tal-moħħ u tan-nerv tas-sinsla ġeneralment ikkawżata minn infezzjoni
- ħafna partijiet tal-ġisem jixxuttaw, mill-ħalq sal-ġhajnejn, l-imnieher, il-gerżuma u s-saffi ta' fuq tal-ġilda
- uġiġħ, ħakk jew ħmura fl-ġhajnejn; skumdità meta tkun fid-dawl

- infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża tnefnim, titrix, dgħufija jew hruq bl-uġiġh fl-idejn jew is-saqajn
- infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li jikkawżaw uġiġh, dgħufija, u paralizi fl-idejn u s-saqajn; kundizzjoni li fiha l-muskoli jiddgħajfu u jgħejjew malajr
- tbenġil fuq il-ġilda jew hruq ta' demm.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000):

- infjammazzjoni tal-muskoli li tista' tinkludi wġiġh jew debbulizza fil-muskoli (mijosite).

Effetti sekondarji oħra li ġew irrapportati (frekwenza mhux magħrufa):

- riġezzjoni ta' trapjant t'organu

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen LIBTAYO

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Mill-ħin tal-preparazzjoni billi tiddilwih f'borża b'soluzzjoni għal ġol vini, LIBTAYO jista' jinħażen qabel l-użu għal mhux aktar minn 8 sigħat f'temperaturi sa 25°C, u għal mhux aktar minn 24 siegħa fi friġġ (2°C sa 8°C). Jekk jitpoġġew fi friġġ, il-kunjetti u/jew il-boroż bis-soluzzjoni għal ġol-vini għandhom jithallew jilhq u t-temperatura ambjentali qabel jintużaw.

Taħżinx xi porzjon mis-soluzzjoni li ma jkunx intuża biex jerga' jintuża. Kwalunkwe porzjon tas-soluzzjoni li ma jkunx intuża m'għandux jerga' jintuża u għandu jintrema skont kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih LIBTAYO

Is-sustanza attiva hija cemiplimab:

- Millilitru wieħed ta' konċentrat fih 50 mg ta' cemiplimab.
- Kull kunjett fih 350 mg ta' cemiplimab f'7 ml ta' konċentrat.

Is-sustanzi l-oħra huma L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-proline, sucrose, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher LIBTAYO u l-kontenut tal-pakkett

LIBTAYO konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa fornut bħala soluzzjoni sterili ċara sa kemxejn tkangi, minn bla kulur sa safra ċara li jista' jkun fiha traċċi ta' frak semitrasparenti sa abjad.

Kull kartuna fiha kunjett 1 tal-ħgieg b'7 ml ta' konċentrat.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

Europa House
Harcourt Centre
Harcourt Street
Dublin 2
L-Irlanda

Manifattur

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar:

Din il-medicina nġhatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Preparazzjoni

- Ifli l-prodott mediċinali għal frak u telf ta' kulur qabel l-għoti. LIBTAYO huwa soluzzjoni ċara sa kemxejn ikangi, u minn bla kulur sa safra ċara li jista' jkun fiha traċċi ta' frak minn semitrasparenti sa abjad.
- Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, tilfet il-kulur jew ikun fiha frak barrani appartati traċċi ta' frak semitrasparenti sa abjad.
- Thawwadx il-kunjett.
- Iġbed 7 ml (350 mg) mill-kunjett ta' LIBTAYO u ttrasferixxih go borża għall-infużjoni ġol-vini li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/ml (5%) glucose. Hallat is-soluzzjoni ddilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod. Thawwadx is-soluzzjoni. Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni ddilwita għandha tkun bejn 1 mg/ml u 20 mg/ml.
- LIBTAYO qieghed biex jintuża darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Hażna tas-soluzzjoni ddilwita

LIBTAYO ma fihx preservattiv.

Ladarba jiġi ppreparat, agħti s-soluzzjoni dilwita immedjatement. Jekk is-soluzzjoni ma tinghatax immedjatement, hija tista' tinhażen b'mod temporanju jew:

- f'temperatura ambjentali sa 25°C għal mhux aktar minn 8 sigħat mill-hin tal-preparazzjoni tal-infużjoni sat-tmiem tal-infużjoni.

Jew

- fi frigiġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C għal mhux aktar minn 24 siegħa mill-hin tal-preparazzjoni tal-infużjoni sat-tmiem tal-infużjoni. Halli s-soluzzjoni ddilwita tilhaq it-temperatura ambjentali qabel l-għoti.

Tagħmlux fil-friza.

Għoti

- LIBTAYO qieghed biex jintuża minn ġol-vini. Jinghata permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta permezz ta' pajp irqiq ġol-vini li jkollu fih filter sterili, mhux piroġeniku, b'irbit baxx mal-proteini, ġol-pajp innifsu jew imwaħħal miegħu (daqqs tal-por 0.2 mikron sa 5 mikron).
- Tagħtix mediċini oħra fl-istess hin mill-istess pajp irqiq tal-infużjoni.