

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

LIBTAYO 350 mg innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af þykkni inniheldur 50 mg af cemiplimabi.

Hvert hettuglas inniheldur 350 mg af cemiplimabi í 7 ml.

Cemiplimab er framleitt með raðbrigða DNA tækni í frumudreifurækt úr eggjastökkum kínerskra hamstra (Chinese hamster ovary, CHO).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 7 ml hettuglas inniheldur 105 mg af L-prólíni og 14 mg af pólýsorbit 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær til örllítið ópallýsandi, litlaus til fölgul lausn með pH 6,0 og osmólalstyrk (osmolality) á bilinu 300 til 360 mmól/kg. Lausnin gæti innihaldið snefilmagn af hálfglærum til hvítum ögnum í einnota hettuglasi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Flöguþekjukrabbamein í húð (CSCC)

LIBTAYO sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í húð með meinvörpum (mCSCC) eða staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð (laCSCC) þegar skurðaðgerð eða geislameðferð í lækningarskyni á ekki við.

LIBTAYO sem einlyfjameðferð er ætlað sem viðbótar meðferð fullorðinna sjúklinga með flöguþekjukrabbamein í húð með mikilli hættu á endurkomu eftir skurðaðgerð og geislameðferð (sjá kafla 5.1 varðandi valviðmið).

Grunnfrumukrabbamein

LIBTAYO sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein (laBCC) eða grunnfrumukrabbamein með meinvörpum (mBCC) sem hefur versnað eða sem þola ekki hemla á hedgehog-boðleiðina (hedgehog pathway inhibitor, HHI).

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC)

LIBTAYO sem einlyfjameðferð er ætlað sem fyrstaval meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem tjáir PD-L1 (í $\geq 50\%$ æxlisfrumna), án EGFR, ALK eða ROS1 frábrigða, sem eru með:

- staðbundið langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð þegar lyfja-geislameðferð í lækningarskyni á ekki við, eða
- lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum.

LIBTAYO ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínu er ætlað sem fyrstavalmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem tjáir PD-L1 (í $\geq$ 1% æxisfrumna), án EGFR, ALK eða ROS1 frábrigða, sem eru með:

- staðbundið langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð þegar lyfja-geislameðferð á ekki við eða
- lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum.

Leghálskrabbamein

LIBTAYO sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með leghálskrabbamein sem er endurkomið eða með meinvörpum þegar sjúkdómur hefur versnað meðan á krabbameinslyfjameðferð með platínu stóð eða eftir að henni lauk.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í meðferð krabbameins skal hefja og hafa yfirumsjón með meðferðinni.

PD-L1 prófun hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð
Sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð á að meta fyrir meðferð samkvæmt PD-L1 tjáningu sem staðfest er með gildaðri prófun (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur

Staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð eða með meinvörpum, langt gengið grunnfrumukrabbamein eða með meinvörpum eða langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð eða með og endurkomið leghálskrabbamein eða með meinvörpum

Ráðlagður skammtur er 350 mg af cemiplimabi á 3 vikna fresti gefið sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum.

Halda má meðferð áfram þar til sjúkdómur versnar eða eiturvefningar eru óásættanlegar.

Viðbótarmeðferð við áhættumiklu flöguþekjukrabbameini í húð

Ráðlagður skammtur af cemiplimabi gefið sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum er:

- 350 mg á 3 vikna fresti í 12 vikur og síðan 700 mg á 6 vikna fresti, eða
- 350 mg á 3 vikna fresti.

Meðferð má halda áfram fram að endurkomu sjúkdóms, óásættanleg eiturráhrif koma fram eða í allt að 48 vikur af heildarmeðferð.

Aðlögun skammta

Minnkun skammta er ekki ráðlögð. Seinkun lyfjagjafar eða stöðvun hennar getur reynst nauðsynleg á grundvelli einstaklingsbundins öryggis og þols. Ráðlagðar breytingar til að hafa stjórn á aukaverkunum eru í töflu 1.

Nákvæmar leiðbeiningar um meðferð á ónæmismiðluðum aukaverkunum eru í töflu 1 (sjá einnig kafla 4.4 og 4.8).

Tafla 1: Ráðlagðar breytingar á meðferð

Aukaverkun ^a	Alvarleiki ^b	Breyting skammts	Viðbótarinngrip
Ónæmismiðlaðar aukaverkanir			
Lungnabólga (pneumonitis)	2. stigs	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman
		Hefjið aftur notkun LIBTAYO ef lungnabólga batnar og helst á stigi 0 til 1 eftir að barksterar hafa verið minnkaðir í ≤ 10 mg/dag af prednisóni eða jafngildu	
	3. eða 4. stigs eða endurkomið 2. stigs	Hættið alveg notkun lyfsins	Upphafsskammtur með 2 til 4 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman
Ristilbólga	2. eða 3. stigs	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman
		Hefjið aftur notkun LIBTAYO ef ristilbólga eða niðurgangur batnar og helst á stigi 0 til 1 eftir að barksterar hafa verið minnkaðir í ≤ 10 mg/dag af prednisóni eða jafngildu	
	4. stigs eða endurkomið 3. stigs	Hættið alveg notkun lyfsins	Upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman
Lifrabólga	2. stigs með ASAT eða ALAT >3 og $\leq 5 \times \text{ULN}$ (efri eðlileg mörk) eða heildar bilirúbín $>1,5$ og $\leq 3 \times \text{ULN}$	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman
		Hefjið aftur notkun LIBTAYO ef lifrabólga batnar og helst á stigi 0 til 1 eftir að barksterar hafa verið minnkaðir í ≤ 10 mg/dag af prednisóni eða jafngildu eða fer að upphafsgildum ASAT eða ALAT eftir að minnkun barkstera er lokið	
	Stig ≥ 3 með ASAT eða ALAT $>5 \times \text{ULN}$ eða heildar bilirúbín $>3 \times \text{ULN}$	Hættið alveg notkun lyfsins	Upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman
Vanvirkni skjaldkirtils	3. eða 4. stigs	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Hefjið uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormóni samkvæmt klíniskum upplýsingum
		Hefjið aftur notkun LIBTAYO þegar vanvirkni skjaldkirtils fer aftur á stig 0 til 1 eða er að öðru leyti stöðug klínískt	
Ofvirkni skjaldkirtils	3. eða 4. stigs	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Hefjið meðferð við einkennum
		Hefjið aftur notkun LIBTAYO þegar ofvirkni skjaldkirtils gengur til baka á stig 0 til 1 eða stöðugleiki næst að öðru leyti í klínísku tilliti	

Skjaldkirtilsbólga	3. til 4. stigs	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Hefjið meðferð við einkennum
		Hefjið aftur notkun LIBTAYO þegar skjaldkirtilsbólga gengur til baka á stig 0 til 1 eða stöðugleiki næst að öðru leyti í klínísku tilliti	
Heiladingulsbólga	2. til 4. stigs	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman og hormónauppbótarmeðferð samkvæmt klínískum upplýsingum
		Hefjið aftur notkun LIBTAYO ef heiladingulsbólga batnar og helst á stigi 0 til 1 eftir að barksterar hafa verið minnkaðir í ≤ 10 mg/dag af prednisóni eða jafngildu eða stöðugleiki næst að öðru leyti í klínísku tilliti	
Skert starfsemi nýrnahettna	2. til 4. stigs	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman og hormónauppbót samkvæmt klínískum upplýsingum
		Hefjið aftur notkun LIBTAYO ef skert starfsemi nýrnahettna batnar og helst á stigi 0 til 1 eftir að barksterar hafa verið minnkaðir í ≤ 10 mg/dag af prednisóni eða jafngildu eða stöðugleiki næst að öðru leyti í klínísku tilliti	
Sykursýki af tegund 1	3. eða 4. stigs (blóðsykurshækkun)	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Hefjið meðferð með blóðsykurslækkandi lyfjum samkvæmt klínískum upplýsingum
		Hefjið aftur notkun LIBTAYO þegar sykursýki fer aftur á stig 0 til 1 eða stöðugleiki næst að öðru leyti í klínísku tilliti	
Aukaverkanir á húð	2. stigs sem stendur yfir lengur en 1 viku, stig 3 eða grunur um Stevens-Johnsons heilkenni eða húðþekjudrepslos	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman
	4. stigs eða staðfest Stevens-Johnsons heilkenni eða húðþekjudrepslos	Hefjið aftur notkun LIBTAYO ef húðviðbrögð batna og haldast á stigi 0 til 1 eftir að barksterar hafa verið minnkaðir í ≤ 10 mg/dag af prednisóni eða jafngildu	
		Hættið alveg notkun lyfsins	Upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman
Ónæmismiðluð húðviðbrögð eða aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir hjá sjúklingum með fyrri meðferð með idelalisíbi	2. stigs	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Hefjið meðferð tafarlaust, þ.m.t. upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman
	3. eða 4. stigs (að	Hefjið aftur notkun LIBTAYO ef húðviðbrögð eða aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir batna og haldast á stigi 0 til 1 eftir að barksterar hafa verið minnkaðir í ≤ 10 mg/dag af prednisóni eða jafngildu	
		Hættið alveg notkun	Hefjið meðferð tafarlaust,

	undanskildum innkirtlakvillum) eða endurkomnar 2. stigs	lyfsins	þ.m.t. upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman
Nýrnabólga ásamt skertri nýrnastarfsemi	2. stigs aukið kreatínín	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman
		Hefjið aftur notkun LIBTAYO ef nýrnabólga batnar og helst á stigi 0 til 1 eftir að barksterar hafa verið minnkaðir í ≤ 10 mg/dag af prednisóni eða jafngildu	
	3. eða 4. stigs aukið kreatínín	Hættið alveg notkun lyfsins	Upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu með minnkun skammts smám saman
Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir (að meðtöldu en ekki einskorðað við heila- og mænubólgu með æxlissjúkdómi, heilahimnubólgu, vöðvabólgu, höfnun ígræðslu líffæris, hýsilssótt (graft-vs-host disease), Guillain-Barré heilkenni, bólgu í miðtaugakerfi, langvinnan afmýlandi bólgufjölda- og rôtarkvilla, heilabólgu, vöðvaslensfár, útlægan taugakvilla, hjartavöðvabólgu, gollurhúsbólgu, ónæmis-blóðflagnafæð, æðabólgu, liðbólgu, vöðvamáttleysi, vöðvaverki, fjölvöðvagigt, Sjögrens heilkenni, kláða, glærubólgu, ónæmismiðlaða magabólgu og munnbólgu og traffrumnager með rauðkornaáti)	2. eða 3. stigs á grundvelli aukaverkunar	Gerið hlé á notkun LIBTAYO	Hefjið meðferð við einkennum, þ.m.t. upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu samkvæmt klínískum upplýsingum, með minnkun skammts smám saman
		Hefjið aftur notkun LIBTAYO ef aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir batna og haldast á stigi 0 til 1 eftir að barksterar hafa verið minnkaðir í ≤ 10 mg/dag af prednisóni eða jafngildu	
	– 3. stigs á grundvelli aukaverkunar eða 4. stigs (að undanskildum innkirtlakvillum) – 3. eða 4. stigs eiturvekun á taugakerfi – 3. eða 4. stigs hjartavöðvabólga eða gollurhúsbólga – Staðfest traffrumnager með rauðkornaáti – 3. stigs endurkomin ónæmismiðluð aukaverkun – 2. eða 3. stigs þrálát ónæmismiðluð aukaverkun sem varir í 12 vikur eða lengur (að undanskildum innkirtlakvillum) – Ekki mögulegt að minnka skammta barkstera í 10 mg eða	Hættið alveg notkun lyfsins	Upphafsskammtur með 1 til 2 mg/kg/dag af prednisóni eða jafngildu samkvæmt klínískum upplýsingum, með minnkun skammts smám saman

	minna af prednisóni eða jafngildu á dag innan 12 vikna		
Innrennslistengd viðbrögð^a			
Viðbrögð tengd innrennsli	1. eða 2. stigs	Gerið hlé eða hægið á innrennslisþraðanum	Hefjið meðferð við einkennum
	3. eða 4. stigs	Hættið alveg notkun lyfsins	

ALAT: alanín aminótransferasi; ASAT: aspartat aminótransferasi; ULN: upper limit of normal (efri eðlileg mörk).

a. Sjá einnig kafla 4.4 og 4.8

b. Eiturverkun skal flokka samkvæmt nógildandi útgáfu af National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE).

Sjúklingakort

Allir sem ávísa LIBTAYO skulu þekkja fræðsluefnið og upplýsa sjúklingana um sjúklingakortið og útskýra hvað á að gera ef einhver einkenni ónæmismíðlaðra aukaverkana og innrennslistengdra viðbragða koma fram. Læknirinn mun afhenda hverjum sjúklingi sjúklingakort.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun LIBTAYO hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Núverandi upplýsingum er lýst í kafla 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammtastærðir á grundvelli þeirra.

Aldraðir

Ekki er mælt með því að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum. Útsetning fyrir cemiplimabi er svipuð hjá öllum aldurshópum (sjá kafla 5.1 og 5.2). Upplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum ≥75 ára sem fá cemiplimab sem einlyfjameðferð.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með því að breyta skömmtum LIBTAYO hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um LIBTAYO hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, kreatínínúthreinsun 15 til 29 ml/mín (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er mælt með því að breyta skömmtum LIBTAYO hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á lifrastarfsemi. LIBTAYO hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi. Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi til að hægt sé að ráðleggja skammta á grundvelli þeirra (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

LIBTAYO er til notkunar í bláæð. Það er gefið með innrennsli í bláæð á 30 mínútum í gegnum innrennslisslöngu sem inniheldur sæfða slöngusíu (in-line) eða viðbætta síu (add-on), án sótthitavalda, með lítilli próteinbindingu, (0,2 míkrón til 5 míkrón gatastærð).

Ekki má gefa önnur lyf samhliða í gegnum sömu innrennslisslöngu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnið eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Alvarlegar og banvænar ónæmismiðlaðar aukaverkanir hafa komið fram við notkun cemiplimabs (sjá kafla 4.2 og kafla 4.8). Þessar ónæmismiðluðu aukaverkanir geta náð til hvaða líffærakerfis sem er. Ónæmismiðlaðar aukaverkanir geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með cemiplimabi stendur. Samt sem áður geta ónæmismiðlaðar aukaverkanir komið fram eftir að meðferð með cemiplimabi hefur verið hætt.

Leiðbeiningar fyrir ónæmismiðlaðar aukaverkanir eiga bæði við um cemiplimab sem einlyfjameðferð og ásamt krabbameinslyfjameðferð.

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir sem hafa áhrif á fleiri en eitt líffærakerfi geta komið fram samtímis, svo sem vöðvabólga og hjartavöðvabólga eða vöðvaslensfár, hjá sjúklingum sem fá meðferð með cemiplimabi eða öðrum PD-1/PD-L1 blokkum.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna ónæmismiðlaðra aukaverkana. Ónæmismiðlaðar aukaverkanir skal meðhöndla með breytingum á meðferð með cemiplimabi, hormónauppbótarmeðferð (samkvæmt klínískum upplýsingum) og barksterum. Ef grunur er um ónæmismiðlaðar aukaverkanir skal meta sjúklinga til að staðfesta ónæmismiðlaða aukaverkun og til að útiloka aðrar mögulegar orsakir þ.m.t. sýkingu. Gera skal hlé á eða stöðva endanlega notkun cemiplimabs eftir alvarleika aukaverkunarinnar (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með undirliggjandi sjálfsofnæmissjúkdóm (AID) benda niðurstöður úr athugunarrannsóknnum til þess að hætta á ónæmismiðluðum aukaverkunum eftir meðferð með ónæmifeitirlitshemli geti verið aukin samanborið við áhættuna hjá sjúklingum án fyrirbyggjandi sjálfsofnæmissjúkdóms. Að auki voru köst vegna undirliggjandi sjálfsofnæmissjúkdómum tíð, en meirihluti kastanna var vægur og viðráðanlegur.

Ónæmismiðluð lungnabólga (pneumonitis)

Ónæmismiðluð lungnabólga hefur komið fram, þ.m.t. banvæn tilvik sem samkvæmt skilgreiningu þarf að nota bakstera við og engin önnur skýr orsök er til staðar, hjá sjúklingum sem fá cemiplimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna lungnabólgu og útiloka skal aðrar orsakir en ónæmismiðlaða lungnabólgu. Sjúklingar með grunaða lungnabólgu skal meta með röntgenmyndatöku eins og við á byggt á klínísku mati og meðhöndla með barksterum og breytingum á meðferð með cemiplimabi (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðluð ristilbólga

Ónæmismiðlaður niðurgangur eða ristilbólga, sem samkvæmt skilgreiningu þarf að nota bakstera við og engin önnur skýr orsök er til staðar, hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá cemiplimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna niðurgangs eða ristilbólgu og meðhöndla með breytingum á meðferð með cemiplimabi, lyfjum gegn niðurgangi og barksterum (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðluð lifrabólga

Ónæmismiðluð lifrabólga, þ.m.t. banvæn tilvik, sem samkvæmt skilgreiningu þarf að nota bakstera við og engin önnur skýr orsök er til staðar, hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá cemiplimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til óeðlilegra lifrarprófa og með reglubundnum hætti meðan á meðferð stendur eins og við á byggt á klínísku mati og meðhöndla með breytingum á barksterum og breytingum á meðferð með cemiplimabi (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar, skilgreindir sem innkirtlakvillar sem koma upp við meðferð með

enga aðra skýra orsök, hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá cemiplimab (sjá kafla 4.8).

Skjaldkirtilskvillar (vanvirkni skjaldkirtils/ofvirkni skjaldkirtils/skjaldkirtilsbólga)

Ónæmismiðlaðir skjaldkirtilskvillar hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá cemiplimab. Skjaldkirtilsbólga getur verið til staðar án þess að fram komi breytingar á prófi fyrir starfsemi skjaldkirtils. Vanvirkni skjaldkirtils getur komið í kjölfar ofvirkni skjaldkirtils. Skjaldkirtilskvillar geta komir fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Fylgjast skal með sjúklingum hvað varðar breytingar á starfsemi skjaldkirtils við upphaf meðferðar og með reglubundum hætti meðan á meðferð stendur eins og við á byggt á klínísku mati (sjá kafla 4.8). Sjúklinga skal meðhöndla með hormónauppbótarmeðferð (ef við á) og breytingum á meðferð með cemiplimabi. Ofvirkni skjaldkirtils skal meðhöndla í samræmi við hefðbundnar læknisáðferðir (sjá kafla 4.2).

Heiladingulsbólga

Ónæmismiðluð heiladingulsbólga hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá cemiplimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna heiladingulsbólgu og meðhöndla með breytingum á meðferð með cemiplimabi, barksterum og hormónauppbót, samkvæmt klínískum upplýsingum (sjá kafla 4.2).

Vanstarfsemi nýrnahettna

Vanstarfsemi nýrnahettna hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá cemiplimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna skerðingar á starfsemi nýrnahettna meðan á meðferð stendur og eftir meðferð og meðhöndla með breytingum á meðferð með cemiplimabi, barksterum og hormónauppbót, samkvæmt klínískum upplýsingum (sjá kafla 4.2).

Sykursýki af tegund 1

Ónæmismiðluð sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki, hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá cemiplimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til blóðsykurshækkunar og teikna og einkenna sykursýki eins og við á byggt á klínísku mati og meðhöndla með sykursýkislyfjum til inntöku eða insúlíni og með breytingum á meðferð með cemiplimabi (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir í húð

Greint hefur verið frá ónæmismiðluðum aukaverkunum í húð, sem samkvæmt skilgreiningu þarf að nota bakstera við og engin önnur skýr orsök er til staðar, þ. á m. verulegum aukaverkunum í húð, eins og Stevens-Johnsons heilkenni og húðþekjudrepslosi (sum tilvik banvæn) og öðrum aukaverkunum í húð eins og útbrotum, regnbogaröða, blöðrusóttarlíki, í tengslum við meðferð með cemiplimabi (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum hvað varðar staðfestingu á grun um verulegar aukaverkanir á húð og útiloka aðrar orsakir. Meðhöndla skal sjúklinga með barksterum og breytingum á meðferð með cemiplimabi (sjá kafla 4.2). Vegna einkenna eða teikna um Stevens-Johnsons heilkenni og húðþekjudrepslos skal vísa sjúklingnum í sérfræðilega umsjá vegna mats og meðferðar og annast sjúkling með breytingum á meðferð (sjá kafla 4.2).

Stevens-Johnsons heilkenni, banvænt húðþekjudrepslos og munnbólga kom fram eftir einn skammt af cemiplimabi hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið idelalisib og tóku þátt í klínískri rannsókn þar sem lagt var mat á cemiplimab við eitilæxli, ekki Hodgkins, og höfðu nýlega fengið sýklalyf sem innihélt súlfá (sjá kafla 4.8). Meðhöndla skal sjúklinga með barksterum og breytingum á meðferð með cemiplimabi eins og lýst var á undan (sjá kafla 4.2).

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Ónæmismiðluð nýrnabólga, þ.m.t. banvænt tilfelli, sem samkvæmt skilgreiningu þarf að nota bakstera við og engin önnur skýr orsök er til staðar, hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá cemiplimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með breytingum á nýrnastarfsemi sjúklinga. Sjúklinga skal meðhöndla með barksterum og breytingum á meðferð með cemiplimabi (sjá kafla 4.2).

Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Sést hafa aðrar banvænar og lífshættulegar ónæmismiðlaðar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengið hafa cemiplimab, þ. á m. heila- og mænubólga með æxlissjúkdómi, heilahimnubólga, vöðvaþroti, hjartavöðvabólga og brisbólga (sjá kafla 4.8 varðandi aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir).

Greint hefur verið frá blóðrubólgu án sýkingar með öðrum PD-1/PD-L1 blokkum.

Meta skal grun um ónæmismiðlaðar aukaverkanir til að útiloka aðrar orsakir. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna ónæmismiðlaðra aukaverkana og meðhöndla með barksterum og breytingum á meðferð með cemiplimabi, samkvæmt klínískum upplýsingum (sjá kafla 4.2 og kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um höfnun líffæris eftir ígræðslu hjá sjúklingum sem fá meðferð með PD-1 hemlum. Meðferð með cemiplimabi getur aukið hættuna á höfnun líffæris hjá ígræðsluþegum. Hjá þeim sjúklingum skal íhuga ávinning meðferðar með cemiplimabi með tilliti til hugsanlegrar höfnunar líffæris. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum hýsilssóttar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með öðrum PD-1/PD-L1 blokkum í tengslum við ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna.

Greint hefur verið frá traffrumnageri með rauðkornaáti (HLH) hjá sjúklingum sem fá cemiplimab (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til klínískra teikna og einkenna HLH. Ef HLH hefur verið staðfest skal hætta gjöf cemiplimabs og hefja meðferð við HLH (sjá kafla 4.2).

Innrennslistengd viðbrögð

Cemiplimab getur valdið verulegum eða lífshættulegum innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna innrennslistengdra viðbragða og meðhöndla með barksterum og breytingum á meðferð með cemiplimabi. Gera skal hlé á notkun cemiplimabs eða hægja á hraða innrennslis við væg eða miðlungsmikil innrennslistengd viðbrögð. Stöðva skal innrennslið og hætta notkun cemiplimabs fyrir fullt og allt við veruleg (3. stigs) eða lífshættuleg (4. stigs) innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar útilokaðir frá klínískum rannsóknum

Sjúklingar með virka sýkingu sem voru með ónæmisbrest, sögu um sjálfsnæmissjúkdóma, færniskor samkvæmt ECOG ≥ 2 eða sögu um millivefslungnasjúkdóm voru ekki teknir með. Sjá heildarlista í kafla 5.1 yfir sjúklinga sem útilokaðir voru frá klínískum rannsóknum.

Vegna þess að upplýsingar liggja ekki fyrir skal nota cemiplimab með varúð hjá þessum hópum eftir vandlegt mat á hlutfalli ávinnings og áhættu fyrir sjúklinginn.

Hjálparefni

Hvert 7 ml hettuglas inniheldur 105 mg af L-prólíni og 14 mg af pólýsorbati 80.

L-prólin getur verið skaðlegt sjúklingum með prólínhækkun í blóði af tegund I eða af tegund II.

Lyfið inniheldur pólýsorbati 80 sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með tilliti til lyfjahvarfa á cemiplimabi. Forðast skal notkun altækra barkstera eða ónæmisbælandi lyfja áður en meðferð með cemiplimabi er hafin, fyrir utan lífeðlisfræðilegra skammta af altækum barksterum (≤ 10 mg/dag af prednisóni eða jafngilt), vegna hugsanlegra áhrifa þeirra á lyfhrifavirkni og verkun cemiplimabs. Þó má nota altæka barkstera eða önnur ónæmisbælandi lyf eftir að meðferð með cemiplimabi er hafin til að meðhöndla ónæmismiðlaðar aukaverkanir (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með cemiplimabi stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammtinn af cemiplimabi.

Meðganga

Æxlunarrannsóknir með cemiplimabi hafa ekki verið gerðar á dýrum. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun cemiplimabs á meðgöngu hjá mönnum. Dýrarrannsóknir hafa sýnt að hömlun á PD-1/PD-L1 ferlinu getur leitt til aukinnar hættu á ónæmismiðlaðri höfnun á fóstri í þroska sem leiðir til fósturláts (sjá kafla 5.3).

Vitað er að IgG4 manna fer yfir fylgjuþröskuldinn og cemiplimab er IgG4. Þess vegna er mögulegt að cemiplimab geti borist frá móður til fósturs á þroskaskeiði. Notkun cemiplimabs er ekki ráðlögð á meðgöngu og hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn nema klíniskur ávinningur vegi þyngra en möguleg áhætta.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort cemiplimab skilst út í brjóstamjólk. Þekkt er að mótefni (þ. á m. IgG4) skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungabörn sem eru á brjósti.

Ef kona velur að fá meðferð með cemiplimabi skal gefa henni fyrirmæli um að hafa barnið ekki á brjósti meðan á meðferð með cemiplimabi stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um möguleg áhrif cemiplimabs á frjósemi. Engin áhrif á matsgildi hvað varðar frjósemi eða á æxlunarfæri karl- eða kvendýra komu fram í 3 mánaða frjósemisrannsókn með endurteknum skömmtum hjá kynþroska krabbaloðöpum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cemiplimab hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá þreytu í kjölfar meðferðar með cemiplimabi (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir geta komið fram með cemiplimabi. Flestar þeirra, þ. á m. verulegar aukaverkanir, hjaðna eftir að viðeigandi lyfjameðferð er hafin eða notkun cemiplimabs stöðvuð (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ síðar).

Cemiplimab sem einlyfjameðferð

Öryggi cemiplimabs sem einlyfjameðferð var metið hjá 1.281 sjúklingi með langt gengin illkynja æxli, sem fékk cemiplimab sem einlyfjameðferð í 5 klínískum rannsóknum. Miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir cemiplimabi var 28 vikur (bil: 2 dagar til 144 vikur).

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir komu fram hjá 21% sjúklinga sem fengu meðferð með cemiplimabi í klínískum rannsóknum þ. á m. 5. stigs (0,3%) 4. stigs (0,6%), 3. stigs (5,7%) og 2. stigs (11,2%). Ónæmismiðlaðar aukaverkanir leiddu til þess að meðferð með cemiplimabi var hætt endanlega hjá 4,6% sjúklinga. Algengustu ónæmismiðluðu aukaverkanirnar voru vanvirkni skjaldkirtils (6,8%), ofvirkni skjaldkirtils (3,0%), ónæmismiðluð lungnabólga (2,6%), ónæmismiðluð lifrabólga, (2,4%), ónæmismiðluð ristilbólga (2,0%) og ónæmismiðlaðar aukaverkanir í húð (1,9%) (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ síðar, sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun í kafla 4.4 og ráðlagðar breytingar á meðferð í kafla 4.2).

Aukaverkanir voru alvarlegar hjá 32,4% sjúklinga.

Aukaverkanir leiddu til þess að notkun cemiplimabs var hætt endanlega hjá 9,4% sjúklinga.

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum í húð, þ.m.t. Stevens-Johnsons heilkenni og húðþekjudrepslosi í tengslum við meðferð með cemiplimabi (sjá kafla 4.4).

Cemiplimab sem viðbótarmeðferð við flöguþekjukrabbamein í húð

Öryggi cemiplimabs sem einlyfjameðferð í viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í húð í mikilli hættu á endurkomu var metið hjá 205 sjúklingum í C-POST rannsókninni. Miðgildi útsetningartíma var 47,9 vikur (á bilinu: 3 vikur til 52 vikur) í cemiplimab hópnum.

Öryggisupplýsingar um notkun cemiplimabs sem viðbótarmeðferð í C-POST rannsókninni eru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar um cemiplimab einlyfjameðferð við langt gengnum krabbameinum. Tíðni ónæmismiðlaðra aukaverkana af cemiplimab sem einlyfjameðferð í C-POST rannsókninni var 22,9% samanborið við 20,8% hjá hópnum sem fékk einlyfjameðferð við langt gengnu illkynja æxli.

Aukaverkanir voru alvarlegar hjá 17,6% sjúklinga.

Aukaverkanir leiddu til þess að meðferð með cemiplimabi var endanlega hætt hjá 9,8% sjúklinga.

Cemiplimab ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínu

Öryggi cemiplimabs ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínu var metið í klínískri rannsókn með 465 sjúklingum með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, eða með meinvörpum. Miðgildi tímalengdar útsetningar var 38,5 vikur (10 dagar til 102,6 vikur) hjá þeim sem fengu cemiplimab og krabbameinslyfjameðferð og 21,3 vikur (4 dagar til 95 vikur) hjá þeim sem fengu krabbameinslyfjameðferð.

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir komu fram hjá 18,9% sjúklinga þ. á m. 5. stigs (0,3%), 3. stigs (2,6%), og 2. stigs (7,4%). Ónæmismiðlaðar aukaverkanir leiddu til þess að meðferð með cemiplimabi var hætt endanlega hjá 1,0% sjúklinga. Algengustu ónæmismiðluðu aukaverkanirnar voru vanvirkni skjaldkirtils (7,7%), ofvirkni skjaldkirtils (5,1%), aukning stýrihormóns skjaldkirtils í blóði (4,2%), ónæmismiðlaðar aukaverkanir í húð (1,9%), ónæmismiðluð lungnabólga (1,9%), og lækun stýrihormóns skjaldkirtils í blóði (1,6%) (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér á eftir, „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“ í kafla 4.4 og „Ráðlagðar breytingar á meðferð“ í kafla 4.2).

Aukaverkanir voru alvarlegar hjá 25,3% sjúklinga.

Aukaverkanir leiddu til þess að notkun cemiplimabs var hætt endanlega hjá 5,1% sjúklinga.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem komu fram samkvæmt gagnagrunni fyrir einlyfjameðferð og hjá sjúklingum sem fengu cemiplimabi ásamt krabbameinslyfjameðferð eru taldar upp í töflu 2 samkvæmt líffæraflokk og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Aukaverkanir sem vitað er að komi fram með cemiplimabi eða þáttum í samsettri meðferð þegar þeir eru gefnir einir og sér geta komið fram meðan á meðferð með þessum lyfjum í samsettri meðferð stendur.

Tafla 2: Tafla með aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu cemiplimab einlyfjameðferð og cemiplimab ásamt krabbameinslyfjameðferð

	Cemiplimab einlyfjameðferð		Cemiplimab ásamt krabbameinslyfjameðferð	
Líffæraflokkur Kjörheiti	Hvaða stig sem er %	3.-5. stig (%)	Hvaða stig sem er %	3.-5. stig (%)

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra						
Sýking í efri hluta öndunarvegar ^a	Mjög algengar	10,9	0,4			
Þvagfærasýking ^b	Algengar	8,4	2,3			
Blóð og eitlar						
Blóðleysi	Mjög algengar	15,0	5,2	Mjög algengar	43,6	9,9
Daufkyrningafæð				Mjög algengar	15,4	5,8
Blóðflagnafæð				Mjög algengar	13,1	2,6
Traffrumnager með rauðkornaáti ^d	Tíðni ekki þekkt	--	--			
Önæmiskerfi						
Innrennslistengd viðbrögð	Algengar	3,3	<0,1	Sjaldgæfar	0,3	0
Blóðflagnafæð ^c	Sjaldgæfar	0,9	0			
Sjögrens heilkenni	Sjaldgæfar	0,2	0			
Höfnun líffæraígræðslu ^d	Tíðni ekki þekkt	--	--			
Innkirtlar						
Vanvirkni skjaldkirtils ^e	Algengar	6,8	<0,1	Algengar	7,7	0,3
Ofvirkni skjaldkirtils	Algengar	3,0	<0,1	Algengar	5,1	0
Skjaldkirtilsbólga ^f	Sjaldgæfar	0,6	0	Sjaldgæfar	0,6	0
Heildingulsbólga ^g	Sjaldgæfar	0,5	0,2			
Skert starfsemi nýrnahettna	Sjaldgæfar	0,5	0,5			
Sykursýki af tegund 1 ^h	Mjög sjaldgæfar	<0,1	<0,1	Sjaldgæfar	0,3	0
Taugakerfi						
Höfuðverkur	Algengar	8,0	0,3			
Úttaugakvilli ⁱ	Algengar	1,3	<0,1	Mjög algengar	21,2	0
Heilahimnubólga ^j	Mjög sjaldgæfar	<0,1	<0,1			
Heilakvilli	Mjög sjaldgæfar	<0,1	<0,1			
Vöðvaslensfár	Mjög sjaldgæfar	<0,1	0			
Heila- og mænubólga með æxlissjúkdómi	Mjög sjaldgæfar	<0,1	<0,1			
Langvinnur afmýlandi bólgufjölda- og rótarkvilli	Mjög sjaldgæfar	<0,1	0			
Augu						
Glærubólga	Mjög sjaldgæfar	<0,1	0			
Æðahjúpsbólga	Mjög sjaldgæfar	<0,1	<0,1			
Hjarta						
Hjartavöðvabólga ^k	Sjaldgæfar	0,5	0,3			
Gollurshússbólga ^l	Sjaldgæfar	0,3	0,2			
Æðar						
Háþrýstingur ^m	Algengar	5,7	2,6			
Efnaskipti og næring						
Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	13,0	0,6	Mjög algengar	17,0	1,0
Blóðsykurshækkun				Mjög algengar	17,6	1,9
Minnkað albúmín í blóði				Mjög algengar	10,3	0,6
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti						
Hósti ⁿ	Mjög algengar	10,8	0,2			
Mæði ^o	Algengar	9,7	1,2	Mjög algengar	12,8	2,2
Lungnabólga ^p	Algengar	3,3	1,1	Algengar	4,2	0,6
Meltingarfæri						
Ógleði	Mjög algengar	14,7	0,2	Mjög algengar	25,0	0
Niðurgangur	Mjög algengar	16,3	0,7	Mjög algengar	10,6	1,3
Hægðatregða	Mjög algengar	12,3	0,2	Mjög algengar	13,8	0,3
Kviðverkur ^q	Mjög algengar	11,5	0,7			
Uppköst	Algengar	9,9	0,2	Mjög algengar	12,2	0
Ristilbólga ^r	Algengar	2,0	0,8	Algengar	1,0	0,3
Munnbólga	Algengar	1,8	<0,1			
Magabólga ^s	Sjaldgæfa	0,2	0			
Brisbólga ^t	Sjaldgæfar	0,2	0,2			
Lifur og gall						
Lifrabólga ^u	Algengar	2,7	1,8			

Geðræn vandamál						
Svefnleysi				Mjög algengar	10,9	0
Húð og undirhúð						
Útbrot ^v	Mjög algengar	21,4	1,6	Mjög algengar	12,5	1,3
Kláði ^w	Mjög algengar	12,7	0,2	Algengar	3,5	0
Geislunarhyrning	Algengar	3,7	0			
Hárlos				Mjög algengar	36,9	0
Stoðkerfi og bandvefur						
Verkir í stoðkerfi ^x	Mjög algengar	28,3	1,8	Mjög algengar	26,9	1,3
Liðbólga ^y	Sjaldgæfar	0,9	0,2	Algengar	1,0	0
Vöðvbólga ^z	Sjaldgæfar	0,3	<0,1			
Vöðvaslappleiki	Sjaldgæfar	0,2	0			
Fjölvöðvagigt	Sjaldgæfar	0,2	0			
Nýru og þvagfæri						
Nýrnabólga ^{aa}	Algengar	1,2	0,2	Algengar	2,6	0
Blöðrubólga án sýkingar	Tíðni ekki þekkt	--	--			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað						
Þreyta ^{bb}	Mjög algengar	29,9	2,6	Mjög algengar	23,4	3,8
Hiti ^{cc}	Algengar	8,7	0,2			
Þjúgur ^{dd}	Algengar	7,9	0,4			
Rannsóknaniðurstöður						
Hækkaður alanín amínótransferasi	Algengar	4,6	0,5	Mjög algengar	16,3	2,2
Hækkaður aspartat amínótransferasi	Algengar	4,4	0,7	Mjög algengar	14,7	0,3
Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði	Algengar	1,9	0,2	Algengar	4,5	0
Hækkað kreatínín í blóði	Algengar	1,6	0	Algengar	8,7	0
Hækkaður skjaldvakaörvi í blóði	Sjaldgæfar	0,8	0	Algengar	4,2	0
Hækkaður transamínasi	Sjaldgæfar	0,4	<0,1			
Hækkað bilirúbín í blóði	Sjaldgæfar	0,4	<0,1	Algengar	1,6	0,3
Lækkaður skjaldvakaörvi í blóði	Mjög sjaldgæfar	<0,1	0	Algengar	1,6	0
Þyngdartap				Mjög algengar	11,2	1,3
Hækkaður gamma-glutamyltransferasi				Sjaldgæfar	0,6	0,3

Útgáfa 4.03 af NCI CTCAE var notuð til að kvarða eiturverkanir.

- Sýkingar í efri hluta öndunarvegjar fela í sér sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, nefskoksbólgu, skútabólgu, sýkingu í öndunarvegi, nefslímubólgu, veirusýkingu í efri hluta öndunarvegjar, veirusýkingu í öndunarvegi, kokkbólgu, barkakýlisbólgu, nefslímubólgu af völdum veira, bráða skútabólgu, eitlubólgu og barkabólgu.
- Þvagfærasýking felur í sér þvagfærasýkingu, blöðrubólgu, nýra- og skjóðubólgu, sýkingu í nýrum, bráða nýra- og skjóðubólgu, þvagsýklasótt, bakteriublöðrubólgu, þvagfærasýkingu af völdum kólibaktería, nýraskjóðu- og blöðrubólgu, þvagfærasýkingu af völdum baktería og pseudomonas-þvagfærasýkingu.
- Blóðflagnafæð felur í sér blóðflagnafæð og ónæmisblóðflagnafæð.
- Tilvik eftir markaðssetningu.
- Vanstarfsemi skjaldkirtils felur í sér vanstarfsemi skjaldkirtils og ónæmismiðlaða vanstarfsemi skjaldkirtils.
- Skjaldkirtilsbólga felur í sér skjaldkirtilsbólgu, sjálfsnæmisskjaldkirtilsbólgu og ónæmismiðlaða skjaldkirtilsbólgu.
- Heiladingulsbólga felur í sér heiladingulsbólgu og eitilfrumuheiladingulsbólgu.
- Sýkursýki af tegund 1 felur í sér ketónblóðsýringu af völdum sýkursýki og sýkursýki af tegund 1.
- Úttaugakvilli felur í sér útlægan skyntaugakvilla, útlægan taugakvilla, náladofa, fjöлтаugakvilla, taugabólgu og útlægan hreyfitaugakvilla.
- Heilahimnubólga felur í sér heilahimnubólgu án sýkingar.
- Hjartavöðvabólga felur í sér hjartavöðvabólgu, sjálfsnæmishjartavöðvabólgu og ónæmismiðlaða hjartavöðvabólgu.
- Gollurshússbólga felur í sér sjálfsnæmisgollurshússbólgu og gollurshússbólgu.
- Háþrýstingur felur í sér háþrýsting og háþrýstingskreppu.
- Hósti felur í sér hósta, hósta með slimi og hóstaheilkenni í efri hluta öndunarvegjar.

- o. *Mæði felur í sér mæði og áreynslumæði.*
- p. *Lungnabólga felur í sér lungnabólgu, ónæmismiðlaðan lungnasjúkdóm, millivefslungnasjúkdóm og lungnatrefjun.*
- q. *Kviðverkur felur í sér kviðverk, verk ofarlega í kvið, þaninn kvið, verk neðarlega í kvið, óþægindi í kvið, og verk í meltingarvegi.*
- r. *Ristilbólga felur í sér ristilbólgu, sjálfsnæmisristilbólgu, garnar- og ristilbólgu og ónæmistengda garnar- og ristilbólgu.*
- s. *Magabólga felur í sér magabólgu og ónæmismiðlaða magabólgu.*
- t. *Brisbólga (bráð brisbólga og ónæmismiðluð brisbólga) kom ekki fram í rannsóknunum sem voru teknar með í einlyfjameðferðarhópnum (n=1.281) og tíðnin er byggð á útsetningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cemiplimab einlyfjameðferð í viðkomandi rannsóknum.*
- u. *Lifrabólga felur í sér sjálfsnæmislifrabólgu, ónæmismiðlaða lifrabólgu, lifrabólgu, eiturvekun á lifur, hækkun bilirúbíníðs í blóði, lifrarfrumuskaða, lifrabíln og óeðlilega lifrarstarfsemi.*
- v. *Útbrot fela í sér útbrot, döfnuörðuútbrot, húðbólgu, hörundsroða, kláðaútbrot, ofsakláða, roðaútbrot, blöðruhúðbólgu, örtulika húðbólgu, dröfnuútbrot, sóra, örðuútbrot, blöðruexem, blöðrusóttarlíki, sjálfsnæmishúðbólgu, ofnæmishúðbólgu, ofnæmisexem, lyfjabúthot, þrimlaroða, húðviðbrögð, eiturvekun á húð, flagningshúðbólgu, útbreidda flagningshúðbólgu, sórahúðbólgu, regnbogaróða, flagningsútbrot, ónæmismiðlaða húðbólgu, flatskæning og sórabróður.*
- w. *Kláði felur í sér kláða og ofnæmiskláða.*
- x. *Verkir í stoðkerfi fela í sér liðverk, bakverk, verk í útlimum, stirðleika og óþægindi í stoðkerfi.*
- y. *Liðbólga felur í sér liðbólgu, fjölliðbólgu, sjálfsnæmisliðbólgu og ónæmismiðlaða liðbólgu.*
- z. *Vöðvabólga felur í sér vöðvabólgu og húð og vöðvabólgu.*
- aa. *Nýrnabólga felur í sér bráðan nýrnaskaða, skerta nýrnastarfsemi, ónæmismiðlaða nýrnabólgu, nýrnabólgu, nýrnabíln, píplumillivefsbólga í nýra og eitrunarnýrnabólgu.*
- bb. *Þreyta felur í sér þreytu, þróttleysi og lasleika.*
- cc. *Hiti felur í sér sóthita, ofurhita og hitslag.*
- dd. *Bjúgur felur í sér útlægan bjúg, bjúg í andliti, útlægan þrota, þrota í andliti, staðbundinn bjúg, útbreiddan bjúg og þrota.*

Lýsing á völdum aukaverkunum

Völdu aukaverkanirnar sem lýst er á eftir eru byggðar á öryggisupplýsingum um cemiplimab hjá 1.281 sjúklingi í klínískum rannsóknum við einlyfjameðferð.

Þessar völdu aukaverkanir voru í samræmi við aukaverkanir sem komu fram bæði við gjöf cemiplimab sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með langt gengið illkyynja æxli sem einlyfjameðferð sem viðbótarmeðferð eða ásamt krabbameinslyfjameðferð.

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4)

Ónæmismiðluð lungnabólga

Ónæmismiðluð lungnabólga kom fyrir hjá 33 (2,6%) af 1.281 sjúklingi sem fékk cemiplimab, þ. á m. hjá 4 (0,3%) sjúklingum með 4. stigs lungnabólgu og hjá 8 (0,6%) sjúklingum 3. stigs ónæmismiðlaða lungnabólgu. Ónæmismiðluð lungnabólga leiddi til þess að notkun cemiplimabs var hætt endanlega hjá 17 (1,3%) af 1.281 sjúklingi. Meðal sjúklinganna 33 með ónæmismiðlaða lungnabólgu var miðgildi tímans þar til hún kom fram 2,7 mánuðir (bil: 7 dagar til 22,2 mánuðir) og miðgildi tímalengdarinnar sem lungnabólgan varði var 1,1 mánuður (bil: 5 dagar til 16,9 mánuðir). Tuttugu og sjö af 33 sjúklingum (81,8%) fengu háskammta barkstera í að miðgildi 15 daga (bil: 1 dagur til 5,9 mánuðir). Lungnabólga hafði hjaðnað hjá 20 (60,6%) af sjúklingunum 33 við lok rannsóknartímans.

Ónæmismiðluð ristilbólga

Ónæmismiðlaður niðurgangur eða ristilbólga kom fyrir hjá 25 (2,0%) af 1.281 sjúklingi sem fékk cemiplimab, þ. á m. ónæmismiðlaður niðurgangur eða 3. stigs ristilbólgu hjá 10 (0,8%) sjúklingum. Ónæmismiðlaður niðurgangur eða ristilbólga leiddi til þess að notkun cemiplimabs var hætt endanlega hjá 5 (0,4%) af 1.281 sjúklingi. Meðal sjúklinganna 25 með ónæmismiðlaðan niðurgang eða ristilbólgu var miðgildi tímans þar til hún kom fram 3,8 mánuðir (bil: 1 dagur til 16,6 mánuðir) og miðgildi tímalengdarinnar sem ónæmismiðlaður niðurgangur eða ristilbólga varði var 2,1 mánuðir (bil: 4 dagar til 26,8 mánuðir). Nítján af 25 sjúklingum (76,0%) með ónæmismiðlaðan niðurgang eða ristilbólgu fengu háskammta barkstera í að miðgildi 22 daga (bil: 2 dagar til 5,2 mánuðir). Ónæmismiðlaður niðurgangur eða ristilbólga hafði hjaðnað hjá 14 (56,0%) af sjúklingunum 25 við lok rannsóknartímans.

Ónæmismiðluð lifrabólga

Ónæmismiðluð lifrabólga kom fyrir hjá 31 (2,4%) af 1.281 sjúklingi sem fékk cemiplimab, þ. á m. hjá 1 (<0,1%) sjúklingi með 5. stigs ónæmismiðlaða lifrabólgu, hjá 4 (0,3%) sjúklingum með 4. stigs ónæmismiðlaða lifrabólgu og hjá 21 (1,6%) sjúklingum með 3. stigs ónæmismiðlaða lifrabólgu. Ónæmismiðluð lifrabólga leiddi til þess að notkun cemiplimabs var hætt endanlega hjá 18 (1,4%) af 1.281 sjúklingi. Hjá 31 sjúklingi með ónæmismiðlaða lifrabólgu var miðgildi tímans þar til hún kom fram 2,8 mánuðir (bil: 7 dagar til 22,5 mánuðir) og miðgildi tímalengdarinnar sem lifrabólgan varði var 2,3 mánuðir (bil: 5 dagar til 8,7 mánuðir). Tuttugu og sjö af 31 sjúklingi (87,1%) með ónæmismiðlaða lifrabólgu fengu háskammta barkstera í að miðgildi 24 daga (bil: 2 dagar til 3,8 mánuðir). Lifrabólga hafði hjaðnað hjá 12 (38,7%) af 31 sjúklingi við lok rannsóknartímans.

Ónæmismiðlaðir innkirtlakvillar

Vanvirkni skjaldkirtils kom fyrir hjá 87 (6,8%) af 1.281 sjúklingi sem fékk cemiplimab, þ.m.t. með 3. stigs vanvirkni skjaldkirtils hjá 1 (<0,1%) sjúklingi. Þrír (0,2%) af 1.281 sjúklingi hættu notkun cemiplimabs vegna vanvirkni skjaldkirtils. Meðal sjúklinganna 87 með vanvirkni skjaldkirtils var miðgildi tímans þar til hún kom fram 4,0 mánuðir (bil: 15 dagar til 18,9 mánuðir) miðgildi tímalengdar var 9,2 mánuðir (bil: 1 dagur til 37,1 mánuðir). Vanvirkni skjaldkirtils hafði hjaðnað hjá 5 (5,7%) af sjúklingunum 87 við lok rannsóknartímans.

Ofvirkni skjaldkirtils kom fyrir hjá 39 (3,0%) af 1.281 sjúklingi sem fékk cemiplimab, þ. á m. hjá 1 (<0,1%) sjúklingi með 3. stigs ofvirkni skjaldkirtils af og 11 (0,9%) sjúklingum með 2. stigs ofvirkni. Enginn sjúklingur hætti notkun cemiplimabs vegna ofvirkni skjaldkirtils. Meðal sjúklinganna 39 með ofvirkni skjaldkirtils var miðgildi tímans þar til hún kom fram 1,9 mánuðir (bil: 20 dagar til 23,8 mánuðir) og miðgildi tímalengdar var 1,9 mánuðir (bil: 9 dagar til 32,7 mánuðir). Ofvirkni skjaldkirtils hafði hjaðnað hjá 22 (56,4%) af sjúklingunum 39 við lok rannsóknartímans.

Skjaldkirtilsbólga kom fyrir hjá 8 (0,6%) af 1.281 sjúklingi sem fékk cemiplimab, þ.á m. hjá 4 (0,3%) sjúklingum með 2. stigs skjaldkirtilsbólgu. Enginn sjúklingur hætti notkun cemiplimabs vegna skjaldkirtilsbólgu. Skjaldkirtilsbólga hafði hjaðnað hjá 1 (12,5%) af 8 sjúklingum við lok rannsóknartímans.

Skerðing á starfsemi nýrnahefna kom fyrir hjá 6 (0,5%) af 1.281 sjúklingi sem fékk cemiplimab, þ. á m. hjá 6 (0,5%) sjúklingum með 3. stigs skerðingu á starfsemi nýrnahefna. Einn (<0,1%) af 1.281 sjúklingi hætti notkun cemiplimabs vegna skerðingar á starfsemi nýrnahefna. Meðal sjúklinganna 6 með skerðingu á starfsemi nýrnahefna var miðgildi tímans þar til hún kom fram 7,5 mánuðir (bil: 4,2 mánuðir til 18,3 mánuðir) og miðgildi tímalengdar var 2,9 mánuðir (bil: 22 dagar til 6,1 mánuðir). Tveir af sjúklingunum 6 (33,3%) fengu háskammtameðferð með altækum barksterum. Skerðing á starfsemi nýrnahefna hafði hjaðnað hjá 1 (16,7%) af 6 sjúklingum við lok rannsóknartímans.

Ónæmismiðluð heiladingulsbólga kom fyrir hjá 7 (0,5%) af 1.281 sjúklingi sem fékk cemiplimab, þ.á m. hjá 3 (0,2%) sjúklingum með 3. stigs ónæmismiðlaða heiladingulsbólgu. Einn (<0,1%) af 1.281 sjúklingi hætti notkun cemiplimabs vegna heiladingulsbólgu. Meðal sjúklinganna 7 með heiladingulsbólgu var miðgildi tímans þar til hún kom fram 7,4 mánuðir (bil: 2,5 mánuðir til 10,4 mánuðir) og miðgildi tímalengdar var 2,7 mánuðir (bil: 9 dagar til 34,9 mánuðir). Þrír af sjúklingunum 7 (42,9%) fengu háskammtameðferð með altækum barksterum. Heiladingulsbólga hafði hjaðnað hjá 1 (14,3%) af 7 sjúklingum við lok rannsóknartímans.

Sykursýki af tegund 1 án annarrar skýrrar orsakar kom fyrir hjá 1 (<0,1%) af 1.281 sjúklingi (4. stigs).

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir í húð

Ónæmismiðlaðar aukaverkanir í húð komu fyrir hjá 24 (1,9%) af 1.281 sjúklingi sem fékk cemiplimab, þ. á m. hjá 11 (0,9%) sjúklingum með 3. stigs ónæmismiðlaðar aukaverkanir. Ónæmismiðlaðar aukaverkanir í húð leiddu til þess að notkun cemiplimabs var endanlega hætt hjá 3 (0,2%) af 1.281 sjúklingi. Meðal sjúklinganna 24 með ónæmismiðlaðar aukaverkanir í húð var miðgildi tímans þar til þær komu fram 2,0 mánuðir (bil: 2 dagar til 17,0 mánuðir) og miðgildi tímalengdarinnar sem ónæmismiðlaðar aukaverkanir í húð vörðu var 2,9 mánuðir (bil: 8 dagar til 38,8 mánuðir). Sautján af 24 sjúklingum (70,8%) með ónæmismiðlaðar aukaverkanir í húð fengu háskammta barkstera í að miðgildi 10 daga (bil: 1 dagur til 2,9 mánuðir). Húðviðbrögðin höfðu hjaðnað hjá 17 (70,8%) af sjúklingunum 24 við lok rannsóknartímans.

Ónæmismiðluð nýrnabólga

Ónæmismiðluð nýrnabólga kom fyrir hjá 9 (0,7%) af 1.281 sjúklingi sem fékk cemiplimab, þ. á m. hjá 1 (<0,1%) sjúklingi með 5. stigs ónæmistengda nýrnabólgu og 1 (<0,1%) sjúklingi með 3. stigs ónæmismiðlaða nýrnabólgu. Ónæmismiðluð nýrnabólga leiddi til þess að notkun cemiplimabs var hætt endanlega hjá 2 (0,2%) af 1.281 sjúklingi. Meðal sjúklinganna 9 með ónæmismiðlaða nýrnabólgu var miðgildi tímans þar til hún kom fram 2,1 mánuðir (bil: 14 dagar til 12,5 mánuðir) og miðgildi tímalengdarinnar sem nýrnabólga varði var 1,5 mánuðir (bil: 9 dagar til 5,5 mánuðir). Sex af 9 sjúklingum (66,7%) með ónæmismiðlaða nýrnabólgu fengu háskammta barkstera í að miðgildi 18 dagar (bil: 3 dagar til 1,3 mánuður). Nýrnabólga hafði hjaðnað hjá 7 (77,8%) af 9 sjúklingunum við lok rannsóknartímans.

Aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir

Eftirfarandi ónæmismiðlaðar aukaverkanir sem eru mikilvægar klínískt komu fyrir í lægri tíðni en 1% (nema annað sé tekið fram) af 1.281 sjúklingi sem fékk einlyfjameðferð með cemiplimabi. Tilvikin voru af 3. stigi eða lægri nema annað sé tekið fram:

Taugakerfi: Bakteríulaus heilahimnubólga, heila- og mænubólga með æxlissjúkdómi (5. stigs), langvinnur afmýlandi bólgufjölda- og rótarkvilli, heilabólga, vöðvaslensfár, útlægur taugakvilli^a.

Hjarta: Hjartavöðvabólga^b (5. stigs), gollurshússbólga^c.

Ónæmiskerfi: Ónæmisblóðflagnafæð.

Stoðkerfi og bandvefur: Liðverkir (1,2%), liðbólga^d, vöðvamáttleysi, vöðvaverkir, vöðvabólga^e (4. stigs), fjölvöðvagigt, Sjögrens heilkenni.

Húð og undirhúð: Kláði

Augu: Glærubólga, æðahjúpsbólga^f (4. stigs)

Meltingarfæri: Munnbólga, ónæmismiðluð magabólga, brisbólga (4. stigs).

- a. felur í sér taugabólgu, úttaugakvilla, útlægan skyntaugakvilla og fjöltaugakvilla
- b. felur í sér hjartavöðvabólgu vegna sjálfsnæmis, ónæmismiðlaða hjartavöðvabólgu og hjartavöðvabólgu
- c. felur í sér gollurshússbólgu vegna sjálfsnæmis og gollurshússbólgu
- d. felur í sér liðbólgu, ónæmismiðlaða liðbólgu og fjölleiðabólgu
- e. felur í sér vöðvabólgu og húð- og vöðvabólgu
- f. greint frá í klínískum rannsóknum utan hópaða gagnasafnsins

Eftirfarandi ónæmismiðlaðar aukaverkanir til viðbótar komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð í klínískum rannsóknum: æðabólga, Guillain-Barré heilkenni, bólga í miðtaugakerfi og heilahimnubólga (4. stigs), allar með tíðnina mjög sjaldgæfar.

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með cemiplimabi: glútenóþol, vanstarfsemi í braskirtilsútseytingu.

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð komu fyrir hjá 94 (7,3%) af 1.281 sjúklingi sem fékk cemiplimab einlyfjameðferð, þ. á m. hjá 2 (0,2%) sjúklingum með 3. stigs eða 4. stigs innrennslistengd viðbrögð. Innrennslistengd viðbrögð leiddu til þess að notkun cemiplimabs var hætt endanlega hjá 1 (<0,1%) sjúklingi. Algeng einkenni innrennslistengdra viðbragða voru m.a. ógleði, hiti og uppköst. Níutíu og þrír af 94 (98,9%) sjúklingum höfðu náð sér af innrennslistengdum viðbrögðum við lok rannsóknartímans.

Ónæmissvörun

Eins og á við um öll prótein til meðferðar er möguleiki á ónæmissvörun við cemiplimabi. Í klínískum rannsóknum hjá 1.029 sjúklingum sem fengu meðferð með cemiplimabi mynduðu 2,1% sjúklinga mótefni við meðferðina og um það bil 0,3% sýndu viðvarandi mótefnasvörun. Engin hlutleysandi mótefni hafa sést. Engar vísbendingar voru um breytt lyfjahvörf eða öryggi við myndun mótefna gegn cemiplimabi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Ef ofskömmtn á sér stað skal fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um aukaverkanir og hefja viðeigandi meðferð eftir einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, PD-1/pd1-1 blokkar, ATC-flokkur: L01FF06.

Verkunarháttur

Cemiplimab er að fullu leyti ónæmisglóbúlín G4 (IgG4) einstofna mótefni manna sem binst við PD-1 viðtaka sem stýra frumudauða (programmed cell death) og hamlar víxlverkun þess við bindla þess, PD-L1 og PD-L2. Verkun PD-1 með tilliti til bindlanna PD-L1 og PD-L2, sem eru tjáðir af frumum sem sýna mótefnavaka og er hugsanlega tjáðir af æxlisfrumum og/eða öðrum frumum í nærumhverfi æxlisins, leiðir til hömlunar á starfsemi T-frumu eins og fjölgun, seytingu frumuboðefna og eiturvekun á frumur. Cemiplimab eflir svörun T-frumna, þ.m.t. and-æxlissvörun, með hindrun bindingar PD-1 við PD-L1 og PD-L2 bindla.

Verkun og öryggi

Flöguþekjukrabbamein í húð (CSCC)

Langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð

Verkun og öryggi cemiplimabs hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í húð með meinvörpum (mCSCC) (í eitlum eða fjarlægum) eða staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð (laCSCC) sem ekki gátu gengist undir skurðaðgerð eða geislameðferð í lækningarskyni var rannsakað í klínískri rannsókn R2810-ONC-1540 (rannsókn 1540). Rannsókn 1540 var 2. stigs opin fjölsetra

rannsókn sem náði til 193 sjúklinga með flöguþekjukrabbamein í húð með meinvörpum eða staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð, í hópum 1 til 3, með samanlagt miðgildi heildareftirfylgnitíma 15,7 mánuði. Miðgildi eftirfylgnitímabils var 18,5 mánuðir fyrir hópinn með flöguþekjukrabbamein í húð með meinvörpum sem fékk 3 mg/kg á 2 vikna fresti (hópur 1), 15,5 mánuðir hjá hópnum með staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð sem fékk 3 mg/kg á 2 vikna fresti (hópur 2) og 17,3 mánuðir fyrir hópinn með flöguþekjukrabbamein í húð með meinvörpum sem fékk 350 mg á 3 vikna fresti (hópur 3). Í aukalegum rannsóknarhóp fengu 165 sjúklingar með flöguþekjukrabbamein í húð (með flöguþekjukrabbamein í húð með meinvörpum eða staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð) 350 mg á 3 vikna fresti og miðgildi eftirfylgnitímabils var 8,7 mánuðir (hópur 6).

Sjúklingar með eitthvað af eftirfarandi voru útilokaðir: með sjálfsnæmissjúkdóm þar sem gjöf altæks ónæmisbælandi lyfs var nauðsynleg á síðustu 5 árum; með sögu um líffæraígræðslu; með sögu um lungnabólgu á síðustu 5 árum; höfðu áður fengið meðferð með and-PD-1/PD-L1 blokka eða meðferð með öðrum ónæmishemlum; með virka sýkingu sem þarfnast meðferðar, þ.m.t. þekkta sýkingu af völdum HIV-veiru (human immunodeficiency virus) eða virka sýkingu af völdum lifrabólguveiru B eða lifrabólguveiru C; með langvinnt eitlfrumuhvítblæði; með meinvörp í heila eða færnisör ≥ 2 á Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mælikvarðanum.

Í rannsókn 1540 fengu sjúklingar cemiplimab í bláæð þar til sjúkdómur ágerðist, óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða fyrirhugaðri meðferð var lokið [3 mg/kg á 2 vikna fresti í 96 vikur (hópar 1 og 2) eða 350 mg á 3 vikna fresti í 54 vikur (hópur 3)]. Ef sjúklingar með staðbundinn langt genginn sjúkdóm sýndu fullnægjandi svörun við meðferð var skurðaðgerð í lækningaskyni heimiluð. Svörun æxlis var metin á 8 til 9 vikna fresti (fyrir sjúklinga sem fengu 3 mg/kg á 2 vikna fresti eða 350 mg á 3 vikna fresti, tilgreint í sömu röð). Aðalendapunktur verkunar rannsóknar 1540 var staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) samkvæmt óháðu miðlægu mati (independent central review, ICR). Fyrir sjúklinga með flöguþekjukrabbamein í húð með meinvörpum án útvortis sýnilegra markmeinsenda var ORR ákvarðað með Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST 1.1). Fyrir sjúklinga (með staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð og flöguþekjukrabbamein í húð með meinvörpum) með útvortis sýnilegum markmeinsendum var ORR ákvarðað með samsettum endapunkti sem var blanda af óháðu miðlægu mati á gögnum úr geislarannsóknnum (RECIST 1.1) og stafrænum læknisfræðilegum rannsóknarmyndum (viðmið Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar). Lykilaukaendapunktur var varanleiki svörunar samkvæmt óháðu miðlægu mati. Aðrir aukaendapunktar voru m.a. hlutlægt svörunarhlutfall og varanleiki svörunar samkvæmt mati rannsakandans, lifun án versunar samkvæmt óháðu miðlægu mati og samkvæmt mati rannsakandans, heildarlifun, hlutfall fullrar svörunar samkvæmt óháðu miðlægu mati og breytingar á skori í svörum sjúklings um niðurstöðu á European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30).

Í greiningu á verkun hjá 193 sjúklingum með langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð í rannsókn 1540, í hópum 1 til 3, voru 115 með flöguþekjukrabbamein í húð með meinvörpum og 78 voru með staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð. Miðgildi aldurs var 72 ára (bil: 38 til 96): Sjötíu og átta (40,4%) sjúklingar voru 75 ára eða eldri, 66 sjúklingar (34,2%) voru 65 ára til yngri en 75 ára og 49 sjúklingar (25,4%) voru yngri en 65 ára. Samtals 161 (83,4%) sjúklingur var karl og 187 (96,9%) sjúklingar voru hvítir; færnisör samkvæmt ECOG var 0 (44,6%) og 1 (55,4%). Þrjátíu og þrjú og 7/10 prósent (33,7%) sjúklinga höfðu fengið a.m.k. 1 fyrri meðferð gegn krabbameini, 81,3% sjúklinga höfðu áður gengist undir skurðaðgerð tengda krabbameini og 67,9% sjúklinga höfðu áður fengið geislameðferð. Meðal sjúklinga með flöguþekjukrabbamein í húð með meinvörpum voru 76,5% með fjarlæg meinvörp og 22,6% höfðu aðeins meinvörp í eitlum.

Niðurstöður verkunar samkvæmt lokagreiningu á hópum 1 til 3 í rannsókn 1540 er að finna í töflu 3.

Tafla 3 Niðurstöður verkunar - rannsókn 1540 – flöguþekjukrabbamein í húð með meinvörpum eftir skammtastærðahópum, staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð

Endapunktur verkunar	Flöguþekju- krabbamein í húð með meinvörpum cemiplimab: 3 mg/kg á 2 vikna fresti (hópur 1) (N = 59)	Staðbundið langt gengið flöguþekju- krabbamein í húð cemiplimab: 3 mg/kg á 2 vikna fresti (hópur 2) (N = 78)	Flöguþekju- krabbamein í húð með meinvörpum cemiplimab: 350 mg á 3 vikna fresti (hópur 3) (N = 56)
	ICR	ICR	ICR
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR)^a			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
95% CI fyrir ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Full svörun (CR) ^b	20,3%	12,8%	19,6%
Hlutasvörun (PR)	30,5%	32,1%	26,8%
Stöðugur sjúkdómur (SD)	15,3%	34,6%	14,3%
Ágengur sjúkdómur (PD)	16,9%	12,8%	25,0%
Varanleiki svörunar (DOR)			
Miðgildi ^c (mánuðir)	NR	41,9	41,3
(95% CI)	(20,7; NE)	(20,5; 54,6)	(40,8; 46,3)
Bil (mánuðir)	2,8-38,9	1,9-54,6	4,2-46,3
Sjúklingar með DOR ≥6 mánuðir, %	93,3%	88,6%	96,2%
Tími að svörun (TTR)			
Miðgildi (mánuðir)	1,9	2,1	2,1
Bil (lægsta gildi:hæsta gildi)	(1,7; 21,8)	(1,8; 8,8)	(2,0; 22,8)
Lifun án versnunar (PFS)^{a, c}			
6 mánuðir (95% CI)	66,4% (52,5; 77,1)	72,4% (60,1; 81,5)	60,7% (46,7; 72,1)
12 mánuðir (95% CI)	53,8% (40,0; 65,8)	60,8% (47,8; 71,5)	53,4% (39,5; 65,4)
Heildarlifun (OC)^{a, c}			
12 mánuðir (95% CI)	81,3% (68,7; 89,2)	91,8% (82,6; 96,2)	72,5% (58,6; 82,5)

CI: Öryggisbil; ICR: Óháð miðlægt mat; NR: Náðist ekki; NE: Ekki hægt að meta.

a. Hjá hópum 1, 2 og 3 var miðgildi eftirfylgni 18,5, 15,5 og 17,3 mánuðir, tilgreint í sömu röð.

b. Tekur einungis til sjúklinga sem fengu fullkominn bata af fyrri sjúkdóm í húð; hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð í rannsókn 1540 þurfti að taka vefjasýni til að staðfesta fulla svörun.

c. Byggt á Kaplan Meier mati.

Verkun og PD-L1 staða

Klínísk verkun kom fram óháð stöðu PD-L1 tjáningar æxlis.

Viðbótar meðferð við áhættumiklu flöguþekjukrabbameini í húð

Virknir cemiplimabs var metin í viðbótar meðferðum hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í húð með mikla hættu á endurkomu eftir skurðaðgerð og síðan geislameðferð í C-POST rannsókninni, sem var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra, 3. fasa samanburðarrannsókn með lyfleysu. Þátttakendur í rannsókninni voru í mikilli hættu á endurkomu vegna einkenna í eitlum (útbreiðsla utan hýðis eða ≥ 3 eitlar sem voru fyrir áhrifum) og/eða einkenna sem ekki voru í eitlum (meinvörp í flutningi, T4 meinsemd, innrás í taugakerfi eða staðbundið endurkomið æxli með ≥ 1 viðbótar aukaeinkennum) og luku viðbótar geislameðferð innan 2 til 10 vikna frá slembiröðun.

Útilokaðir voru sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem þurfti að gefa altækt ónæmisbælandi lyf við síðustu 5 ár; saga um líffæraígræðslu; fyrri ósamgena eða samgena stofnfrumuígræðslu, vantepruð sýking með HIV-veiru, lifrabólguveiru B eða lifrabólguveiru C; eða færnis skor ≥ 2 á ECOG

mælikvarða. Sjúklingar með langvinnt eitilfrumuhvítblæði voru gjaldgengir ef þeir höfðu ekki þurft altæka meðferð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði seinustu 6 mánaði.

Í C-POST rannsókninni var 415 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá cemiplimab (N=209) eða lyfleysu (N=206). Í 1. hluta rannsóknarinnar var 334 sjúklingum raðað til að fá annaðhvort 350 mg af cemiplimabi (N=171) eða lyfleysu (N=163) í bláæð á 3 vikna fresti í 12 vikur, og síðan 700 mg af cemiplimabi eða lyfleysu í bláæð á 6 vikna fresti í 36 vikur til viðbótar, og 81 sjúklingi var raðað til að fá 350 mg af cemiplimabi (N=38) eða lyfleysu (N=43) í bláæð á 3 vikna fresti í allt að 48 vikur. Meðferð hélt áfram fram að endurkomu sjúkdóms, þangað til að óásættanleg eituráhrif komu fram eða í allt að 48 vikur.

Í 2. hluta rannsóknarinnar, sem var opinn og valfrjáls, gátu sjúklingar með endurkomu sjúkdómsins á einhverjum tímapunkti á meðan rannsókn stóð og voru í lyfleysuhópnum valið að fá síðari meðferð með 350 mg af cemiplimabi í bláæð á 3 vikna fresti. Sjúklingar sem fengu endurkomu ≥ 3 mánuðum eftir að 48 vikna fyrirhugaðri meðferð með cemiplimab lauk og voru í cemiplimab hópnum gátu fengið 350 mg af cemiplimab í bláæð á 3 vikna fresti. Sjúklingar gátu fengið meðferð í allt að 96 vikur í 2. hluta.

Aðalendapunkturinn var sjúkdómslaus lifun (DFS), skilgreind sem tími frá slembiröðun þar til fyrstu skráðu endurkomu sjúkdómsins samkvæmt mati rannsakanda eða dauða af hvaða orsök sem er. Myndgreiningar voru framkvæmdar í lok hverrar 12 vikna lotu yfir 48 vikurnar. Á eftirfylgnitímabilinu voru myndgreiningar gerðar á fjögurra mánaða fresti fyrstu 2 árin af fyrirhugaðri eftirfylgni og á 6 mánaða fresti eftir það þar til endurkoma kom fram.

Einkenni rannsóknarþýðisins voru: miðgildi aldurs 71 ár (bil: 33 til 95); 83,9% karlar; 91,1% hvítir, 3,1% asískir; 63,6% höfðu ECOG PS 0 og 36,4% höfðu ECOG PS 1. Staðsetning æxlisins var í höfði og hálsi (HN) hjá 82,7% sjúklinga en ekki í höfði og hálsi hjá 17,3% sjúklinga. Áhættumikla einkennið var í eitlum hjá 58,3% sjúklinga en eingöngu utan eitla hjá 41,7% sjúklinga.

Niðurstöður um virkni C-POST rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 4 og mynd 1.

Tafla 4: Niðurstöður um virkni C-POST rannsóknarinnar hjá áhættumiklu flöguþekjukrabbameini í viðbótarmeðferð-frumgreining

Endapunktur verkunara ^a	Cemiplimab:	Lyfleysa
	N = 209	N = 206
Sjúkdómslaus lifun (DFS)		
Fjöldi tilvika, n (%)	24 (11,5%)	65 (31,6%)
Endurkoma sjúkdóms, n (%)	18 (8,6%)	61 (29,6%)
Dauðsföll n (%) ^b	6 (2,9%)	4 (1,9%)
Miðgildi (95% öryggisbil) í mánuðum ^c	NR (NE, NE)	49,4 (48,5, NE)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^d	0,32 (0,20; 0,51)	
p-gildid ^e	<0,0001	

CI: Öryggisbil; NE: Ekki hægt að meta; NR: Ekki náð (Gagnafrestur - 4. október 2024)

a. Miðgildi eftirfylgnitíma: cemiplimab: 24,5 mánuðir; lyfleysa: 23,8 mánuðir

b. Dauðsföll sem voru talin sem tilvik sjúkdómslausrar lifunar að mati rannsakanda; dauðsföll sjúklinga sem áður höfðu fengið endurkomu sjúkdómsins ekki talin með

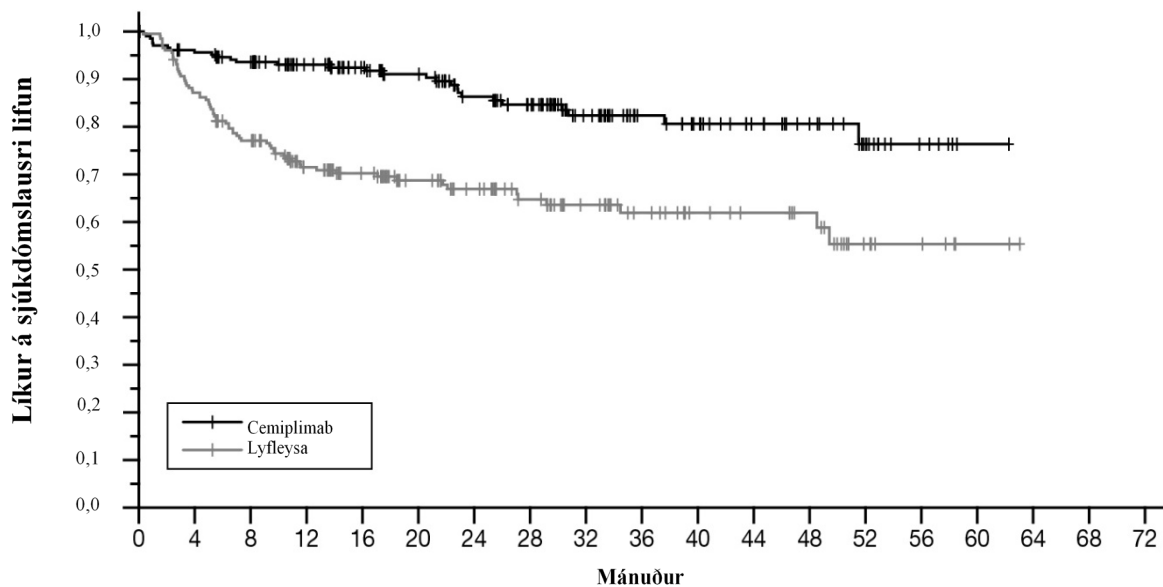
c. Byggt á Kaplan Meier aðferðinni

d. Byggt á lagskiptu líkani áhættuhlutfalls

e. Byggt á tvíhliða p-gildi

Þegar uppfærða greiningin var gerð (gagnafrestur 7. apríl 2025) voru 29 (13,9%) tilvik sjúkdómslausrar lifunar í cemiplimab hópnum og 68 (33,0%) tilvik sjúkdómsfrírar sjúkdóms í lyfleysuhópnum, að miðgildi eftirfylgnitíma sem var 31 mánuður í cemiplimab hópnum og 30 mánuðir í lyfleysuhópnum (HR 0,35; 95% CI 0,23; 0,55). Niðurstöður um heildarlifun voru ekki tilbúnar þegar fyrirfram skilgreind frumgreining fór fram.

Mynd 1: Sjúkdómslaus lifun í C-POST rannsókninni fyrir áhættumikið flöguþekjukrabbamein í húð í viðbótarmeðferð-uppfærð greining^a



	Fjöldi einstaklinga í áhættuhópi																
Cemiplimab	209	193	184	160	138	125	105	94	67	47	39	30	24	15	6	1	0
Lyfleysa	206	176	149	116	101	81	70	58	46	35	27	24	20	9	6	2	0

^a Byggt á uppfærðri greiningu (lok gagnasöfnunar 7. apríl 2025)

Grunnfrumukrabbamein (BCC)

Verkun og öryggi cemiplimabs hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein (laBCC) eða grunnfrumukrabbamein með meinvörpum (mBCC), þegar sjúkdómur hafði versnað við HHI-meðferð, sjúklingar þöldu ekki fyrri HHI-meðferð eða sjúkdómur var aðeins stöðugur eftir 9 mánaða HHI-meðferð (fyrir utan meðferðarhlé), voru rannsökuð í klínískri rannsókn 1620, sem var opin fjölsetra rannsókn án slembiröðunar. Útilokaðir voru sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem þurfti að gefa altækt ónæmisbælandi lyf við innan 5 ára; saga um líffæraígræðslu; fyrri meðferð með and-PD-1/PD-L1 blokka eða meðferð með öðrum ónæmishemlum; sýking með HIV-veiru eða lifrabólguveiru B eða lifrabólguveiru C; eða færniskor ≥ 2 á ECOG mælikvarða.

Sjúklingar fengu cemiplimab 350 mg í bláæð á 3 vikna fresti í 5 lotum sem stóðu í 9 vikur hver og síðan 4 lotum sem stóðu í 12 vikur hver, í allt að 93 meðferðarvikur. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist, eiturvekanir voru óásætlanlegar eða fyrirhugaðri meðferð var lokið. Æxli voru metin á 9 vikna fresti í lotum 1 til 5 og á 12 vikna fresti í lotum 6 til 9. Aðalendapunktur verkunar voru staðfest hlutlægt svörunarhlutfall og varanleiki svörunar skv. óháðu miðlægu mati. Aukaendapunktur verkunar voru m.a. hlutlægt svörunarhlutfall og varanleiki svörunar samkvæmt mati rannsakandans, lifun án versunar sjúkdóms, heildarlifun, hlutfall fullrar svörunar samkvæmt óháðu miðlægu mati og tími fram að fullri svörun. Fyrir sjúklinga með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum án útvortis sýnilegra markmeinsenda var ORR ákvarðað með RECIST 1.1. Fyrir sjúklinga (með staðbundið langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð og flöguþekjukrabbamein í húð með meinvörpum) með útvortis sýnilegum markmeinsendum var ORR ákvarðað með samsettum endapunkti sem var blanda af óháðu miðlægu mati á gögnum úr geislarannsóknnum (RECIST 1.1) og stafrænum læknisfræðilegum rannsóknarmyndum (Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar WHO).

Alls tóku 138 sjúklingar þátt í greiningu á verkun í rannsókn 1620, 84 sjúklingar með staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein og 54 sjúklingar með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum.

Í hópnum með staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein var miðgildi aldurs 70,0 ár (bil: 42 til 89); 31 (37%) sjúklingur var <65 ára og 53 (63%) voru 65 ára og eldri. Alls voru 56 (67%) karlar og 57 (68%) voru hvítir; færniskor samkvæmt ECOG var 0 (61%) og 1 (39%); áttatíu og þrjú prósent (83%) sjúklinga höfðu áður gengist undir a.m.k. 1 skurðaðgerð tengda krabbameini og 35% sjúklinga

höfðu áður gengist undir >3 skurðaðgerðir tengdar krabbameini (miðgildi: 3,0 skurðaðgerðir, bil: 1 til 43); 50% sjúklinga höfðu áður fengið a.m.k. 1 geislameðferð gegn krabbameini (miðgildi: 1,0 geislameðferð, bil: 1 til 6).

Í hópnum með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum var miðgildi aldurs 63,5 ár (bil: 38 til 90): 27 (50%) sjúklingar voru <65 ára og 27 (50%) voru 65 ára eða eldri. Alls voru 38 (70%) karlar og 47 (87%) voru hvítir; færiskor samkvæmt ECOG var 0 (67%) og 1 (33%); áttatíu og fimm prósent (85%) sjúklinga höfðu áður gengist undir a.m.k. 1 skurðaðgerð tengda krabbameini og 28% sjúklinga höfðu áður gengist undir >3 skurðaðgerðir tengdar krabbameini (miðgildi: 2,0 skurðaðgerðir, bil: 1 til 8); 59% sjúklinga höfðu áður fengið a.m.k. 1 geislameðferð gegn krabbameini (miðgildi: 1,0 geislameðferð, bil: 1 til 4).

Allir 138 sjúklingarnir höfðu áður fengið HHI-meðferð og 12% (16/138) sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með bæði vismodegíbi og sonidegíbi (sem aðskildar meðferðir). Af 84 sjúklingum með staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein hættu 71% (60/84) sjúklinga HHI-meðferð vegna versnunar sjúkdóms, 38% (32/84) sjúklinga hættu HHI-meðferð vegna óþols og 2% (2/84) hættu eingöngu vegna skorts á svörun. Af 54 sjúklingum með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum hættu 76% (41/54) sjúklinga HHI-meðferð vegna versnunar sjúkdóms, 33% (18/54) sjúklinga hættu HHI-meðferð vegna óþols og 6% (3/54) hættu eingöngu vegna skorts á svörun. Rannsakendur gátu valið um fleiri en eina ástæðu þess að hætta fyrri HHI-meðferð fyrir hvern sjúkling.

Niðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5: Niðurstöður verkunar í rannsókn 1620 fyrir langt gengið grunnfrumukrabbamein og grunnfrumukrabbamein með meinvörpum

Endapunktur verkunar	Langt gengið grunnfrumukrabbamein	Grunnfrumukrabbamein með meinvörpum
	cemiplimab 350 mg á 3 vikna fresti	cemiplimab 350 mg á 3 vikna fresti
	N=84	N=54
	ICR	ICR
Besta heildarsvörun (BOR)^{a, b, c}		
Hlutlægt svörunarlutfall (ORR: CR+ PR) (95% CI)	27 (32,1%) (22,4; 43,2)	12 (22,2,1%) (12,0; 35,6)
Full svörun (CR) tíðni ^d (95% CI)	6 (7,1%) (2,7; 14,9)	1 (1,9%) (0,0; 9,9)
Hlutasvörun (PR) tíðni	21 (25,0%)	11 (20,4%)
Ágengur sjúkdómur (PD) tíðni	9 (10,7%)	16 (29,6%)
Varanleiki svörunar (DOR)	N=27 með svörun	N=12 með svörun
Miðgildi ^e (mánuðir) (95% CI)	NR (15,5; NE)	16,7 (9,8; NE)
Bil (sem sást) (mánuðir)	2,1 – 36,8+	9,0 – 25,8+
Sjúklingar með DOR ≥6 mánuðir, % ^e (95% CI)	88,5% (68,4; 96,1)	100,0% (100, 100)
Tími að svörun (TTR)	N=27 með svörun	N=12 með svörun
Miðgildi (mánuðir) (Bil)	4,3 (2,1 – 21,4)	3,1 (2,0 – 10,5)

CI: Öryggisbil; +: Sýnir yfirstandandi við síðasta mat; ICR: Óháð miðlægt mat; NR: Náðist ekki; NE: Ekki hægt að meta

a. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni: laBCC: 15,9 mánuðir, mBCC: 8,4 mánuðir

b. Tekur til 2 sjúklinga með staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein sem uppfylltu skilyrði til þátttöku eingöngu á grundvelli „voru ekki með stöðugri sjúkdóm eftir 9 mánaða HHI-meðferð”. Niðurstöður um heildarsvörun skv. óháðu miðlægu mati var stöðugur sjúkdómur hjá 1 sjúklingi og ekki hægt að meta hjá 1 sjúklingi.

c. Tekur til 3 sjúklinga með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum sem uppfylltu skilyrði til þátttöku eingöngu á grundvelli „voru ekki með stöðugri sjúkdóm eftir 9 mánaða HHI-meðferð”. Niðurstöður um heildarsvörun skv. óháðu miðlægu mati var hlutasvörun hjá 1 sjúklingi og stöðugur sjúkdómur hjá 2 sjúklingum.

- d. Hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið grunnfrumkrabbamein í húð í rannsókn 1620 þurfti að taka vefjasýni til að staðfesta fulla svörun.
- e. Byggt á Kaplan Meier mati.

Verkun og PD-L1 staða

Klínísk verkun kom fram óháð stöðu PD-L1 tjáningar æxlis

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Fyrstavalsmeðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með cemiplimab einlyfjameðferð

Verkun og öryggi cemiplimabs samanborið við krabbameinslyfjameðferð þar sem annað lyfið er platínulyf hjá sjúklingum með staðbundið langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem gátu ekki gengist undir lyfja- og geislameðferð í lækningarskyni eða með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum sem tjáir PD-L1 í $\geq 50\%$ æxlisfrumna skv. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx prófi voru metin í rannsókn 1624, sem var opin fjölsetra rannsókn með slembiröðun.

Alls tóku 710 sjúklingar þátt í rannsókninni.

Útilokaðir frá rannsókninni voru sjúklingar með EGFR, ALK eða ROS1 erfðafræðileg litningafrávik í æxli, færniskor samkvæmt ECOG ≥ 2 , sjúkdóma sem kröfðust altækrar ónæmisbælandi meðferðar, ómeðhöndlaða sýkingu af völdum lifrabólgu B eða lifrabólgu C eða HIV-veiru, sögu um millivefslungnasjúkdóm, sem höfðu aldrei reykt eða sem voru með sjálfsmæmissjúkdóm sem þurfti að gefa altækt ónæmisbælandi lyf við á síðustu 2 árum. Meðferð við meinvörpum í heila var leyfð og sjúklingar gátu tekið þátt ef þeir höfðu fengið viðunandi meðferð og höfðu náð aftur taugafræðilegum upphafsgildum í a.m.k. 2 vikur fyrir slembiröðun. Ekki þurfti að staðfesta stöðugleika svörunar með geislaælingum.

Slembiröðun var lagskipt eftir vefjameinafræði (flögufrumna eða ekki flögufrumna) og eftir landsvæði (Evrópa, Asía eða aðrir heimshlutar). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá cemiplimab 350 mg í bláæð á 3 vikna fresti í allt að 108 vikur eða samkvæmt vali rannsakanda um eftirfarandi tveggja lyfja krabbameinslyfjameðferð þar sem annað lyfið var platínulyf í 4 til 6 lotur: paclitaxel + cisplatin eða carboplatin; gemcitabin + cisplatin eða carboplatin; eða pemetrexed + cisplatin eða carboplatin, sem var svo fylgt eftir skv. vali með pemetrexed viðhaldsmeðferð (þessi meðferðaráætlun var ekki ráðlögð hjá sjúklingum með flöguþekjulungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð).

Meðferð með cemiplimabi var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist eða eiturvekanir voru óásættanlegar skv. skilgreiningu RECIST 1.1 eða í allt að 108 vikur. Sjúklingar sem voru með sjúkdóm sem versnaði með cemiplimab meðferð samkvæmt mati óháðrar matsnefndar (independent review committee, IRC) byggt á skilgreiningu RECIST 1.1 fengu að halda áfram meðferð með cemiplimabi ásamt 4 lotum af sértækri krabbameinslyfjameðferð miðað við vefjameinafræði þar til frekari versnun sjúkdóms kom fram. Sjúklingar sem voru með sjúkdóms sem versnaði samkvæmt IRC mati byggt á skilgreiningu RECIST 1.1 í krabbameinslyfjameðferð var leyft að fá cemiplimab meðferð þar til sjúkdómur versnaði enn frekar, óásættanleg eiturvekun kom fram eða í allt að 108 vikur. Af þeim 203 sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð og sem voru með sjúkdóm sem versnaði samkvæmt IRC mati byggt á skilgreiningu RECIST 1.1, skiptu 150 (73,9%) sjúklingar yfir í meðferð með cemiplimabi. Svörun æxlis var metin á 8 vikna fresti. Aðalendapunktur voru heildarlifun (OS) og lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt blinduðu óháðu miðlægu mati ákvarðað með RECIST 1.1. Lykilaukaendapunktur var staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR).

Hjá þessum 710 sjúklingum voru eiginleikar við upphafsgildi: miðgildi aldurs 63 ár (45% voru 65 ára eða eldri), 85% voru karlar, 86% voru hvítir, færniskor samkvæmt ECOG var 0 hjá 27% og 1 hjá 73% og 12% voru með sögu um meinvörp í heila. Sjúkdómseiginleikar voru staðbundið langt gengið krabbamein (16%), krabbamein með meinvörpum (84%), flöguþekjukrabbamein (44%) og önnur krabbamein en flöguþekjukrabbamein (56%).

Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlífunar og lífunar án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá cemiplimab samanborið við krabbameinslyfjameðferð.

Niðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 6, mynd 2 og mynd 3.

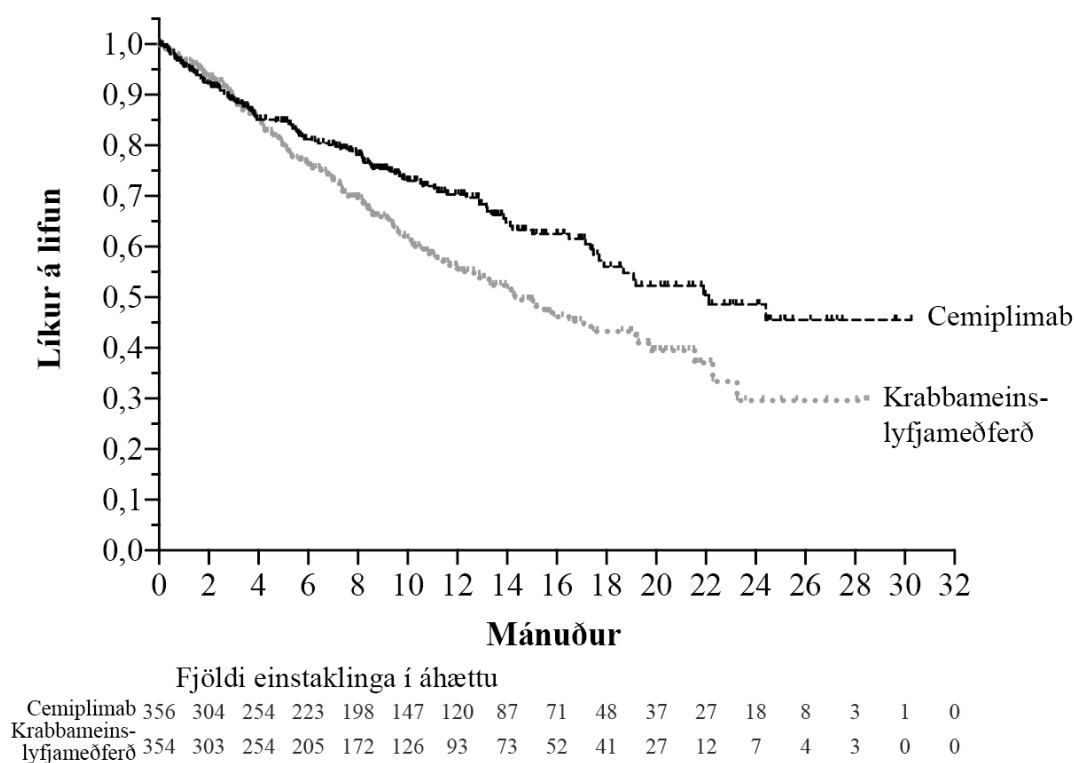
Tafla 6: Niðurstöður verkunar í rannsókn 1624 á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð

Endapunktur verkunar ^a	Cemiplimab 350 mg á 3 vikna fresti N=356	Krabbameins- lyfjameðferð N=354
Heildarlífun (OS)		
Dauðsföll n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Miðgildi í mánuðum (95% CI) ^b	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^c	0,68 (0,53; 0,87)	
p-gildi ^d	0,0022	
Tíðni OS eftir 12 mánuði (95% CI) ^b	70% (64; 75)	56% (49; 62)
Lífun án versnunar sjúkdóms (PFS)		
Tilvik n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Miðgildi í mánuðum (95% CI) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^c	0,59 (0,49; 0,72)	
Tíðni PFS eftir 12 mánuði (95% CI) ^b	38% (32; 44)	7% (4; 11)
Hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) (%)^e		
ORR (95% CI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Full svörun (CR)	3,1	0,8
Hlutasvörun (PR)	33,4	19,8
Varanleiki svörunar	N=130 með svörun	N=73 með svörun
Miðgildi (mánuðir) ^b	21,0	6,0
Bil (mánuðir)	(1,9+; 23,3+)	(1,3+; 16,5+)
Sjúklingar með staðfest DOR ≥6 mánuðir, %	69%	41%

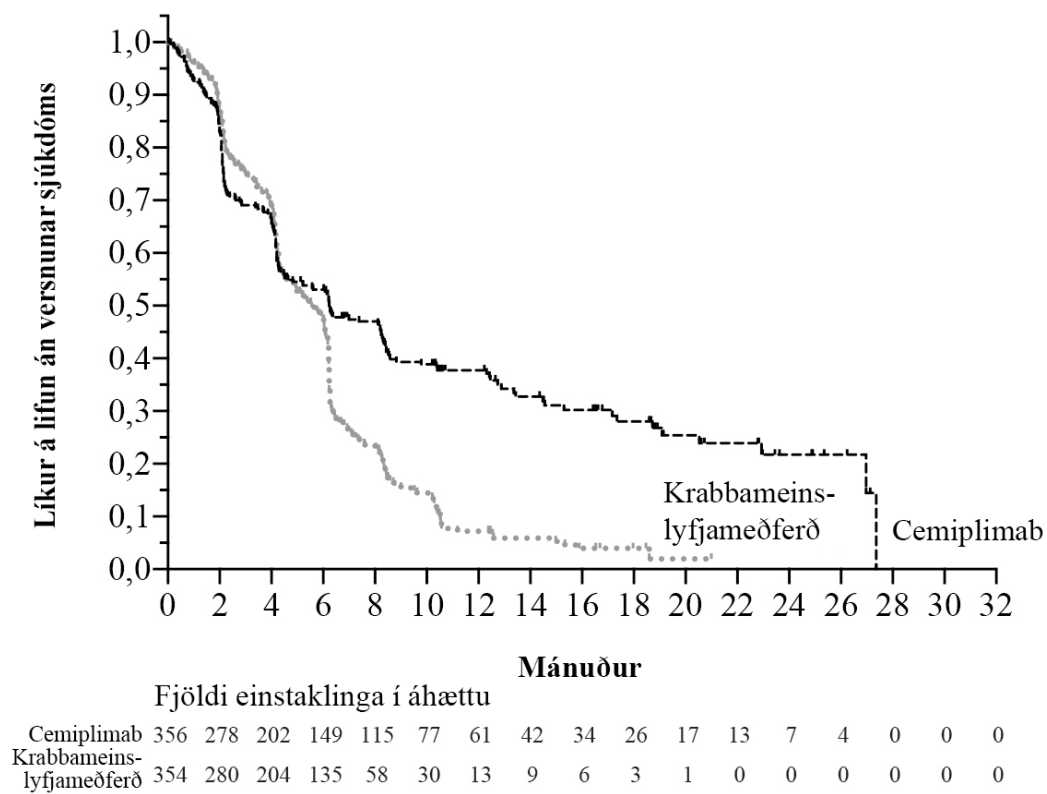
CI: Öryggisbil; NE: Ekki hægt að meta; +: Viðvarandi svörun

- a. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni: cemiplimab: 13,1 mánuðir; krabbameinslyfjameðferð: 13,1 mánuðir
- b. Byggt á Kaplan Meier mati
- c. Byggt á lagskiptu líkani áhættuhlutfalls
- d. Byggt á tvíhliða p-gildi
- e. Byggt á nákvæmu öryggisbili skv. Clopper-Pearson

Mynd 2: Heildarlifun í rannsókn 1624 á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð



Mynd 3: Lifun án versnunar sjúkdóms í rannsókn 1624 á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð



Fyrsta meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með cemiplimabi ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínu

Verkun og öryggi cemiplimabs ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínu var metið í rannsókn 16113 sem var slembiröðuð, fjölsetra og tvíblind með virkum samanburði með 466 sjúklingum með staðbundið langt gengið lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð þegar lyfja-geislameðferð á ekki við, eða með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum án tillits til PD-L1 tjáningar æxlis og sem hafa ekki fengið altæka meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með meinvörpum. Ekki var gert að skilyrði að prófa fyrir erfðafræðilegum litningafrávikum í æxli öðrum en EGFR, ALK eða ROS1 fyrir skráningu í rannsókn 16113.

Sjúklingar með EGFR, ALK eða ROS1 erfðafræðileg litningafrávik í æxli, sjúkdóm þar sem altæk ónæmisbæling er nauðsynleg, virka lifrabólgu B eða lifrabólgu C, HIV sem ekki hefur náðst stjórn á eða yfirstandandi eða nýtilkominn sjálfsonæmissjúkdóm þar sem altæk meðferð er nauðsynleg voru ekki gjaldgengir. Sjúklingar með sögu um meinvörp í heila voru gjaldgengir ef þeir höfðu fengið fullnægjandi meðferð og taugafræðilegu upphafsgildi var náð a.m.k. 2 vikum fyrir slembiröðun. Staðfestingar á stöðugleika eða svörun með geislagreiningu var ekki krafist.

Slembiröðun var lagskipt eftir vefjameinafræði (flögufrumna eða ekki flögufrumna) og PD-L1 tjáningu (<1% og 1% til 49% og ≥50%) samkvæmt VENTANA PD-L1 (SP263) greiningu. Sjúklingum var slembiraðað (2:1) til að fá cemiplimab 350 mg í bláæð á 3 vikna fresti í 108 vikur ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínu á 3 vikna fresti í 4 lotum eða lyfleysu í bláæð á 3 vikna fresti í 108 vikur ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínu á 3 vikna fresti í 4 lotum.

Meðferð með cemiplimabi eða lyfleysu var haldið áfram þar til sjúkdómurinn ágerðist samkvæmt skilgreiningu RECIST 1.1 eða eiturvekanir urðu óásættanlegar, eða í allt að 108 vikur. Krabbameinslyfjameðferð var gefin í 4 lotum, fylgt eftir með pemetrexed viðhaldsmeðferð samkvæmt klíniskum upplýsingum eða þar til sjúkdómur ágerðist samkvæmt skilgreiningu RECIST 1.1 eða eiturvekanir urðu óásættanlegar. Krabbameinslyfjameðferð í rannsókn 16113 samanstóð af carboplatíni eða cisplatíni í samsettri meðferð með paclitaxeli eða pemetrexedi ásamt tilskilinni viðhaldsmeðferð með pemetrexedi. Lagt var mat á æxlisstöðu á 9 vikna fresti þar sem byrjað var í viku 9 fyrsta árið og á 12 vikna fresti þar sem byrjað var í viku 55 annað árið. Aðalverkunarendapunktur var heildarlífur (OS). Lykilaukaendapunktur sem voru ákvarðaðir samkvæmt blinduðu IRC mati samkvæmt RECIST 1.1, voru lífun án versnunar sjúkdóms (PFS) og hlutlægt svörunarhlutfall (ORR).

Hjá þessum 466 sjúklingum voru 327 (70%) með æxlistjáningu PD-L1 (í ≥1% æxlisfrumna). Af þeim voru 217 sjúklingar í hópnum sem fékk cemiplimab og krabbameinslyfjameðferð og 110 sjúklingar voru í hópnum sem fékk lyfleysu og krabbameinslyfjameðferð. Eiginleikar við upphafsgildi hjá sjúklingunum 327 sem voru með æxlistjáningu PD-L1 í ≥1% æxlisfrumna voru: miðgildi aldurs var 62 ár (38% voru 65 eða eldri), 83% voru karlar, 87% voru hvítir, færniskor samkvæmt ECOG var 0 hjá 16% og 1 hjá 83% og 6% voru með sögu um meinvörp í heila; 51% sjúklingur reykti, 34% höfðu reykt og 15% höfðu aldrei reykt (innan við 100 sígarettur það sem af er). Sjúkdómseiginleikar voru staðbundið langt gengið krabbamein (14%), krabbamein með meinvörpum (86%), flöguþekjukrabbamein (45%) og önnur krabbamein en flöguþekjukrabbamein (55%).

Í frumgreiningu hjá heildarþýði þar sem miðgildi eftirfylgni var 16,4 mánuðir var sýnt fram á tölfraðilega marktækar framfarir með tilliti til heildarlífunar hjá sjúklingum sem fengu samkvæmt slembivali cemiplimab ásamt krabbameinslyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt krabbameinslyfjameðferð.

Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með æxlistjáningu PD-L1 ≥1% eru í töflu 7, mynd 4 og mynd 5.

Tafla 7: Niðurstöður verkunar í rannsókn 16113 á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (sjúklingar með æxlistjáningu PD-L1 $\geq 1\%$)^a

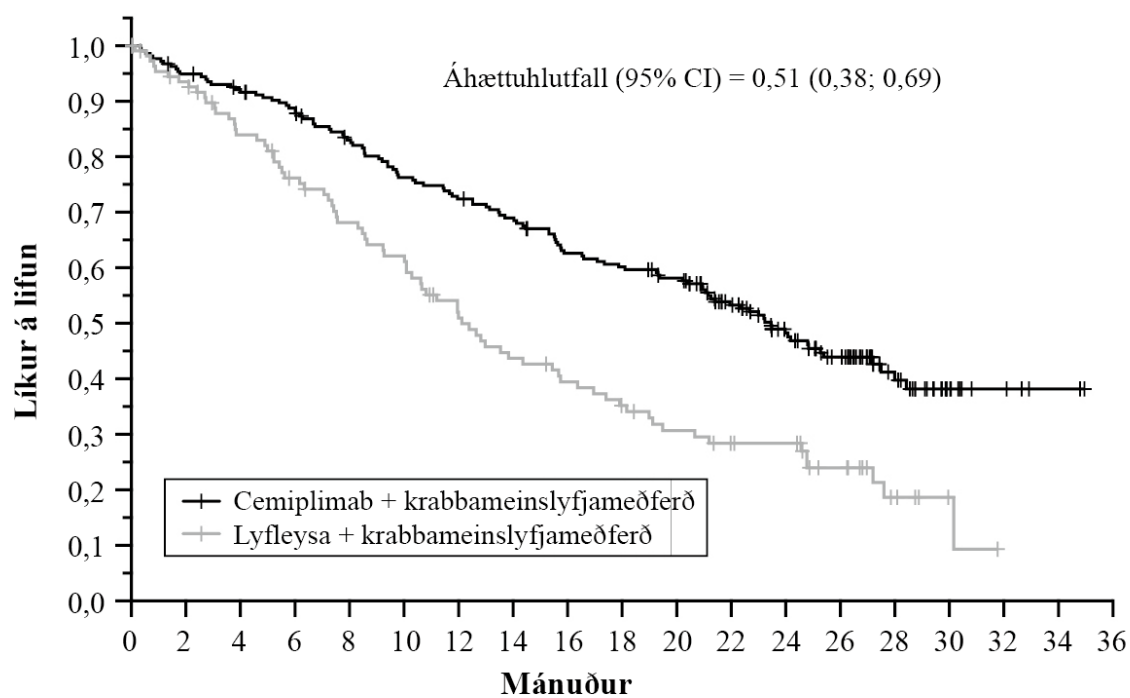
Endapunktur ^a	cemiplimab og krabbameinslyfjameðferð N=217	lyfleysa og krabbameinslyfjameðferð N=110
Heildarlífur (OS)		
Dauðsföll, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Miðgildi í mánuðum (95% CI) ^b	21,9 (17,3; NE)	12,6 (10,3; 16,4)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^c	0,55 (0,39; 0,78)	
Lífur án versunar sjúkdóms (PFS)		
Tilvik, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Miðgildi í mánuðum (95% CI) ^b	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^c	0,48 (0,36; 0,63)	
Hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) (%)		
ORR (95% CI) ^d	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Tíðni fullrar svörunar (CR)	2,8	0
Tíðni hlutasvörunar (PR)	45,2	22,7
Varanleiki svörunar (DOR)		
Miðgildi í mánuðum ^b (bil)	15,6 (1,7; 18,7+)	4,9 (1,9; 18,8+)

CI: Öryggisbil; NE: Ekki hægt að meta; +: Viðvarandi svörun (lok gagnasöfnunar – 14. júní 2021)

- a. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni: cemiplimab og krabbameinslyfjameðferð: 15,9 mánuðir, lyfleysa og krabbameinslyfjameðferð: 16,1 mánuður
- b. Byggt á Kaplan Meier mati
- c. Byggt á lagskiptu líkani áhættuhlutfalls
- d. Byggt á nákvæmu öryggisbili skv. Clopper-Pearson

Þegar fyrirframskilgreinda lokagreiningin var gerð sýndu sjúklingar með æxlistjáningu PD-L1 $\geq 1\%$ sem höfðu samkvæmt slembivali fengið cemiplimab ásamt krabbameinslyfjameðferð þar sem miðgildi eftirfylgni var 27,9 mánuðir áframhaldandi ávinning með tilliti til klínískt þýðingarmikillar lífunar og lífunar án sjúkdómsversunar samanborið við krabbameinslyfjameðferð eingöngu.

Mynd 4: Heildarlifun í rannsókn 16113 á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (sjúklingar með æxlistjáningu PD-L1 $\geq 1\%$) – (Lokagreining)^a

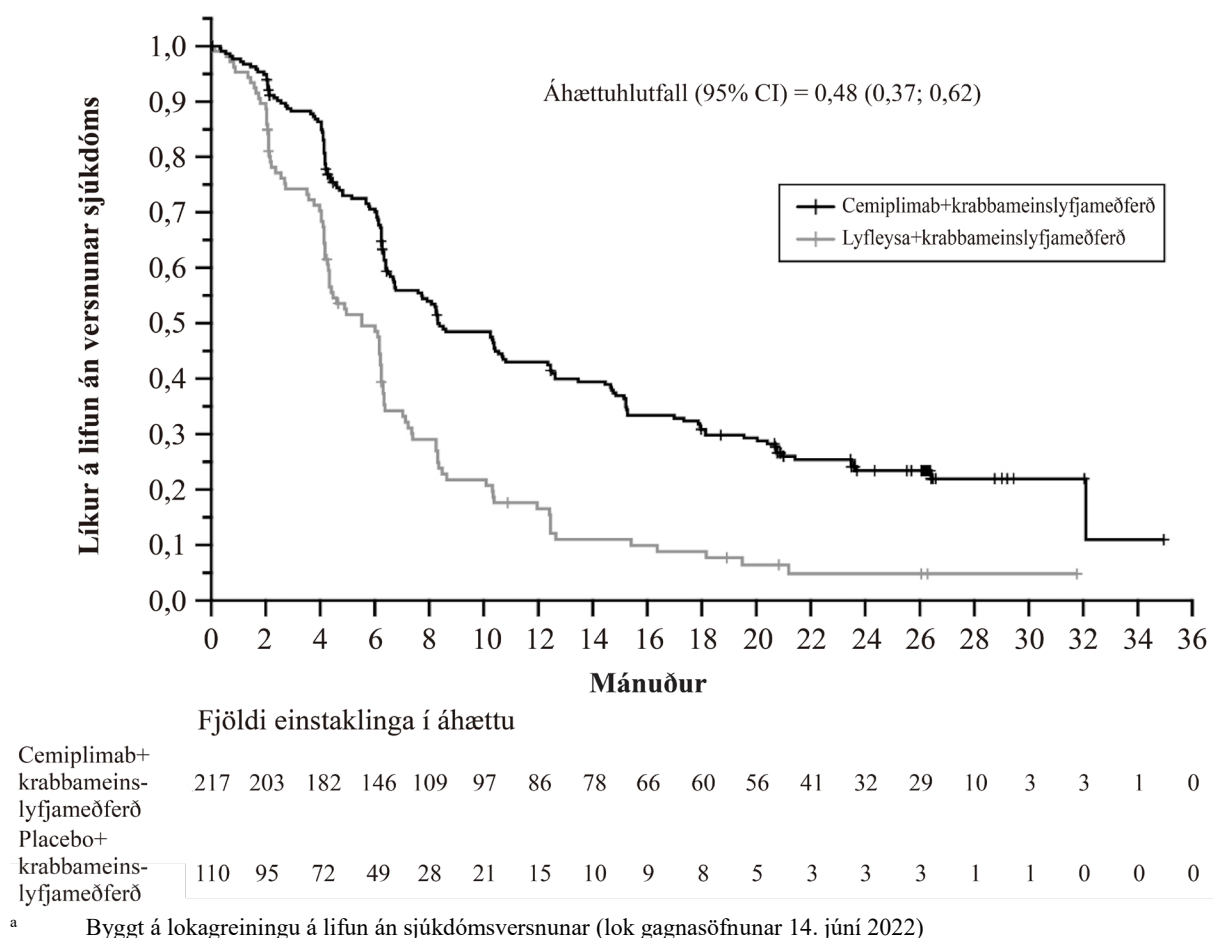


Fjöldi einstaklinga í áhættu

Cemiplimab+ krabbameins- lyfjameðferð	217	204	196	187	172	158	150	142	127	122	115	92	70	54	27	11	5	2	0
Lyfleysa+ krabbameins- lyfjameðferð	110	100	87	77	68	62	49	42	37	32	27	23	22	14	6	2	0	0	0

^a Byggt á lokagreiningu á heildarlifun (lok gagnasöfnun 14. júní 2022)

Mynd 5: Lifun án sjúkdómsversnunar í rannsókn 16113 á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (sjúklingar með æxlistjáningu PD-L1 $\geq 1\%$) – (Lokagreining)^a



^a Byggt á lokagreiningu á lifun án sjúkdómsversnunar (lok gagnasöfnunar 14. júní 2022)

Leghálskrabbamein

Verkun og öryggi cemiplimabs voru metin hjá sjúklingum með leghálskrabbamein sem var endurkomið eða með meinvörpum þegar æxli höfðu aukist meðan á krabbameinslyfjameðferð með platínu stóð eða eftir að henni lauk, með eða án bevacizumabs í rannsókn 1676 sem var slembiröðuð og fjölsetra opin rannsókn. Sjúklingar fengu að taka þátt burtséð frá stöðu PD-L1 æxlistjáningar. Sjúklingar með sjálfsnæmissjúkdóm sem krafðist altækrar meðferðar með ónæmisbælandi lyfjum innan 5 ára og sem áður höfðu fengið meðferð með and-PD-1/PD-L1 blokka fengu ekki að taka þátt í rannsókninni.

Þættir fyrir lagskiptingu við greiningu á verkun voru landsvæði (Norður-Ameríka, Asía, aðrir heimshlutar) og vefjameinafræði [vefjameinafræðilegar niðurstöður varðandi flögufrumur (flöguþekjukrabbamein), vefjameinafræðilegar niðurstöður varðandi kirtilkrabbamein/blönduð æxli (kirtilkrabbamein)]. Slembiröðun var einnig lagskipt eftir því hvort sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með bevacizumabi og eftir ECOG færnistöðu. Sjúklingum var slembiraðað (1:1) til að fá 350 mg af cemiplimabi í bláæð á 3 vikna fresti eða krabbameinslyfjameðferð í bláæð byggt á ákvörðun rannsakanda, sem var ýmist pemetrexed, topotecan, irinotecan, gemcitabin eða vinorelbin, í allt að 96 vikur.

Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist, eiturvekanir voru óásættanlegar eða fyrirhugaðri meðferð var lokið. Mat var gert á æxlum á 6 vikna fresti meðan á fyrstu 24 vikunum stóð og á 12 vikna fresti eftir það. Aðalendapunkturinn varðandi verkun var heildarlifun með flöguþekjukrabbamein, fylgt eftir með heildarþýði. Aukalegir endapunktur voru m.a. lifun án versnunar sjúkdóms, hlutlægt svörunarhlutfall samkvæmt RECIST 1.1 og varanleiki svörunar samkvæmt mati rannsakanda.

Miðgildi aldurs var 51 ár (22 til 87 ár); 63% voru hvítir, 29% voru af asískum uppruna, 3,5% voru svartir; 49% höfðu áður fengið meðferð með bevacizumabi, 47% voru með ECOG færnistöðu 0 og 53% voru með ECOG færnistöðu 1; 78% voru með flöguþekjukrabbamein og 22% voru með kirtilkrabbamein, 94% voru með meinvarpasjúkdóm; 57% höfðu áður fengið 1 tegund meðferðar vegna endurkomu sjúkdóms eða meinvarpa og 43% höfðu áður fengið >1 tegund meðferðar vegna endurkomu sjúkdóms eða meinvarpa. Miðgildi lengdar eftirfylgni við frumgreiningu heildarþýðis var 18,2 mánuðir.

Sýnt var fram á tölfraðilega marktækar framfarir með cemiplimabi með tilliti til heildarlifunar, bæði fyrir flöguþekjukrabbamein og heildarþýði, samanborið við krabbameinslyfjameðferð.

Niðurstöður verkunar er að finna í töflu 8, mynd 6 og mynd 7.

Tafla 8: Niðurstöður verkunar í rannsókn 1676 á leghálskrabbameini

	Vefjameinafræðilegar niðurstöður varðandi flögufrumur (flöguþekjukrabbamein) (N=477)		Heildarþýði (N=608)	
Verkunarendapunktur	Cemiplimab 350 mg á 3 vikna fresti (n=239)	Krabbameins-lyfjameðferð (n=238)	Cemiplimab 350 mg á 3 vikna fresti (n=304)	Krabbameins-lyfjameðferð (n=304)
Heildarlifun (OS) ^a				
Dauðsföll, n (%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)
Miðgildi í mánuðum (95% CI) ^b	11,1 (9,2; 13,4)	8,8 (7,6; 9,8)	12,0 (10,3; 13,5)	8,5 (7,5; 9,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^c	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
p-gildi ^d	0,00306		0,00011	
Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) ^a				
Tilvik, n (%)	197 (82,4%)	214 (89,9%)	253 (83,2%)	269 (88,5%)
Miðgildi í mánuðum (95% CI) ^b	2,8 (2,6; 4,0)	2,9 (2,7; 3,9)	2,8 (2,6; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^c	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
p-gildi ^d	0,00026		0,00048	
Hlutlægt svörunarhlutfall (%) ^a				
ORR (95% CI) ^e	17,6 (13,0; 23,0)	6,7 (3,9; 10,7)	16,4 (12,5; 21,1)	6,3 (3,8; 9,6)
Varanleiki svörunar (DOR) ^a	N=42	N=16	N=50	N=19
Miðgildi (mánuðir) ^b (95% CI)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (5,1; 7,7)

a. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni: 18,2 mánuðir (lok gagnasöfnunar 4. janúar 2021)

b. Byggt á Kaplan Meier mati

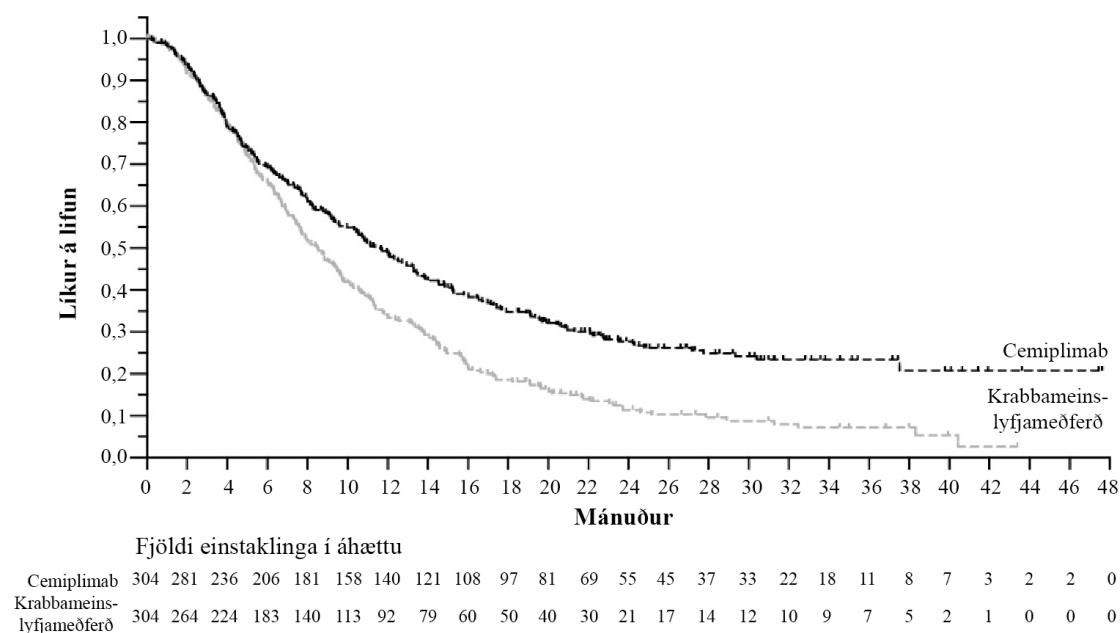
c. Byggt á lagskiptu líkani áhættuhlutfalls, byggt á vefjameinafræðilegum niðurstöðum og landsvæði

d. Einhliða p-gildi byggt á lagskiptu líkani áhættuhlutfalls (cemiplimab samanborið við krabbameinslyfjameðferð)

e. Byggt á nákvæmu öryggisbili skv. Clopper-Pearson

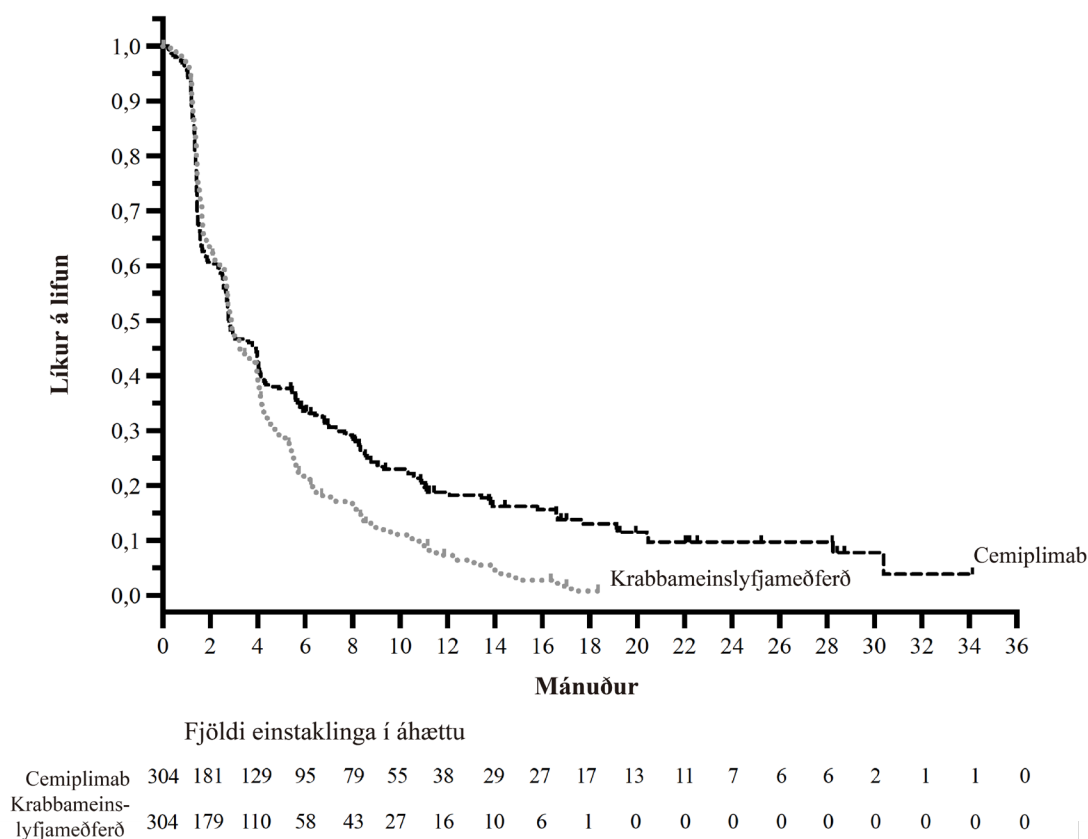
Í uppfærðri greiningu á heildarlifun (lok gagnasöfnunar 4. janúar 2022), við eftirfylgni sem stóð að meðaltali í 30,2 mánuði sýndi cemiplimab áframhaldandi ávinning hvað varðar lifun samanborið við krabbameinslyfjameðferð (Áhættuhlutfall (HR): 0,66; 95% CI [0,55; 0,79]) (sjá mynd 6).

Mynd 6: Heildarlífur í rannsókn 1676 á leghálskrabbameini – Heildarþýði (uppfærð greining)^a



a. Byggt á niðurstöðum úr uppfærðri greiningu á heildarlífur sem var gerð einu ári eftir frumgreininguna

Mynd 7: Lífur án versunar sjúkdóms í rannsókn 1676 á leghálskrabbameini – Heildarþýði (frumgreining)



Greiningar á undirhópum:

Í greiningu á vefjameinafræðilegum niðurstöðum hjá undirhópum sem byggð var á uppfærðri könnunargreiningu á heildarlifun reyndist áhættuhlutfallið í hópnum sem fékk flöguþekjukrabbamein vera 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85) áhættuhlutfallið í hópnum sem fékk kirtilkrabbamein vera 0,55 (95% CI: 0,36; 0,81).

Könnunargreining á undirhópum á lifun eftir PD-L1 tjáningu í æxlisfrumum var gerð með prófi í klínískri rannsókn (VENTANA PD-L1 SP263 próf). Af 608 sjúklingum sem tóku þátt lágu fyrir sýni frá 42% sjúklingum sem prófuð voru með tilliti til PD-L1. Af þessum sýnum reyndust 64% vera PD-L1 $\geq 1\%$ og 36% voru PD-L1 $< 1\%$. Við uppfærðu könnunargreininguna á heildarlifun, þar sem miðgildi lengdar eftirfylgni var 30,2 mánuðir reyndist áhættuhlutfallið í hópnum sem var með PD-L1 $\geq 1\%$ vera 0,70 (95% CI: 0,48; 1,01) og áhættuhlutfallið í hópnum sem var með PD-L1 $< 1\%$ reyndist vera 0,85 (95% CI: 0,53; 1,36).

Aldraðir

Einlyfjameðferð

Af 1.281 sjúklingi sem fékk meðferð með cemiplimab einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum voru 52,2% (669/1.281) yngri en 65 ára, 25,9% (332/1.281) 65 ára til yngri en 75 ára og 21,9% (280/1.281) voru 75 ára og eldri.

Enginn heildarmismunur í verkun kom fram á milli aldraðra sjúklinga og yngri sjúklinga. Leitni var í áttina að hærri tíðni alvarlegra aukaverkana og því að meðferð var hætt vegna aukaverkana hjá sjúklingum 65 ára og eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára sem fengu cemiplimab sem einlyfjameðferð.

Samsett meðferð

Af þeim 312 sjúklingum sem fengu cemiplimab ásamt krabbameinslyfjameðferð voru 59% (184/312) yngri en 65 ára, 35,3% (110/312) voru frá 65 ára og yngri en 75 ára og 5,8% (18/312) voru 75 ára eða eldri.

Enginn heildarmunur var á öryggi og verkun hjá eldri og yngri sjúklingum sem fengu cemiplimab ásamt krabbameinslyfjameðferð með platínu.

Börn

Í rannsókn 1690 var verkun, öryggi og lyfjahvörf cemiplimab voru metin hjá 57 börnum og ungmennum með endurkomin eða þrálát föst æxli eða miðtaugakerfisæxli, nýlega greiningu af útbreiddu innra tróðæxli í heilabru (diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG), nýlega greiningu á tróðæxli á háu stigi (high-grade glioma) eða endurkomið tróðæxli á háu stigi. Rannsóknin var opin, fjölsetra rannsókn sem samanstóð af tveim fösum, fasa 1 og verkunarfasa, sem fóru fram samtímis.

Í fasa 1 voru öryggi og lyfjahvörf cemiplimab einlyfjameðferðar metin hjá 25 sjúklingum (0 til yngri en 18 ára): hjá 8 sjúklingum með endurkomin eða þrálát föst æxli og hjá 17 sjúklingum með endurkomin eða þrálát miðtaugakerfisæxli. Sextán sjúklingar með föst æxli eða miðtaugakerfisæxli fengu 3 mg/kg skammt af cemiplimabi á 2 vikna fresti og 9 sjúklingar með miðtaugakerfisæxli fengu 4,5 mg/kg skammt af cemiplimabi á 2 vikna fresti. Í verkunarfasanum var verkun og öryggi cemiplimabs ásamt geislameðferð metið hjá 32 sjúklingum (3 til 25 ára) með miðtaugakerfisæxli: 11 sjúklingar með nýlega greiningu á útbreiddu innra tróðæxli í heilabru, 12 sjúklingar með nýlega greiningu á tróðæxli á háu stigi og 9 sjúklingar með endurkomið tróðæxli á háu stigi. Allir sjúklingar sem voru 12 ára og eldri fengu 3 mg/kg skammt af cemiplimabi og sjúklingar frá 3 til allt að 12 ára fengu 4,5 mg/kg skammt af cemiplimabi á 2 vikna fresti. Cemiplimab var gefið með 30 mínútna innrennsli í bláæð.

Verkun cemiplimabs ásamt geislameðferð var ekki staðfest í rannsóknarþýðninu, þar sem ekki var sýnt fram á framfarir í heildarlifun eða lifun án versunar í sögulegum gögnum.

Engar nýjar áhættur eða vísbendingar um nýjar aukaverkanir komur fram.

5.2 Lyfjahvörf

Upplýsingar um þéttni hjá 1.063 sjúklingum með mismunandi æxli sem fengu cemiplimab í bláæð voru sameinuð í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Með 350 mg á 3 vikna fresti var meðalþéttni cemiplimabs við jafnvægi á bilinu C_{min} 59 mg/l og þéttni við lok innrennslis (C_{max}) 171 mg/l. Jafnvægisútsetningu er náð eftir u.þ.b. 4 mánaða meðferð.

Útsetning fyrir cemiplimabi við jafnvægi var svipuð hjá sjúklingum með föst æxli með skömmtunum 350 mg á 3 vikna fresti og 3 mg/kg á 2 vikna fresti.

Hjá sjúklingum með áhættumikið flöguþekjukrabbamein í húð, var meðal hermd þéttni reiknuð út með því að nota uppfært lyfjahvarfalíkan fyrir þýði og 1.000 sýndarsjúklinga í hverri meðferðaráætlun. Hjá þessum sjúklingum, við 350 mg á 3 vikna fresti í 12 vikur og síðan 700 mg á 6 vikna fresti í 36 vikur til viðbótar, var meðalþéttni cemiplimabs við jafnvægi á bilinu C_{min} upp á 52,5 mg/l og þéttni við lok innrennslis (C_{max}) upp á 233 mg/l, en við 350 mg á 3 vikna fresti í 48 vikur var meðalþéttni cemiplimabs við jafnvægi á bilinu C_{min} upp á 66,3 mg/l og þéttni við lok innrennslis (C_{max}) upp á 154 mg/l.

Frásög

Cemiplimab er gefið í bláæð og er því lífaðgengilegt að fullu.

Dreifing

Cemiplimab dreifist fyrst og fremst í æðakerfið með dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) sem nemur 5,9 l. Miðgildi T_{max} verður við lok 30 mínútna innrennslis.

Umbrot

Sérhæfðar rannsóknir á umbroti voru ekki gerðar vegna þess að cemiplimab er prótein. Búist er við að cemiplimab brotni í lítil peptíð og stakar aminosýrur.

Brotthvarf

Úthreinsun cemiplimabs er línuleg við skammta 1 mg/kg til 10 mg/kg á 2 vikna fresti. Úthreinsun cemiplimabs eftir fyrsta skammtinn er u.þ.b. 0,25 l/dag. Heildarúthreinsun virðist minnka um u.þ.b. 11% með tímanum, sem leiðir til úthreinsunar við jafnvægi 0,22 l/dag; minnkunin á úthreinsun er ekki talin skipta máli klínískt. Helmingunartími við jafnvægi innan skammtabils er 22 dagar.

Línulegt/ólínulegt samband

Við skammtaáætlun með 1 mg/kg til 10 mg/kg á 2 vikna fresti voru lyfjahvörf cemiplimabs línuleg og skammtaháð, sem bendir til mettunar á altæku markmiðluðu ferli.

Sérstakir sjúklingahópar

Þýðisgreining lyfjahvarfa bendir til þess að eftirfarandi þættir hafi engin klínísk áhrif á útsetningu fyrir cemiplimabi: aldur, kyn, líkamsþyngd, kynþáttur, tegund krabbameins, albúmíngildi, skert nýrnastarfsemi og væg til miðlungs skert lifrarástarfsemi.

Börn

Lyfjahvörf hjá börnum voru metin samkvæmt uppfærðu þýðislíkani fyrir lyfjahvörf með lyfjahvarfagögnum frá 1.227 fullorðnum með mismunandi æxli sem fengu i.v. cemiplimab einlyfjameðferð, ásamt lyfjahvarfagögnum frá 55 börnum og ungmennum frá 1 til 24 ára sem fengu 3 mg/kg eða 4,5 mg/kg skammt af cemiplimabi í bláæð á 2 vikna fresti, með eða án geislameðferðar. Útsetning hjá börnum var svipuð og hjá fullorðnum sem fengu 350 mg cemiplimab á 3 vikna fresti en útsetninga hjá sjúklingum á barnsaldri frá 0 til yngri en 12 ára sem fengu 4,5 mg/kg skammt á 2 vikna fresti var aðeins hærri. Í heild var lægsta áætlaða miðgildi $C_{min,ss}$ og hæsta $C_{max,ss}$ fyrir alla sjúklinga á barnsaldri innan þeirra marka sem hafa komið fram hjá fullorðnum sem fengu 350 mg í bláæð á 3 vikna fresti.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir cemiplimabi voru metin með þýðisgreiningu lyfjahvarfa hjá sjúklingum með væga (kreatínínúthreinsun 60 til 89 ml/mín.; n= 396), miðlungs (kreatínínúthreinsun 30 til 59 ml/mín.; n= 166) eða verulega (kreatínínúthreinsun 15 til 29 ml/mín.; n= 7) skerðingu á nýrnastarfsemi. Enginn mikilvægur klínískur munur var á útsetningu fyrir cemiplimabi milli sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi og sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Cemiplimab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun <21 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á útsetningu fyrir cemiplimabi voru metin með þýðisgreiningu lyfjahvarfa. Hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (n= 22) (heildarbilirúbín meira en 1,0 til 1,5 sinnum efri eðlileg mörk og hvaða gildi af aspartat aminótransferasa [ASAT]) og sjúklingum með miðlungs skerta lifrastarfsemi (n=3) (heildarbilirúbín >1,5 sinnum ULN allt að 3,0 sinnum ULN) og hvaða ASAT gildi] sem var; kom enginn mikilvægur munur fram á útsetningu cemiplimabs samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrastarfsemi. Cemiplimab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um sjúklinga með verulega skerðingu á lifrastarfsemi til að hægt sé að gefa ráðleggingar um skammta (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna hvort cemiplimab hafi mögulega krabbameinsvaldandi áhrif eða valdi eiturvefnum á erfðafni. Ekki hafa verið gerðar dýrannsóknir á æxlun með cemiplimabi (sjá kafla 4.6). Eins og greint hefur verið frá í birtum greinum á PD-1/PD-L1 boðleið þátt í að styðja við þungun með því að viðhalda ónæmisþoli og rannsóknir hafa sýnt að hemlun PD-1 viðtaka leiðir til þess að þungun endar snemma. Aukning fósturláta og/eða fósturvisunar hjá dýrum með takmarkaða tjáningu PD-L1 (útsláttur eða and-PD-1/PD-L1 einstofna mótefni) hefur sést bæði hjá músum og öpum. Þessar dýrategundir hafa svipaða tengingu móður og fósturs og er hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat
Súkrósi
L-prólin
Pólysorbat 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

4 ár.

Eftir opnun

Þegar búið er að rjúfa pakkningu skal tafarlaust þynna lyfið og gefa með innrennsli (sjá kafla 6.6 varðandi leiðbeiningar um þynningu lyfsins fyrir gjöf).

Eftir undirbúning innrennsli

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal gefa þynnta innrennslið, lausnina tafarlaust. Ef þynnt lausn er ekki gefin tafarlaust eru geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans.

Sýnt hefur verið fram á eftirfarandi efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur:

- við stofuhita allt að 25°C, ekki lengur en 8 klukkustundir frá því innrennsli var útbúið þar til innrennsli er lokið.
Eða
- í kæli við 2°C til 8°C, ekki lengur en 10 daga frá því að innrennsli var útbúið þar til innrennsli er lokið. Leyfið þynntu lausninni að ná stofuhita áður en hún er gefin.

Má ekki frjósa.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Óopnað hettuglas

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að umbúðir eru rofnar eða eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

LIBTAYO er fáanlegt í 10 ml gegnsæju glerhettuglasi af tegund I, með gráum klóróbútýl tappa með FluroTec húðun og innsiglisloki með smelluhnappi.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur og lyfjagjöf

- Skoðið lyfið með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. LIBTAYO er tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgul lausn sem gæti innihaldið snefilmagn af hálfglærum til hvítum ögnum.
- Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, mislituð eða inniheldur framandi agnir aðrar en nokkrar hálfglærar til hvítar agnir.
- Ekki hrista hettuglasið.
- Dragið upp 7 ml (350 mg) af LIBTAYO úr hettuglasinu og flytjið í innrennsliþoka til lyfjagjafar í bláæð, sem inniheldur natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa henni varlega. Ekki hrista lausnina. Lokastyrkur þynntu lausnarinnar á að vera á bilinu 1 mg/ml til 20 mg/ml. Notið 2 hettuglös fyrir 700 mg skammta.
- LIBTAYO er gefið með innrennsli í bláæð á 30 mínútum í gegnum innrennsliðslöngu sem inniheldur sæfða slöngusíu (in-line) eða viðbætta síu (add-on), án sótthitavalda, með lítilli próteinbindingu, (0,2 míkron til 5 míkron gatastærð).
- Ekki má gefa önnur lyf samhliða í gegnum sömu innrennsliðslöngu.

LIBTAYO er aðeins einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1376/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. júní 2019
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. júlí 1022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu LIBTAYO í hverju aðildarlandi fyrir sig verður markaðsleyfishafinn og þar til bær yfirvöld í landinu að samþykkja innihald og uppsetningu áætlunar um fræðsluefni, þ.m.t. samskiptatækni, dreifingarleiðir og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja í hverju aðildarlandi fyrir sig þar sem LIBTAYO er markaðssett að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búist er við að ávísi og noti LIBTAYO hafi aðgang að/fái afhent eftirfarandi fræðsluefni:

- **Sjúklingakort**

- **Sjúklingakortið** skal innihalda eftirfarandi lykilskilaboð:

- Varnaðarorð fyrir heilbrigðisstarfsmann sem meðhöndlar sjúklinginn, þ.m.t. í neyðartilvikum, um að sjúklingurinn fái meðferð með LIBTAYO.
- Lýsing á aðalteknum eða einkennum ónæmismiðlaðra aukaverkana (lungnabólga, ristilbólga, lifrabólga, innkirtlakvillar, ónæmismiðlaðar aukaverkanir í húð, nýrnabólga og aðrar ónæmismiðlaðar aukaverkanir) og innrennslistengdum viðbrögðum og mikilvægi þess að láta meðferðarlækninn tafarlaust vita ef einkennum koma fram.
- Upplýsingar til að hafa samband við lækinn sem ávísaði LIBTAYO.
- Mikilvægi þess að reyna ekki sjálfsmeðhöndlun einkenna án þess að leita fyrst ráða hjá heilbrigðisstarfsmanninum.
- Mikilvægi þess að hafa sjúklingakortið alltaf meðferðis og sýna það við allar lækisheimsóknir til annarra heilbrigðisstarfsmanna en þess sem hefur ávísað lyfinu (t.d. heilbrigðisstarfsmanna í neyðarmóttöku).
- Áminning um að tilkynna skráningaryfirvöldum á staðnum um allar þekktar aukaverkanir lyfsins eða þegar grunur er um að aukaverkanir tengist lyfinu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

LIBTAYO 350 mg innrennslisþykkni, lausn
cemiplimab

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml inniheldur 50 mg cemiplimab.
Hvert hettuglas inniheldur 350 mg cemiplimab í 7 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat, L-prólín, pólýsorbit 80, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
350 mg/7 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1376/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

LIBTAYO 350 mg sæft þykkni
cemiplimab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

350 mg/7 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

LIBTAYO 350 mg innrennslispykkni, lausn cemiplimab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Mikilvægt er að hafa sjúklingakortið meðferðis meðan á meðferð stendur.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um LIBTAYO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa LIBTAYO
3. Hvernig gefa á LIBTAYO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á LIBTAYO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um LIBTAYO og við hverju það er notað

LIBTAYO er lyf gegn krabbameini sem inniheldur virka efnið cemiplimab, sem er einstofna mótefni.

LIBTAYO er notað hjá fullorðnum til meðferðar við:

- tegund húðkrabbameins sem er kallað langt gengið flöguþekjukrabbamein í húð (CSCC).
- tegund húðkrabbameins sem er kallað langt gengið grunnfrumukrabbamein (BCC) sem þú hefur fengið meðferð við með hemli á hedgehog-boðleiðina ef meðferðin bar ekki árangur eða þú þoldir meðferðina illa.
- tegund lungnakrabbameins sem er kallað langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð.
- tegund krabbameins sem er kallað leghálskrabbamein og hefur versnað við eða eftir krabbameinslyfjameðferð.

LIBTAYO er notað eftir skurðaðgerð til að fjarlægja flöguþekjukrabbamein í húð til að hjálpa að koma í veg fyrir að krabbameinið komi aftur (viðbótarmeðferð).

LIBTAYO gæti verið gefið ásamt krabbameinslyfjameðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð. Mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðil fyrir önnur krabbameinslyf sem þú gætir fengið. Leitaðu til læknisins ef þú ert með spurningar.

LIBTAYO verkar með því að hjálpa ónæmiskerfinu að berjast við krabbameinið.

2. Áður en byrjað er að gefa LIBTAYO

Ekki má nota LIBTAYO

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir cemiplimabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi eða ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn áður en þú færð LIBTAYO.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið LIBTAYO ef:

- þú ert með sjálfsnæmissjúkdóm (ástand þar sem líkaminn ræðst gegn eigin frumum)
- þú hefur fengið ígrætt líffæri eða ef þú hefur fengið áætlun um að fá ígræddan beinmerg frá öðrum einstaklingi (ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla)
- þú ert með lungna- eða öndunarkvilla
- þú ert með lifrarkvilla
- þú ert með nýrnakvilla
- þú ert með sykursýki
- þú ert með einhverja aðra sjúkdóma.

LIBTAYO hefur áhrif á ónæmiskerfið. Það getur valdið bólgu í sumum líkamshlutum. Hættan á þessum aukaverkunum getur verið meiri ef þú ert nú þegar með sjálfsofnæmissjúkdóm (ástand þar sem líkaminn ræðst á sínar eigin frumur). Þú gætir einnig fengið tíð köst af sjálfsofnæmissjúkdómnum, sem í flestum tilfellum eru köstin væg.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þú færð LIBTAYO.

Þú skalt fylgjast með aukaverkunum

LIBTAYO getur valdið nokkrum alvarlegum aukaverkunum sem þú þarft tafarlaust að segja læknum frá. Það getur gerst hvenær sem er meðan á meðferð stendur eða jafnvel eftir að meðferð er lokið. Þú gætir fengið fleiri en eina aukaverkun á sama tíma.

Þessar alvarlegu aukaverkanir eru m.a.:

- Húðkvillar
- Lungnakvillar (lungnabólga)
- Meltingarkvillar (ristilbólga)
- Lifrarkvillar (lifrarbólga)
- Innkirtlakvillar – einkum í skjaldkirtli, heiladingli, nýrnahettum og brisi
- Sykursýki af tegund 1, þ.m.t. ketónblóðsýring af völdum sykursýki (sýra í blóði sem myndast vegna sykursýki)
- Nýrnakvillar (nýrnabólga og nýrnabilun)
- Kvillar í miðtaugakerfi (eins og heilahimnubólga)
- Innrennslistengd viðbrögð
- Vöðvakvillar (vöðvabólga)
- Bólga í hjartavöðva (hjartavöðvabólga)
- Sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið framleiðir of mörg blóðkorn, sem eru að öðru leyti eðlileg, og ráðast á sýkingar og kallast traffrumur og eitilfrumur og geta valdið ýmsum einkennum (traffrumnager með rauðkornaáti) (sjá „Hugsanlegar aukaverkanir“ fyrir upptalningu á teiknum og einkennum)
- Bólga í briskirtli, sem getur falið í sér kviðverki, ógleði og uppköst (brisebólga)
- Kvillar annars staðar í líkamanum (sjá „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Þú skalt fylgjast með þessum aukaverkunum á meðan þú færð LIBTAYO. Sjá „Hugsanlegar aukaverkanir“ í kafla 4. Ef þú færð einhverja af þessum aukaverkunum skaltu tafarlaust ræða við lækinn.

Læknirinn gæti gefið þér önnur lyf til að stöðva verulegri aukaverkanir og minnka einkennin. Læknirinn gæti líka seinkað næsta skammti af LIBTAYO eða stöðvað meðferðina.

Börn og unglingar

Ekki skal nota LIBTAYO hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða LIBTAYO

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu láta lækninn vita ef þú ert að nota eða hefur einhvern tíma notað eitthvert eftirtalinna lyfja:

- krabbameinslyf sem heitir idelalisib
- lyf sem veikla ónæmiskerfið – til dæmis barkstera eins og prednisón. Þessi lyf gætu truflað áhrif LIBTAYO. En meðan á meðferð með LIBTAYO stendur gæti læknirinn gefið þér barkstera til að minnka aukaverkanirnar sem þú gætir fengið af LIBTAYO.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið lyfið.

- LIBTAYO gæti skaðað ófætt barnið.
- Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú verður þunguð meðan á meðferð með LIBTAYO stendur.
- Ef þú getur orðið þunguð skaltu nota virka getnaðarvörn til þess að forðast þungun:
 - á meðan þú færð meðferð með LIBTAYO
 - í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt.
- Þú skalt ræða við lækninn um þær tegundir getnaðarvarna sem þú verður að nota á þessu tímabili.

Brjóstagið

- Ef þú ert með barn á brjósti eða fyrirhugar brjóstagið skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú færð þetta lyf.
- Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú færð meðferð með LIBTAYO og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammtinn.
- Ekki er vitað hvort LIBTAYO berst í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

LIBTAYO hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu skaltu ekki aka eða nota vélar fyrr en þér líður betur.

LIBTAYO inniheldur L-prólín

Lyfið inniheldur 105 mg af L-prólíni í hverju 7 ml hettuglasi sem jafngildir 15 mg/ml. L-prólín getur verið skaðlegt fyrir sjúklinga með prólínhækkun í blóði sem er sjaldgæfur erfðagalli þar sem L-prólín safnast fyrir í líkamanum. Þeir sem eru með prólínhækkun í blóði mega ekki nota lyfið nema að ráði læknis.

LIBTAYO inniheldur pólýsorbit 80

Lyfið inniheldur 14 mg af pólýsorbiti 80 í hverju 7 ml hettuglasi sem jafngildir 2 mg/ml. Pólýsorbit geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig gefa á LIBTAYO

- Þér verður gefið LIBTAYO á sjúkrahúsi eða læknastöð – undir eftirliti læknis með reynslu í að veita krabbameinsmeðferð.
- LIBTAYO verður gefið sem dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð).
- Innrennslið mun standa yfir í u.þ.b. 30 mínútur.

Hve mikið munt þú fá

LIBTAYO er venjulega gefið í 350 mg skammti á þriggja vikna fresti.

Þegar lyfið er gefið til að koma í veg fyrir að flöguþekjukrabbamein í húð komi upp aftur eftir aðgerð, má gefa 350 mg á 3 vikna fresti í 48 vikur, eða 350 mg á 3 vikna fresti í 12 vikur og síðan 700 mg á 6 vikna fresti í samtals 48 vikur.

Læknirinn mun ákveða hve mikið LIBTAYO þú munt fá og hversu margar meðferðir þú munt þurfa.

Læknirinn mun rannsaka blóðið með tilliti til ákveðinna aukaverkana meðan á meðferðinni stendur.

Ef gleymist að mæta í tíma

Hringdu í lækinn um leið og mögulegt er til að ákveða nýjan tíma. Mikilvægt er að þú sleppir ekki úr skammti af þessu lyfi.

Ef hætt er að nota LIBTAYO

Ekki hætta meðferð með LIBTAYO nema ræða það fyrst við lækinn. Það er vegna þess að ef meðferð er hætt getur það stöðvað áhrif lyfsins.

Sjúklingakortið

Upplýsingarnar í þessum fylgiseðli má finna í sjúklingakortinu sem þú hefur fengið hjá læknum. Mikilvægt er að þú geymir á sjúklingakortið og sýnir maka þínum eða umönnunaraðila.

Leitaðu til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um meðferðina.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Læknirinn mun ræða þetta við þig og útskýra áhættu og ávinning meðferðar fyrir þig.

LIBTAYO verkar á ónæmiskerfið og getur valdið bólgu í líkamshlutum (sjá kvillana sem taldir eru upp í „Þú skalt fylgjast með aukaverkunum“ í kafla 2). Bólga getur valdið alvarlegum skemmdum á líkamanum og til að bregðast við getur þurft að beita meðferð eða að stöðva meðferð með LIBTAYO. Sumir bólgukvillar geta einnig leitt til dauða.

Leitaðu bráðalæknisaðstoðar ef þú færð eitthvert eftirtalinna teikna eða einkenna, eða ef þau versna:

- **Húðkvillar** eins og útbrot eða kláði, blöðrur á húð eða sár í munni eða öðrum slímhimnum.
- **Lungnakvillar (lungnabólga)** eins og nýtilkominn eða versnandi hósti, mæði eða brjóstverkur.
- **Meltingarkvillar (ristilbólga)** eins og tíður niðurgangur, oft með blóði eða slími, meiri þarmahreyfingar en venjulega, hægðir sem eru svartar eða tjörukenndar og verulegur kviðverkur eða eymsli.
- **Lifrarkvillar (lifrabólga)** eins og gulnun húðar eða augnhvítu, veruleg ógleði eða uppköst, verkur hægra megin í kvið, syfja, dökkt þvag (á litinn eins og te), meiri tilhneiging til að fá blæðingu eða mar en venjulega og minni svengd en venjulega.
- **Innkirtlakvillar** eins og höfuðverkur sem hverfur ekki eða óvenjulegur höfuðverkur, hraður hjartsláttur, aukin svitamyndun, meiri kuldatilfinning eða hitatilfinning en venjulega, mikil þreyta, svimi eða yfirlið, þyngdaraukning eða þyngdartap, meiri svengd eða þorsti en venjulega, hárlos, hægðatregða, rödd verður dýpri, mjög lágur blóðþrýstingur, tíðari þvaglát en venjulega, ógleði eða uppköst, kviðverkur, breytingar á geðslagi eða hegðun (eins og minnkuð kynhvöt, þirringur eða gleymska).
- **Einkenni sykursýki af tegund 1 eða ketónblóðsýringar af völdum sykursýki** eru meiri svengd eða þorsti en venjulega, tíðari þvaglát, þyngdartap, þreyta eða ógleði, magaverkur, hröð og djúp öndun, rugl, óvenjuleg syfja, sæt lykt af andardrætti, sætt eða málmkennt bragð í munni eða breytt lykt af þvagi eða svita.

- **Nýrnakvillar (nýrnabólga og nýrnabilun)** eins og minni þvaglát en venjulega, blóð í þvagi, þroti á ökklum og minni svengd en venjulega.
- **Innrennslistengd viðbrögð (geta stundum verið veruleg eða lífshættuleg)** eins og kuldahrollur, skjálfti eða hiti, kláði eða útbrot, hörundsroði eða andlitsþroti, mæði eða hvæsandi öndun, svimi eða yfirliðstilfinning og bak- eða hálsverkur, ógleði, uppköst eða kviðverkir.
- **Kvillar annars staðar í líkamanum** eins og:
 - **Kvillar í taugakerfi** eins og höfuðverkur eða stífleiki á hálsi, hiti, þreyta eða slappleiki, kuldahrollur, uppköst, rugl, minnisvandamál eða syfja, flog (köst), að sjá eða heyra eitthvað sem ekki er til staðar (ofskynjanir), verulegt máttleysi í vöðvum, náladofi, dofi, máttleysi eða sviðatilfinning í handleggjum eða fótleggjum, lömum í útlimum
 - **Kvillar í vöðvum og liðamótum** eins og liðverkir eða bólga, vöðvaverkir, máttleysi eða stífni
 - **Augnakvillar** eins og breyting á sjón, augnverkur eða roði, ljósnæmni
 - **Hjarta- og blóðrásarkvillar** eins og breytingar á hjartslætti, hraðsláttur, hjartað virðist sleppa úr slagi eða hjartsláttarónot, verkur fyrir brjósti, mæði
 - **Annað:** þurrkur á mörgum stöðum líkamans frá munni til augna, nefi, hálsi og ysta húðlagi, mar á húðinni eða blæðing, lifrar- og/eða miltisstækkun, eitlastækkun,.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cemiplimabi einu sér:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- þreytutilfinning
- vöðva- eða beinverkir
- útbrot
- niðurgangur (lausar hægðir)
- fækkun rauðra blóðkorna
- ógleði
- minni svengd
- kláði
- hægðatregða
- hósti
- magaverkur (kviðverkur)
- sýking í efri hluta öndunarvegna

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum):

- uppköst
- mæði
- hiti
- þvagfærasýking
- höfuðverkur
- þroti (bjúgur)
- skjaldkirtilskvillar (ofstarfsemi skjaldkirtils og vanstarfsemi skjaldkirtils)
- hár blóðþrýstingur
- hækkun á lifrarendímum í blóði
- þykk húðsvæði með flögnun eða hrúðri (geislunarhyrning)
- hósti, bólga í lungum
- innrennslistengd viðbrögð
- bólga í lifur
- bólga í þörmum (niðurgangur, meiri hægðapörf en venjulega, svartar eða tjörukenndar hægðir, verulegur kviðverkur eða eymsli)
- munnbólga
- óeðlileg próf á nýrnastarfsemi
- taugabólga sem veldur náladofa, dofa, máttleysi eða sviða í handleggjum eða fótleggjum
- bólga í nýrum

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum):

- liðverkur, þroti, fjölliðagigt og vökví í lið
- mar á húð eða blæðing
- bólga í skjaldkirtli
- bólga í hjartavöðvanum, sem getur komið fram sem mæði, óreglulegur hjartsláttur, þreytutilfinning eða brjóstverkur
- minnkuð seyting hormóna sem framleidd eru í nýrnahettum
- vöðvamáttleysi
- bólga í heiladingli sem er staðsettur í neðri hluta heilans
- bólga í vefnum sem liggur utan um hjartað
- þurrkur á mörgum stöðum í líkamanum, frá munni til augna, í nefi, í hálsi og í ystu lögum húðar
- bólga í vöðvum sem getur falið í sér vöðvaverk eða máttleysi (vöðvabólga), mögulega ásamt útbrotum (húð- og vöðvabólga)
- bólga í magaslímhúð
- vöðvaverkur eða stífleiki (fjöl-vöðvagigt)
- bólga í briskirtli (briskbólga). Einkenni geta verið kviðverkir, ógleði og uppköst.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum):

- bólga í heila og mænuhimnum, sem getur verið vegna sýkingar
- sykursýki af tegund 1 sem getur falið í sér meiri svengd eða þorsta en venjulega, aukna þvaglátsþörf, þyngdartap og þreytutilfinningu eða ketónblóðsýringu af völdum sykursýki
- verkur í auga, erting, kláði eða roði, bólga, þokusýn, óþægileg viðkvæmni fyrir ljósi (æðahjúpsbólga og glærubólga)
- tímabundin bólga í taugum sem veldur verk, slappleika og lömum í útlimum
- ástand þegar vöðvar verða slappir og auðveldlega þreyttir, vöðvaverkur

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá (tíðni ekki þekkt):

- höfnun ígrædds líffæris.
- blöðrubólga. Teikn og einkenni geta verið tíð og/eða sársaukafull þvaglát, knýjandi þvaglátaþörf, blóð í þvagi, verkur eða þrýstingur í neðri hluta kviðarhols.
- traffrumnager með rauðkornaáti. Sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið framleiðir of mörg blóðkorn, sem eru að öðru leyti eðlileg, og ráðast á sýkingar og kallast traffrumur og eitilfrumur. Einkennin geta verið lifrar- og/eða miltisstækkun, húðútbrot, eitlastækkun, öndunarerfiðleikar, mar kemur auðveldlega fram, nýrna- og hjartavandamál.
- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten).
- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu).

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cemiplimabi ásamt krabbameinslyfjameðferð:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna
- hárlos
- vöðvaverkur eða beinverkur
- ógleði
- þreytutilfinning
- bólga í taugum sem valda náladofa, dofa, máttleysi eða sviða í hand- og fótleggjum
- hátt gildi blóðsykurs
- minnkuð svengdartilfinning
- aukin lifrarsím í blóði
- fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrninga)
- hægðatregða

- fækkun blóðflagna
- mæði
- útbrot
- uppköst
- þyngdartap
- svefnvandamál
- niðurgangur (lausar hægðir)
- lágt gildi próteins í blóði sem kallast albúmín.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum):

- óeðlileg nýrnapróf
- skjaldkirtilsvandamál (of- og vanstarfsemi skjaldkirtils)
- hósti, bólga í lungum
- kláði
- bólga í nýrum
- bólga í þörmum (niðurgangur, meiri hægðapörf en venjulega, svartar eða tjörukenndar hægðir, verulegur kviðverkur eða eymsli)
- liðverkir, þroti, fjölleiðabólga og liðvökvi.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum):

- bólga í skjaldkirtli
- innrennslistengd viðbrögð
- sykursýki af tegund 1 sem getur falið í sér meiri svengd eða þorsta en venjulega, aukna þvaglátsþörf, þyngdartap og þreytutilfinningu.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá (tíðni ekki þekkt):

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppbembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten).
- skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseyingu).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækniinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á LIBTAYO

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal gefa þynnta innrennslislyfið, lausnina tafarlaust. Ef þynnt lausn er ekki gefin tafarlaust eru geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans.

Sýnt hefur verið fram á eftirfarandi efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur:

- við stofuhita allt að 25°C, ekki lengur en 8 klukkustundir frá því innrennsli var útbúið þar til innrennsli er lokið.
Eða
- í kæli við 2°C til 8°C, ekki lengur en 10 daga frá því að innrennsli var útbúið þar til innrennsli er lokið. Leyfið þynntu lausninni að ná stofuhita áður en hún er gefin.

Ekki má geyma lyfjaleifar af innrennslislausninni til notkunar síðar. Ekki má geyma lyfjaleifar af innrennslislausninni til notkunar síðar og farga skal þeim í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

LIBTAYO inniheldur

Virka innihaldsefnið er cemiplimab:

- Einn ml af þykkni inniheldur 50 mg cemiplimab.
- Hvert hettuglas inniheldur 350 mg cemiplimab í 7 ml af innrennslisþykkni.

Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat, L-prólín, súkrósi, pólýsorbit 80, og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti LIBTAYO og pakkningastærðir

LIBTAYO innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) er tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgul lausn sem gæti innihaldið sneffilmagn af hálfglærum til hvítum ögnum.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas úr gleri með 7 ml af innrennslisþykkni.

Markaðsleyfishafi

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place,
Dublin 2, D02 HH27
Írland

Framleiðandi

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: 8 800 33598

България

Medison Pharma Bulgaria Ltd.
Тел.: 008002100419

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: 800 050 148

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft
Tel.: 06-809-93029

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Medison Pharma d.o.o.
Tel: 0800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: 800 925 47

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: 8000 5874

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: 80065169

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

Slovenija

Medison Pharma d.o.o.
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Notkunarleiðbeiningar

Undirbúningur

- Skoðið lyfið með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. LIBTAYO er tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgul lausn sem gæti innihaldið snefilmagn af hálfglærum til hvítum ögnum.
- Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, mislituð eða inniheldur framandi agnir aðrar en nokkrar hálfglærar til hvítar agnir.
- Ekki hrista hettuglasið.
- Dragið upp 7 ml (350 mg) úr hettuglasinu af LIBTAYO og flytjið í innrennslispoka til lyfjagjafar í bláæð, sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa henni varlega. Ekki hrista lausnina. Lokastyrkur þynntu lausnarinnar á að vera á bilinu 1 mg/ml til 20 mg/ml. Notið 2 hettuglös fyrir 700 mg skammta.
- LIBTAYO er aðeins einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Geymsla þynntrar lausnar

LIBTAYO inniheldur ekki rotvarnarefni.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal gefa þynnta innrennslislyfið, lausnina tafarlaust. Ef þynnt lausn er ekki gefin tafarlaust eru geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans.

Sýnt hefur verið fram á eftirfarandi efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur:

- við stofuhita allt að 25°C, ekki lengur en 8 klukkustundir frá því hún var útbúin og þar til innrennsli er lokið.
Eða
- í kæli við 2°C til 8°C, ekki lengur en 10 daga frá því að innrennsli var útbúið þar til innrennsli er lokið. Leyfið þynntu lausninni að ná stofuhita áður en hún er gefin.

Má ekki frjósa.

Lyfjagjöf

- LIBTAYO er til notkunar í bláæð. Það er gefið með innrennsli í bláæð á 30 mínútum í gegnum innrennsslöngu sem inniheldur sæfða slöngusíu (in-line) eða viðbætta síu (add-on), án sótthitavalda, með lítilli próteinbindingu (0,2 míkron til 5 míkron gatastærð).
- Ekki má gefa önnur lyf samhliða í gegnum sömu innrennsslöngu.