

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIBTAYO 350 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta satur 50 mg cemiplimaba (*cemiplimabum*).

Katrā flakonā ir 350 mg cemiplimaba 7 ml koncentrāta.

Cemiplimabu sintezē Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese hamster ovary*, CHO) šūnu suspensijas kultūrā, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs 7 ml flakons satur 105 mg L-prolīna un 14 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums ar pH 6,0 un osmolalitāti no 300 līdz 360 mmol/kg. Šķīdums vienreizlietojamā flakonā var saturēt nedaudz caurspīdīgu līdz baltas krāsas daļiņu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ādas plakanšūnu karcinoma

LIBTAYO monoterapijas veidā ir indicēts metastātiska vai lokāli progresējoša ādas plakanšūnu vēža (mCSCC; *metastatic cutaneous squamous cell carcinoma* vai laCSCC; *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav paredzēta radikāla operācija vai radikāla staru terapija.

LIBTAYO monoterapijas veidā ir indicēts adjuvantai ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar CSCC, kuriem ir augsts recidīva risks pēc operācijas un staru terapijas (atlases kritērijus skatīt 5.1. apakšpunktā).

Bazālo šūnu karcinoma

LIBTAYO monoterapijas veidā ir indicēts lokāli progresējošas vai metastātiskas bazālo šūnu karcinomas (laBCC; *locally advanced basal cell carcinoma* vai mBCC; *metastatic basal cell carcinoma*) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru slimība progresējusi Hedžhoga signālceļa inhibitora (HHI; *Hedgehog pathway inhibitor*) lietošanas laikā vai kuriem ir tā nepanesamība.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

LIBTAYO monoterapijas veidā ir indicēts kā pirmās izvēles ārstēšana pieaugušiem pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi (NSCLC; *non-small cell lung cancer*), kas ekspresē PD-L1 ($\geq 50\%$ audzēja šūnu), bez EGFR, ALK vai ROS1 aberācijām, kuriem:

- ir lokāli progresējošs NSCLC, bet nav paredzēta definitīva ķīmij- un staru terapija, vai
- ir metastātisks NSCLC.

LIBTAYO kombinācijā ar platīna bāzes ķīmijterapiju ir indicēts kā pirmās izvēles ārstēšana pieaugušiem pacientiem ar NSCLC, kas ekspresē PD-L1 ($\geq 1\%$ audzēja šūnu), bez EGFR, ALK vai ROS1 aberācijām, un kuriem:

- ir lokāli progresējošs NSCLC, bet nav paredzēta definitīva ķīmij- un staru terapija, vai
- ir metastātisks NSCLC.

Dzemdes kakla vēzis

LIBTAYO monoterapijas veidā ir indicēts recidivējoša vai metastātiska dzemdes kakla vēža ārstēšanai pieaugušām pacientēm, kurām slimība ir progresējusi platīna bāzes ķīmijterapijas laikā vai pēc tās.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze vēža ārstēšanā.

PD-L1 testēšana pacientiem ar NSCLC

Pacientu ar NSCLC stāvoklis jāvērtē, vai viņiem piemērota ārstēšana, ņemot vērā audzēja PD-L1 ekspresiju, kas apstiprināta ar validētu testu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā deva

Lokāli progresējoša vai metastātiska CSCC, NSCLC, BCC un recidivējoša vai metastātiska dzemdes kakla vēža ārstēšana

Cemiplimaba ieteicamā deva ir 350 mg ik pēc 3 nedēļām (Q3W), ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā.

Ārstēšanu var turpināt līdz slimības progresēšanas vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai.

Augsta riska CSCC adjuvanta terapija

Ieteicamā cemiplimaba deva, ko ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā, ir:

- 350 mg reizi 3 nedēļās 12 nedēļas, pēc tam 700 mg reizi 6 nedēļās; vai
- 350 mg reizi 3 nedēļās.

Ārstēšanu var turpināt līdz slimības recidīvam, nepieņemamai toksicitātei vai līdz 48 nedēļu ilgai pilnīgai terapijai.

Devas pielāgošana

Devas samazināšana nav ieteicama. Ņemot vērā zāļu drošumu un panesamību konkrētam pacientam, var būt nepieciešama devas ievadīšanas atlikšana vai zāļu lietošanas pārtraukšana. Ieteikumi par devas pielāgošanu nevēlamo blakusparādību novēršanai sniegti 1. tabulā.

Sīkāk norādījumi par to, kā ārstēt imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, ir aprakstīti 1. tabulā (skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamā terapijas pielāgošana

Nevēlamā blakusparādība ^a	Smaguma pakāpe ^b	Devas pielāgošana	Papildu iejaukšanās
Imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības			
Pneimonīts	2. pakāpe	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot

		Atsākt LIBTAYO lietošanu, ja pneimonīta smaguma pakāpe samazinās un saglabājas atbilstoša 0.-1. pakāpei pēc kortikosteroīda devas pakāpeniskas samazināšanas līdz prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu devai ≤ 10 mg dienā	
	3. vai 4. pakāpe vai 2. pakāpe atkārtoti	Pilnīgi izbeigt zāļu lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 2 līdz 4 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
Kolīts	2. vai 3. pakāpe	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
		Atsākt LIBTAYO lietošanu, ja kolīta vai caurejas smaguma pakāpe samazinās un saglabājas atbilstoša 0.-1. pakāpei pēc kortikosteroīda devas pakāpeniskas samazināšanas līdz prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu devai ≤ 10 mg dienā	
	4. pakāpe vai 3. pakāpe atkārtoti	Pilnīgi izbeigt zāļu lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
Hepatīts	2. pakāpe, ASAT vai ALAT no >3 līdz $\leq 5 \times \text{NAR}$ vai kopējais bilirubīns no $>1,5$ līdz $\leq 3 \times \text{NAR}$	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
		Atsākt LIBTAYO lietošanu, ja hepatīta smaguma pakāpe samazinās un saglabājas atbilstoša 0.-1. pakāpei pēc kortikosteroīda devas pakāpeniskas samazināšanas līdz prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu devai ≤ 10 mg dienā vai atjaunojas sākotnējais ASAT vai ALAT līmenis pēc kortikosteroīda lietošanas pakāpeniskas pārtraukšanas	
	≥ 3 . pakāpe, ASAT vai ALAT $> 5 \times \text{NAR}$ vai kopējais bilirubīns $> 3 \times \text{NAR}$	Pilnīgi izbeigt zāļu lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
Hipotireoze	3. vai 4. pakāpe	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Uzsākt vairogdziedzera hormonu aizstājterapiju atbilstoši klīniskajām indikācijām
		Atsākt LIBTAYO lietošanu, kad hipotireozes smaguma pakāpe atkal atbilst 0.-1. pakāpei vai hipotireoze ir citādi klīniski stabila	
Hipertireoze	3. vai 4. pakāpe	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Uzsākt simptomātisku ārstēšanu
		Atsākt LIBTAYO lietošanu, kad hipertireozes smaguma pakāpe atkal atbilst 0.-1. pakāpei vai hipertireoze ir citādi klīniski stabila	
Tireoidīts	3. – 4. pakāpe	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Uzsākt simptomātisku ārstēšanu
		Atsākt LIBTAYO lietošanu, kad tireoidīta smaguma pakāpe atkal atbilst 0.-1. pakāpei vai tireoidīts ir citādi klīniski stabils	

Hipofizīts	2. - 4. pakāpe	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot, un lieto hormonu aizstājterapiju atbilstoši klīniskajām indikācijām
		Atsākt LIBTAYO lietošanu, ja hipofizīta smaguma pakāpe samazinās un saglabājas atbilstoša 0.-1. pakāpei pēc kortikosteroīda devas pakāpeniskas samazināšanas līdz prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu devai ≤10 mg dienā vai hipofizīts ir citādi klīniski stabils	
Virsnieru mazspēja	2. - 4. pakāpe	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot, un lieto hormonu aizstājterapiju atbilstoši klīniskajām indikācijām
		Atsākt LIBTAYO lietošanu, ja virsnieru mazspējas smaguma pakāpe samazinās un saglabājas atbilstoša 0.-1. pakāpei pēc kortikosteroīda devas pakāpeniskas samazināšanas līdz prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu devai ≤10 mg dienā vai virsnieru mazspēja ir citādi klīniski stabila	
1. tipa cukura diabēts	3. vai 4. pakāpe (hiperglikēmija)	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Uzsākt ārstēšanu ar hipoglikemizējošiem līdzekļiem atbilstoši klīniskajām indikācijām
		Atsākt LIBTAYO lietošanu, kad cukura diabēta smaguma pakāpe atkal atbilst 0.-1. pakāpei vai cukura diabēts ir citādi klīniski stabils	
Ādas nevēlamās blakusparādības	2. pakāpe ilgāk par 1 nedēļu, 3. pakāpe vai aizdomas par Stīvensa-Džonsona sindromu (<i>Stevens-Johnson syndrome, SJS</i>) vai toksisku epidermas nekrolīzi (TEN)	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
		Atsākt LIBTAYO lietošanu, ja ādas reakcijas smaguma pakāpe samazinās un saglabājas atbilstoša 0.-1. pakāpei pēc kortikosteroīda devas pakāpeniskas samazināšanas līdz prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu devai ≤10 mg dienā	
	4. pakāpe vai apstiprināts SJS vai TEN	Pilnīgi izbeigt šo zāļu lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
Imūnās sistēmas mediēta ādas reakcija vai citas imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar idelalisibu	2. pakāpe	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Nekavējoties uzsākt ārstēšanu, tai skaitā lietojot prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma devu no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
		Atsākt LIBTAYO lietošanu, ja ādas reakcijas vai citas imūnās sistēmas mediētās nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe samazinās un saglabājas atbilstoša 0.-1. pakāpei pēc kortikosteroīda devas pakāpeniskas samazināšanas līdz prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu	

		devai ≤10 mg dienā	
	3. vai 4. pakāpe (izņemot endokrinopātijas) vai 2. pakāpe atkārtoti	Pilnīgi izbeigt zāļu lietošanu	Nekavējoties uzsākt ārstēšanu, tai skaitā lietojot prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma devu no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
Nefrīts un nieru disfunkcija	2. pakāpe un paaugstināta kreatinīna koncentrācija	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
		Atsākt LIBTAYO lietošanu, ja nefrīta smaguma pakāpe samazinās un saglabājas atbilstoša 0.-1. pakāpei pēc kortikosteroīda devas pakāpeniskas samazināšanas līdz prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu devai ≤10 mg dienā	
	3. vai 4. pakāpe un paaugstināta kreatinīna koncentrācija	Pilnīgi izbeigt zāļu lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 1 līdz 2 mg/kg dienā, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
Citas imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības (tai skaitā, bet ne tikai paraneoplastisks encefalomiēlīts, meningīts, miozīts, norobežota orgāna transplantāta atgrūšana, “transplantāts pret saimnieku” slimība, Gijēna-Barē sindroms, centrālās nervu sistēmas iekaisums, hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija, encefalīts, <i>myasthenia gravis</i> , perifēriska neiropātija, miokardīts, perikardīts, imūna trombocitopēnija, vaskulīts, artrālģija, artrīts, muskuļu vājums, mialģija, reimatisma polimialģija, Šegrēna sindroms, nieze, keratīts, imūnās sistēmas mediēts gastrīts un stomatīts un hemofagocītiska limfohistiocitoze)	2. vai 3. pakāpe atkarībā no reakcijas veida	Pārtraukt LIBTAYO lietošanu	Uzsākt simptomātisku ārstēšanu, t. sk. lietot prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma devu no 1 līdz 2 mg/kg dienā atbilstoši klīniskajām indikācijām, pēc tam devu pakāpeniski samazinot
		Atsākt LIBTAYO lietošanu, ja citas imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe samazinās un saglabājas atbilstoša 0.-1. pakāpei pēc kortikosteroīda devas pakāpeniskas samazināšanas līdz prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu devai ≤10 mg dienā	
	– 3. pakāpe atkarībā no reakcijas veida vai 4. pakāpe (izņemot endokrinopātijas) – 3. vai 4. pakāpes neiroloģiska toksicitāte – 3. vai 4. pakāpes miokardīts vai perikardīts – Apstiprināta hemofagocītiska limfohistiocitoze – Recidivējoša 3. pakāpes imūnās sistēmas mediēta nevēlamā blakusparādība	Pilnīgi izbeigt zāļu lietošanu	Prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu sākuma deva no 1 līdz 2 mg/kg dienā atbilstoši klīniskajām indikācijām, pēc tam devu pakāpeniski samazinot

	– Pastāvīgas 2. vai 3. pakāpes imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, kas ilgst 12 nedēļas vai ilgāk (izņemot endokrinopātijas) – Nespēja samazināt kortikosteroīda devu līdz prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu devai 10 mg dienā vai mazāk 12 nedēļu laikā		
Ar infūziju saistītas reakcijas^a			
Ar infūziju saistīta reakcija	1. vai 2. pakāpe 3. vai 4. pakāpe	Pārtraukt vai palēnināt infūziju Pilnīgi izbeigt zāļu lietošanu	Uzsākt simptomātisku ārstēšanu

ALAT: alanīna aminotransferāze; ASAT: aspartāta aminotransferāze; NAR: normas augšējā robeža.

a. Skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

b. Toksicitātes smaguma pakāpe jānosaka, izmantojot Nacionālā Vēža institūta vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) aktuālo versiju.

Pacienta kartīte

Visiem LIBTAYO parakstītājiem jāiepazīstas ar izglītojošiem materiāliem un jāinformē pacienti par pacienta kartīti, skaidrojot, kā rīkoties, ja viņiem rodas jebkāds imūnās sistēmas mediētu nevēlamo blakusparādību un ar infūziju saistīto reakciju simptoms. Ārsts katram pacientam izsniegs pacienta kartīti.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

LIBTAYO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Cemiplimaba iedarbība visās vecuma grupās ir līdzīga (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Dati par cemiplimaba monoterapiju ≥ 75 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem LIBTAYO deva nav jāpielāgo. Dati par LIBTAYO lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un CLcr no 15 līdz 29 ml/min ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. LIBTAYO iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

LIBTAYO ir paredzēts intravenozai lietošanai. Šīs zāles ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā caur intravenozo sistēmu, kurai ir sterils, apirogēns, olbaltumvielas maz saistošs iebūvēts vai pievienots filtrs (poru izmērs no 0,2 līdz 5 mikroniem).

Citas zāles caur to pašu infūziju sistēmu vienlaicīgi nedrīkst ievadīt.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Imūnās sistēmas mediētas nevēlamas blakusparādības

Lietojot cemiplitimabu, novērotas smagas un letālas imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Šīs imūnās sistēmas mediētas reakcijas var skart jebkuru orgānu sistēmu. Imūnās sistēmas mediētas reakcijas var izpausties jebkurā brīdī cemiplitimaba lietošanas laikā; taču imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības var rasties pēc cemiplitimaba lietošanas pārtraukšanas.

Norādījumi par imūnās sistēmas mediētajām nevēlamajām blakusparādībām attiecas uz cemiplitimabu gan monoterapijā, gan kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Pacientiem, kurus ārstē ar cemiplitimabu vai citiem PD-1/PD-L1 inhibitoriem, vienlaicīgi var būt vairāk nekā vienu organisma sistēmu ietekmējošas imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, piemēram, miozīts un miokardīts vai *myasthenia gravis*.

Jāvēro, vai pacientiem nerodas imūnās sistēmas mediētu nevēlamo blakusparādību pazīmes un simptomi. Imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības jāārstē, pielāgojot cemiplitimaba lietošanu, izmantojot hormonu aizstājterapiju (ja klīniski indicēts) un kortikosteroīdus. Ja ir aizdomas par imūnās sistēmas mediētām nevēlamām blakusparādībām, pacienti jānovērtē, lai apstiprinātu imūnās sistēmas mediētu nevēlamu blakusparādību un izslēgtu citus iespējamus cēloņus, tostarp infekciju. Atkarībā no nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpes cemiplitimaba lietošana ir jāpārtrauc vai pilnīgi jāizbeidz (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Novērošanas pētījumos iegūtie dati liecina, ka pacientiem ar jau esošu autoimūnu slimību (AIS) var palielināties imūnās sistēmas mediētu nevēlamu blakusparādību risks pēc imūnās sistēmas kontrolpunktu inhibitoru terapijas, salīdzinot ar risku pacientiem bez iepriekš esošas AIS. Turklāt pamatā esošo AIS uzliesmojumi bija bieži, bet lielākā daļa bija viegli un pārvaldāmi.

Imūnās sistēmas mediēts pneimonīts

Pacientiem, kuri saņem cemiplitimabu, novērots imūnās sistēmas mediēts pneimonīts, kas definēts kā tāds, kura gadījumā nepieciešams lietot kortikosteroīdus, un tam nav citas skaidras etioloģijas. Novēroti arī letāli gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi, un jāizslēdz citi cēloņi, kas nav imūnās sistēmas mediēts pneimonīts. Pacienti, kuriem ir aizdomas par iespējamu pneimonītu, jānovērtē, izmantojot radiogrāfisku attēldiagnostiku atbilstoši indikācijām, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, un jāārstē, pielāgojot cemiplitimaba lietošanu un izmantojot kortikosteroīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas mediēts kolīts

Pacientiem, kuri saņem cemiālimabu, novērota imūnās sistēmas mediēta caureja vai kolīts, kas definēti kā tādi, kuru gadījumā nepieciešams lietot kortikosteroīdus, un tiem nav citas skaidras etioloģijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas caurejas vai kolīta pazīmes un simptomi, un jāārstē, pielāgojot cemiālimaba lietošanu, izmantojot pretcaurejas līdzekļus un kortikosteroīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas mediēts hepatīts

Pacientiem, kuri saņem cemiālimabu, novērots imūnās sistēmas mediēts hepatīts, kas definēts kā tāds, kura gadījumā nepieciešams lietot kortikosteroīdus, un tam nav citas skaidras etioloģijas. Novēroti arī letāli gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un periodiski tās laikā atbilstoši indikācijām, pamatojoties uz klīnisku novērtējumu, pacienti ir jākontrolē, vai nav patoloģisku aknu darbības testu rezultātu, un pacienti jāārstē, pielāgojot cemiālimaba lietošanu un izmantojot kortikosteroīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas mediētas endokrinopātijas

Pacientiem, kuri saņem cemiālimabu, novērotas imūnās sistēmas mediētas endokrinopātijas, kas definētas kā šo zāļu lietošanas laikā radušās endokrinopātijas bez citas skaidras etioloģijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vairogdziedzera darbības traucējumi (hipotireoze/hipertireoze/tireoidīts)

Pacientiem, kuri saņem cemiālimabu, novēroti imūnās sistēmas mediēti vairogdziedzera darbības traucējumi. Tireoidīta gadījumā var būt un var nebūt izmaiņas vairogdziedzera darbības testos. Hipotireoze var rasties pēc hipertireozes. Vairogdziedzera darbības traucējumi var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Ārstēšanas sākumā un periodiski ārstēšanas laikā atbilstoši indikācijām, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, pacienti ir jākontrolē, vai nav mainījusies vairogdziedzera darbība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāārstē ar hormonu aizstājterapiju (ja tā nepieciešama) un pielāgojot cemiālimaba lietošanu. Hipertireoze jāārstē atbilstoši standarta medicīniskai praksei (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipofizīts

Pacientiem, kuri saņem cemiālimabu, novērots imūnās sistēmas mediēts hipofizīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas hipofizīta pazīmes un simptomi, un pacienti jāārstē, pielāgojot cemiālimaba lietošanu un izmantojot kortikosteroīdus un hormonu aizstājterapiju atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Virsnieru mazspēja

Pacientiem, kuri saņem cemiālimabu, novērota virsnieru mazspēja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas pacienti ir jākontrolē, vai nerodas virsnieru mazspējas pazīmes un simptomi, un jāārstē, pielāgojot cemiālimaba lietošanu un izmantojot kortikosteroīdus un hormonu aizstājterapiju atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

1. tipa cukura diabēts

Pacientiem, kuri saņem cemiālimabu, novērots imūnās sistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts, tai skaitā diabētiskā ketoacidoze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Atbilstoši indikācijām, pamatojoties uz klīnisku novērtējumu, pacienti ir jākontrolē, vai nav hiperglikēmijas un cukura diabēta pazīmju un simptomu, un jāārstē, izmantojot perorālos hipoglikemizējošos līdzekļus vai insulīnu un pielāgojot cemiālimaba lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas mediētas ādas nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar cemiālimaba lietošanu ziņots par imūnās sistēmas mediētām ādas nevēlamām blakusparādībām, kas definētas kā tādas, kuru gadījumā jālieto sistēmiski kortikosteroīdi un kurām nav citas skaidras etioloģijas, tai skaitā ziņots par tādām smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) kā Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN) (dažos gadījumos ar letālu iznākumu) un citām ādas reakcijām, piemēram, izsitumiem, *erythema multiforme*, pemfigoīdu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ir jākontrolē, vai nav norāžu par iespējamām smagām ādas reakcijām, un jāizslēdz citi cēloņi. Pacienti jāārstē, pielāgojot cemiplimaba lietošanu un izmantojot kortikosteroīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu). SJS vai TEN simptomu vai pazīmju gadījumā pacients jānosūta pie speciālista, kurš veic izmeklēšanu un ārstēšanu, un jākorrigē šo zāļu lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri iepriekš bija lietojuši idelalisibu un piedalījās klīniskajā pētījumā, kurā vērtēja cemiplimaba lietošanu nehođžkina limfomas (NHL) gadījumā, un kuriem nesen bija lietotas sulfanilamīdu saturošas antibiotikas, bija SJS, letālas TEN un stomatīta gadījumi pēc 1 cemiplimaba devas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāārstē, pielāgojot cemiplimaba lietošanu un izmantojot kortikosteroīdus, kā aprakstīts iepriekš (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imūnās sistēmas mediēts nefrīts

Pacientiem, kuri saņem cemiplimabu, novērots imūnās sistēmas mediēts nefrīts, kas definēts kā tāds, kura gadījumā jālieto kortikosteroīdi un kuram nav citas skaidras etioloģijas. Novērots arī letāls gadījums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nemainās nieru darbības rādītāji. Pacienti jāārstē, pielāgojot cemiplimaba lietošanu un izmantojot kortikosteroīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citas imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības

Pacientiem, kuri saņem cemiplimabu, novērotas citas letālas un dzīvībai bīstamas imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, tai skaitā paraneoplastisks encefalomiēlīts, meningīts, miozīts, miokardīts un pankreatīts (informāciju par citām imūnās sistēmas mediētām nevēlamām blakusparādībām skatīt 4.8. apakšpunktā).

Ziņots par neinfekciozu cistītu pacientiem, kuri lietoja citus PD-1/PD-L1 inhibitorus.

Ja ir aizdomas par imūnās sistēmas mediētām nevēlamajām blakusparādībām, jāvērtē stāvoklis, lai pārlicinātos, ka nav citu cēloņu. Jānovēro, vai pacientiem nerodas imūnās sistēmas mediētu nevēlamo blakusparādību pazīmes un simptomi, un pacienti jāārstē, pielāgojot cemiplimaba lietošanu un izmantojot kortikosteroīdus atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ziņots, ka pacientiem, kas ārstēti ar PD-1 inhibitoriem, pēcreģistrācijas periodā radusies norobežotu orgānu transplantāta atgrūšana. Ārstēšana ar cemiplimabu norobežotu orgānu transplantāta saņēmējiem var palielināt atgrūšanas risku. Attiecībā uz šiem pacientiem jāvērtē ieguvums no ārstēšanas ar cemiplimabu un iespējamais orgānu atgrūšanas risks. Pēc reģistrācijas ir ziņots par “transplantāts pret saimnieku” slimības gadījumiem pacientiem, kuri terapijā saņēmuši citus PD-1/PD-L1 inhibitorus un kuriem veikta allogēna asinsrades cilmes šūnu transplantācija.

Ir ziņots par hemofagocītisku limfohistiocitozi (HLH) cemiplimabu lietojošiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir jākontrolē, vai pacientiem nerodas HLH klīniskās pazīmes un simptomi. HLH diagnozes apstiprināšanas gadījumā cemiplimaba lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk HLH terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Cemiplimabs var izraisīt smagas vai dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jākontrolē, vai nerodas ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi, un pacienti jāārstē, pielāgojot cemiplimaba lietošanu un izmantojot kortikosteroīdus. Ja rodas vieglas vai vidēji smagas ar infūziju saistītas reakcijas, cemiplimaba lietošana jāpārtrauc vai jāsamazina tā infūzijas ātrums. Ja rodas smagas (3. pakāpe) vai dzīvībai bīstamas (4. pakāpe) ar infūziju saistītas reakcijas, infūzija ir jāpārtrauc un cemiplimaba lietošana pilnīgi jāizbeidz (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos neiekļautie pacienti

Pētījumos neiekļāva pacientus, kuriem bija aktīvas infekcijas vai novājināta imūnā sistēma, anamnēzē bija autoimūnas slimības, ECOG funkcionālā stāvokļa (FS) rādītājs ≥ 2 vai anamnēzē bija intersticiāla plaušu slimība. Pilnu klīniskajos pētījumos neiekļauto pacientu sarakstu skatīt 5.1. apakšpunktā.

Tā kā nav datu, cemiplimabs šajās populācijās jālieto piesardzīgi pēc rūpīgas pacienta ieguvumu un riska izvērtēšanas.

Palīgvielas

Katrs 7 ml flakons satur 105 mg L-prolīna un 14 mg polisorbāta 80.

L-prolīns var būt kaitīgs pacientiem ar I vai II tipa hiperprolinēmiju.

Šīs zāles satur polisorbātu 80, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu farmakokinētiskas (FK) mijiedarbības pētījumi ar cemiplitimabu nav veikti. No sistēmisko kortikosteroīdu vai imūnsupresantu lietošanas pirms cemiplitimaba lietošanas uzsākšanas ir jāizvairās, jo ir iespējama to ietekme uz cemiplitimaba farmakodinamisko aktivitāti un efektivitāti. Minētais neattiecas uz sistēmiska kortikosteroīda fizioloģiskajām devām (≤ 10 mg prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu dienā). Taču pēc cemiplitimaba lietošanas uzsākšanas imūnās sistēmas mediēto nevēlamo blakusparādību ārstēšanai var izmantot sistēmiskus kortikosteroīdus vai citus imūnsupresantus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar cemiplitimabu un vismaz 4 mēnešus pēc cemiplitimaba pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Reproduktīvās spējas pētījumi ar cemiplitimabu dzīvniekiem nav veikti. Dati par cemiplitimaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda, ka PD-1/PD-L1 ceļa inhibīcija var paaugstināt imūnmediētu vēl nedzimušā augļa atgrūšanas risku, kas izraisa augļa bojāeju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Zināms, ka cilvēka IgG4 šķērso placentāro barjeru, un cemiplitimabs ir IgG4. Tādēļ cemiplitimabs var tikt nodots no mātes vēl nedzimušajam auglim. Cemiplitimabs grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad klīniskais ieguvums atsver iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai cemiplitimabs cilvēkam izdalās cilvēka pienā. Zināms, ka antivielas (tai skaitā IgG4) cilvēkam izdalās cilvēka pienā; nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Ja ar krūti barojoša sieviete izvēlas ārstēšanos ar cemiplitimabu, viņai jānorāda, ka ārstēšanas laikā ar cemiplitimabu un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas viņa nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Klīniskie dati par cemiplitimaba iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Trīs mēnešus ilgā atkārtotu devu ietekmes uz fertilitāti vērtēšanas pētījumā ar dzimumbriedumu sasniegušiem krabjēdājamakākiem nenovēroja ietekmi uz fertilitātes vērtēšanas rādītājiem vai tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Cemiplitimabs neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc ārstēšanas ar cemiplitimabu ziņots par nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Cemiplimaba lietošanas gadījumā var rasties imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības. Lielākā daļa šo reakciju, tai skaitā smagas reakcijas, izzuda pēc atbilstošas medicīniskas terapijas uzsākšanas vai cemiplimaba lietošanas pārtraukšanas (skatīt turpmāk “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”).

Cemiplimaba monoterapija

Cemiplimaba monoterapijas drošums ir novērtēts 1281 pacientam ar progresējošiem norobežotiem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņēma cemiplimaba monoterapiju 5 klīniskos pētījumos. Cemiplimaba iedarbības ilguma mediāna bija 28 nedēļas (diapazons: no 2 dienām līdz 144 nedēļām).

Klīniskajos pētījumos imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības, ieskaitot 5. pakāpes (0,3%), 4. pakāpes (0,6%), 3. pakāpes (5,7%) un 2. pakāpes (11,2%) reakcijas, radās 21% ar cemiplimabu ārstēto pacientu. Imūnās sistēmas mediēto nevēlamo blakusparādību dēļ cemiplimaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 4,6% pacientu. Biežākās imūnās sistēmas mediētās nevēlamās blakusparādības bija hipotireoze (6,8%), hipertireoze (3,0%), imūnās sistēmas mediēts pneimonīts (2,6%), imūnās sistēmas mediēts hepatīts (2,4%), imūnās sistēmas mediēts kolīts (2,0%) un imūnās sistēmas mediētas ādas nevēlamās blakusparādības (1,9%) (skatīt turpmāk “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”, īpašus brīdinājumus un piesardzības pasākumus 4.4. apakšpunktā un ieteikumus par terapijas pielāgošanu 4.2. apakšpunktā).

Nevēlamās blakusparādības bija nopietnas 32,4% pacientu.

Nevēlamo blakusparādību dēļ cemiplimaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 9,4% pacientu.

Saistībā ar cemiplimaba lietošanu ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (SCAR), tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Cemiplimabs adjuvantā CSCC terapijā

Cemiplimaba drošums monoterapijas veidā adjuvantā ārstēšanā pacientiem ar CSCC, kuriem ir augsts recidīva risks, tika novērtēts 205 pacientiem C-POST pētījumā. Cemiplimaba grupā vidējais iedarbības ilgums bija 47,9 nedēļas (diapazons: no 3 līdz 52 nedēļām).

Cemiplimaba drošuma profils adjuvantā vidē C-POST pētījumā atbilst zināmajam cemiplimaba monoterapijas drošuma profilam progresējoša vēža gadījumā. C-POST pētījumā cemiplimaba monoterapijas laikā imūnsistēmas mediētu blakusparādību sastopamība bija 22,9 %, salīdzinot ar 20,8 % monoterapijas populācijā ar progresējošiem norobežotiem ļaundabīgiem audzējiem.

Nevēlamās blakusparādības bija nopietnas 17,6 % pacientu.

Nevēlamo blakusparādību dēļ cemiplimaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 9,8 % pacientu.

Cemiplimabs kombinācijā ar platīna bāzes ķīmijterapiju

Cemiplimaba un platīna bāzes ķīmijterapijas drošums ir vērtēts klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 465 pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku NSCLC. Cemiplimaba un ķīmijterapijas grupā zāļu iedarbības ilguma mediāna bija 38,5 nedēļas (no 10 dienām līdz 102,6 nedēļām), un ķīmijterapijas grupā tā bija 21,3 nedēļas (no 4 dienām līdz 95 nedēļām).

Imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības radās 18,9% pacientu, tai skaitā 0,3% pacientu radās 5. pakāpes blakusparādības, 2,6% pacientu radās 3. pakāpes blakusparādības un 7,4% pacientu radās 2. pakāpes blakusparādības. Imūnās sistēmas mediēto nevēlamo blakusparādību dēļ cemiplimaba terapija bija pilnībā jāizbeidz 1,0% pacientu. Visbiežākās imūnās sistēmas mediētās nevēlamās blakusparādības bija hipotireoze (7,7% pacientu), hipertireoze (5,1% pacientu), paaugstināts tireoīdstimulējošā hormona līmenis asinīs (4,2% pacientu), imūnās sistēmas mediēta ādas reakcija

(1,9% pacientu), imūnās sistēmas mediēts pneimonīts (1,9% pacientu) un pazemināts tireoīdstimulējošā hormona līmenis asinīs (1,6% pacientu) (skatīt turpmāk "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts", īpašus brīdinājumus un piesardzības pasākumus 4.4. apakšpunktā un ieteikumus par terapijas pielāgošanu 4.2. apakšpunktā).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 25,3% pacientu.

Tādas nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija pilnībā jāizbeidz cemiplitimaba lietošana, radās 5,1% pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā ir norādīta to nevēlamo blakusparādību sastopamība, kuras reģistrētas monoterapijas drošuma vērtēšanas datu kopā un novērotas pacientiem, kuri ārstēti, izmantojot cemiplitimaba un ķīmijterapijas kombināciju. Nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc orgānu sistēmām un biežuma. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nevēlamās blakusparādības, kas sastopamas, lietojot cemiplitimabu vai kombinētās terapijas komponentus atsevišķi, var rasties, lietojot šīs zāles kombinācijā.

2. tabula. Tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuru ārstēšanai ir izmantota cemiplitimaba monoterapija vai cemiplitimaba kombinācija ar ķīmijterapiju

Orgānu sistēma Ieteiktais termins	Cemiplitimaba monoterapija			Cemiplitimabs kombinācijā ar ķīmijterapiju		
	Jebkuras pakāpes (%)	3.– 5. pakāpes (%)		Jebkuras pakāpes (%)	3.– 5. pakāpes (%)	
Infekcijas un infestācijas						
Augšējo elpceļu infekcija ^a	Ļoti bieži	10,9	0,4			
Urīnceļu infekcija ^b	Bieži	8,4	2,3			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi						
Anēmija	Ļoti bieži	15,0	5,2	Ļoti bieži	43,6	9,9
Neitropēnija				Ļoti bieži	15,4	5,8
Trombocitopēnija				Ļoti bieži	13,1	2,6
Hemofagocītiska limfohistiocitoze ^d	Nav zināms	--	--			
Imūnās sistēmas traucējumi						
Ar infūziju saistīta reakcija	Bieži	3,3	<0,1	Retāk	0,3	0
Trombocitopēnija ^c	Retāk	0,9	0			
Šegrēna sindroms	Retāk	0,2	0			
Norobežota orgāna transplantāta atgrūšana ^d	Nav zināms	--	--			
Endokrīnās sistēmas traucējumi						
Hipotireoze ^e	Bieži	6,8	<0,1	Bieži	7,7	0,3
Hipertireoze	Bieži	3,0	<0,1	Bieži	5,1	0
Tireoidīts ^f	Retāk	0,6	0	Retāk	0,6	0
Hipofizīts ^g	Retāk	0,5	0,2			
Virsnieru mazspēja	Retāk	0,5	0,5			
1. tipa cukura diabēts ^h	Reti	<0,1	<0,1	Retāk	0,3	0
Nervu sistēmas traucējumi						
Galvassāpes	Bieži	8,0	0,3			
Perifēra neiropātija ⁱ	Bieži	1,3	<0,1	Ļoti bieži	21,2	0
Meningīts ^j	Reti	<0,1	<0,1			
Encefalīts	Reti	<0,1	<0,1			
<i>Myasthenia gravis</i>	Reti	<0,1	0			
Paraneoplastisks encefalomiēlīts	Reti	<0,1	<0,1			
Hroniska iekaisīga demielinizējoša	Reti	<0,1	0			

poliradikulopātija						
Acu bojājumi						
Keratīts	Reti	<0,1	0			
Uveīts	Reti	<0,1	<0,1			
Sirds funkcijas traucējumi						
Miokardīts ^k	Retāk	0,5	0,3			
Perikardīts ^l	Retāk	0,3	0,2			
Asinsvadu sistēmas traucējumi						
Hipertensija ^m	Bieži	5,7	2,6			
Vielmaiņas un uztures traucējumi						
Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	13,0	0,6	Ļoti bieži	17,0	1,0
Hiperglikēmija				Ļoti bieži	17,6	1,9
Hipoalbuminēmija				Ļoti bieži	10,3	0,6
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības						
Klepus ⁿ	Ļoti bieži	10,8	0,2			
Dispnoja ^o	Bieži	9,7	1,2	Ļoti bieži	12,8	2,2
Pneimonīts ^p	Bieži	3,3	1,1	Bieži	4,2	0,6
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi						
Slikta dūša	Ļoti bieži	14,7	0,2	Ļoti bieži	25,0	0
Caureja	Ļoti bieži	16,3	0,7	Ļoti bieži	10,6	1,3
Aizcietējums	Ļoti bieži	12,3	0,2	Ļoti bieži	13,8	0,3
Sāpes vēderā ^q	Ļoti bieži	11,5	0,7			
Vemšana	Bieži	9,9	0,2	Ļoti bieži	12,2	0
Kolīts ^r	Bieži	2,0	0,8	Bieži	1,0	0,3
Stomatīts	Bieži	1,8	<0,1			
Gastrīts ^s	Retāk	0,2	0			
Pankreatīts ^t	Retāk	0,2	0,2			
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi						
Hepatīts ^u	Bieži	2,7	1,8			
Psihiskie traucējumi						
Bezmiegs				Ļoti bieži	10,9	0
Ādas un zemādas audu bojājumi						
Izsitumi ^v	Ļoti bieži	21,4	1,6	Ļoti bieži	12,5	1,3
Nieze ^w	Ļoti bieži	12,7	0,2	Bieži	3,5	0
Aktīniska keratoze	Bieži	3,7	0			
Alopēcija				Ļoti bieži	36,9	0
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi						
Skeleta muskuļu sāpes ^x	Ļoti bieži	28,3	1,8	Ļoti bieži	26,9	1,3
Artrīts ^y	Retāk	0,9	0,2	Bieži	1,0	0
Miozīts ^z	Retāk	0,3	<0,1			
Muskuļu vājums	Retāk	0,2	0			
Reimatisma polimialģija	Retāk	0,2	0			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi						
Nefrīts ^{aa}	Bieži	1,2	0,2	Bieži	2,6	0
Neinfekciozs cistīts	Nav zināms	--	--			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā						
Nespēks ^{bb}	Ļoti bieži	29,9	2,6	Ļoti bieži	23,4	3,8
Pireksija ^{cc}	Bieži	8,7	0,2			
Tūska ^{dd}	Bieži	7,9	0,4			
Izmeklējumi						
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Bieži	4,6	0,5	Ļoti bieži	16,3	2,2
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Bieži	4,4	0,7	Ļoti bieži	14,7	0,3
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži	1,9	0,2	Bieži	4,5	0
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži	1,6	0	Bieži	8,7	0
Paaugstināts tiroīdstimulējošā hormona līmenis asinīs	Retāk	0,8	0	Bieži	4,2	0

Paaugstināts transamināžu līmenis	Retāk	0,4	<0,1			
Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	Retāk	0,4	<0,1	Bieži	1,6	0,3
Pazemināts tireoīdstimulējošā hormona līmenis asinīs	Reti	<0,1	0	Bieži	1,6	0
Kermeņa masas samazināšanās				Ļoti bieži	11,2	1,3
Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis				Retāk	0,6	0,3

Toksicitātes smaguma pakāpes noteikšanai ir izmantota NCI CTCAE 4.03 versija

- a. Augšējo elpceļu infekcija ietver terminus augšējo elpceļu infekcija, nazofaringīts, sinusīts, elpceļu infekcija, rinīts, augšējo elpceļu vīrusinfekcija, elpceļu vīrusinfekcija, faringīts, laringīts, vīrusu rinīts, akūts sinusīts, tonsilīts, traheīts.
- b. Urīnceļu infekcija ietver terminus urīnceļu infekcija, cistīts, pielonefrīts, nieru infekcija, akūts pielonefrīts, urosepse, bakteriāls cistīts, Escherichia izraisīta urīnceļu infekcija, pielocistīts, bakteriāla urīnceļu infekcija un pseidomonu izraisīta urīnceļu infekcija.
- c. Trombocitopēnija ietver terminus trombocitopēnija un imūnās sistēmas mediēta trombocitopēnija.
- d. Gadījums pēcreģistrācijas periodā.
- e. Hipotireoze ietver terminus hipotireoze un imūnās sistēmas mediēta hipotireoze.
- f. Tireoidīts ietver terminus tireoidīts, autoimūns tireoidīts, imūnās sistēmas mediēts tireoidīts.
- g. Hipofizīts ietver terminus hipofizīts un limfocītisks hipofizīts.
- h. 1. tipa cukura diabēts ietver terminus diabētiska ketoacidoze un 1. tipa cukura diabēts.
- i. Perifēra neiropātija ietver terminus perifēra sensora neiropātija, perifēra neiropātija, parestēzija, polineuropātija, neirīts un perifēriska motora neiropātija.
- j. Meningīts ietver terminu aseptisks meningīts.
- k. Miokardīts ietver terminus miokardīts, autoimūns miokardīts, imūnās sistēmas mediēts miokardīts.
- l. Perikardīts ietver terminus autoimūns perikardīts un perikardīts.
- m. Hipertensija ietver terminus hipertensija un hipertensīvā krīze.
- n. Klepus ietver terminus klepus, produktīvs klepus un klepus sindroms augšējos elpceļos.
- o. Dispnoja ietver terminus dispnoja un dispnoja slodzes laikā.
- p. Pneimonijs ietver terminus pneimonijs, imūnās sistēmas mediēts pneimonijs, intersticiāla plaušu slimība un plaušu fibroze.
- q. Sāpes vēderā ietver terminus sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, vēdera apjoma palielināšanās, sāpes vēdera lejasdaļā, diskomforta sajūta vēderā un sāpes kuņģa un zarnu traktā.
- r. Kolīts ietver terminus kolīts, autoimūns kolīts, enterokolīts un imūnās sistēmas mediēts enterokolīts.
- s. Gastrīts ietver terminus gastrīts un imūnās sistēmas mediēts gastrīts.
- t. Pankreatīts (akūts pankreatīts un imūnās sistēmas mediēts pankreatīts) netika novērots pētījumos, kas iekļauti monoterapijas apkopojumā (n=1 281) un biežums noteikts, ņemot vērā iedarbību pacientiem, kuri attiecīgajos pētījumos tika ārstēti ar cemiplimaba monoterapiju.
- u. Hepatīts ietver terminus autoimūns hepatīts, imūnās sistēmas mediēts hepatīts, hepatīts, hepatotoksicitāte, hiperbilirubinēmija, aknu šūnu bojājums, aknu mazspēja un patoloģiska aknu darbība.
- v. Izsitumi ietver terminus izsitumi, makulopapulozi izsitumi, dermatīts, eritēma, niezoši izsitumi, nātrene, eritematozi izsitumi, bullozs dermatīts, aknei līdzīgs dermatīts, makulozi izsitumi, psoriāze, papulozi izsitumi, dishidrotiska ekzēma, pemfigoīds, autoimūns dermatīts, alerģisks dermatīts, atopisks dermatīts, zāļu lietošanas izraisīti izsitumi, mezglainā eritēma, ādas reakcija, toksiska ietekme uz ādu, ekfoliatīvs dermatīts, ģeneralizēts ekfoliatīvs dermatīts, psoriātisks dermatīts, daudzformu eritēma, ekfoliatīvi izsitumi, imūnās sistēmas mediēts dermatīts, lichen planus un parapsoriāze.
- w. Nieze ietver terminus nieze un alerģiska nieze.
- x. Skeleta muskuļu sāpes ietver terminus locītavu sāpes, muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs, muskuļu sāpes, kakla sāpes, krūškurvja skeleta muskuļu sāpes, kaulu sāpes, sketeta muskuļu sāpes, mugurkaula sāpes, skeleta muskuļu stīvums un skeleta muskuļu diskomforts.
- y. Artrīts ietver terminus artrīts, poliartrīts, autoimūns artrīts un imūnās sistēmas mediēts artrīts.
- z. Miozīts ietver terminus miozīts un dermatomiozīts.
- aa. Nefrīts ietver terminus akūts nieru bojājums, nieru darbības traucējumi, imūnās sistēmas mediēts nefrīts, nefrīts, nieru mazspēja, tubulointersticiāls nefrīts toksiska nefropātija.
- bb. Nespēks ietver terminus nespēks, astēnija un savārgums.
- cc. Pireksija ietver terminus pireksija, hipertermija un hiperpireksija.
- dd. Tūska ietver terminus perifēra tūska, sejas tūska, perifērs pietūkums, sejas pietūkums, lokalizēta tūska, vispārēja tūska un pietūkums.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Informācija par atsevišķām turpmāk aprakstītām nevēlamām blakusparādībām ir iegūta, pamatojoties

uz cemiplimaba drošumu 1281 pacientam monoterapijas klīniskos pētījumos.

Šīs atsevišķi izceltās nevēlamās blakusparādības atbilst tām, kas novērotas pēc cemiplimaba lietošanas monoterapijas veidā pacientiem ar progresējošiem norobežotiem ļaundabīgiem audzējiem, monoterapijas veidā adjuvantā ārstēšanā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju.

Imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu)

Imūnās sistēmas mediēts pneimonīts

Imūnās sistēmas mediēts pneimonīts radās 33 (2,6%) no 1281 pacienta, kurš saņēma cemiplimabu, ieskaitot 4 (0,3%) pacientus ar 4. pakāpes imūnās sistēmas mediētu pneimonītu un 8 (0,6%) pacientus ar 3. pakāpes imūnās sistēmas mediētu pneimonītu. Imūnās sistēmas mediēta pneimonīta dēļ cemiplimaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 17 (1,3%) no 1281 pacienta. 33 pacientiem, kuriem bija imūnās sistēmas mediēts pneimonīts, laika mediāna līdz traucējuma sākumam bija 2,7 mēneši (diapazons: no 7 dienām līdz 22,2 mēnešiem) un pneimonīta ilguma mediāna bija 1,1 mēnesis (diapazons: no 5 dienām līdz 16,9 mēnešiem). Divdesmit septiņi no 33 pacientiem (81,8%) saņēma lielas kortikosteroīdu devas, to lietošanas ilguma mediāna bija 15 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 5,9 mēnešiem). Datu apkopošanas brīdī pneimonīts bija izzudis 20 (60,6%) no 33 pacientiem.

Imūnās sistēmas mediēts kolīts

Imūnās sistēmas mediēta caureja vai kolīts radās 25 (2,0%) no 1281 pacienta, kurš saņēma cemiplimabu, tai skaitā 10 (0,8%) pacientiem, kuriem bija 3. pakāpes imūnās sistēmas mediēta caureja vai kolīts. Imūnās sistēmas mediētas caurejas vai kolīta dēļ cemiplimaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 5 (0,4%) no 1281 pacienta. 25 pacientiem, kuriem bija imūnās sistēmas mediēta caureja vai kolīts, laika mediāna līdz traucējuma sākumam bija 3,8 mēneši (diapazons: no 1 dienas līdz 16,6 mēnešiem), un imūnās sistēmas mediētas caurejas vai kolīta ilguma mediāna bija 2,1 mēnesis (diapazons: no 4 dienām līdz 26,8 mēnešiem). Deviņpadsmit no 25 pacientiem (76,0%), kuriem bija imūnās sistēmas mediēta caureja vai kolīts, saņēma lielas kortikosteroīdu devas. To lietošanas ilguma mediāna bija 22 dienas (diapazons: no 2 dienām līdz 5,2 mēnešiem). Datu apkopošanas brīdī imūnās sistēmas mediēta caureja vai kolīts bija izzudis 14 (56,0%) no 25 pacientiem.

Imūnās sistēmas mediēts hepatīts

Imūnās sistēmas mediēts hepatīts radās 31 (2,4%) no 1281 pacienta, kurš saņēma cemiplimabu, ieskaitot 1 (<0,1%) pacientu ar 5. pakāpes imūnās sistēmas mediētu hepatītu, 4 (0,3%) pacientus ar 4. pakāpes imūnās sistēmas mediētu hepatītu un 21 (1,6%) pacientu, kuram bija 3. pakāpes imūnās sistēmas mediēts hepatīts. Imūnās sistēmas mediēta hepatīta dēļ cemiplimaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 18 (1,4%) no 1281 pacienta. 31 pacientam, kuram bija imūnās sistēmas mediēts hepatīts, laika mediāna līdz traucējuma sākumam bija 2,8 mēneši (diapazons: no 7 dienām līdz 22,5 mēnešiem), un hepatīta ilguma mediāna bija 2,3 mēneši (diapazons: no 5 dienām līdz 8,7 mēnešiem). Divdesmit septiņi no 31 pacienta (87,1%), kuram bija imūnās sistēmas mediēts hepatīts, saņēma lielas kortikosteroīdu devas. To lietošanas ilguma mediāna bija 24 dienas (diapazons: no 2 dienām līdz 3,8 mēnešiem). Datu apkopošanas brīdī hepatīts bija izzudis 12 (38,7%) no 31 pacienta.

Imūnās sistēmas mediētas endokrinopātijas

Hipotireoze radās 87 (6,8%) no 1281 pacienta, kurš saņēma cemiplimabu, tai skaitā 1 (<0,1%) pacientam ar 3. pakāpes hipotireozi. Trīs (0,2%) no 1281 pacienta pārtrauca cemiplimaba lietošanu hipotireozes dēļ. 87 pacientiem, kam bija hipotireoze, laika mediāna līdz traucējuma sākumam bija 4,0 mēneši (diapazons: no 15 dienām līdz 18,9 mēnešiem), ilguma mediāna bija 9,2 mēneši (diapazons: no 1 dienas līdz 37,1 mēnesim). Datu apkopošanas brīdī hipotireoze bija izzudusi 5 (5,7%) no 87 pacientiem.

Hipertireoze radās 39 (3,0%) no 1281 pacienta, kurš saņēma cemiplimabu, tai skaitā 1 (<0,1%) pacientam ar 3. pakāpes un 11 (0,9%) pacientiem ar 2. pakāpes hipertireozi. Nevienš pacients nepārtrauca cemiplimaba lietošanu hipertireozes dēļ. 39 pacientiem, kuriem bija hipertireoze, laika mediāna līdz traucējuma sākumam bija 1,9 mēneši (diapazons: no 20 dienām līdz 23,8 mēnešiem), un ilguma mediāna bija 1,9 mēneši (diapazons: no 9 dienām līdz 32,7 mēnešiem). Datu apkopošanas brīdī hipertireoze bija izzudusi 22 (56,4%) no 39 pacientiem.

Tireoidīts radās 8 (0,6%) no 1281 pacienta, kurš saņēma cemiplitimabu, tai skaitā 4 (0,3%) pacientiem ar 2. pakāpes tireoidītu. Neviens pacients nepārtrauca cemiplitimaba lietošanu tireoidīta dēļ. Datu apkopošanas brīdī tireoidīts bija izzudis 1 (12,5%) no 8 pacientiem.

Virsnieru mazspēja radās 6 (0,5%) no 1281 pacienta, kurš saņēma cemiplitimabu, tai skaitā 6 (0,5%) pacientiem ar 3. pakāpes virsnieru mazspēju. Viens (<0,1%) no 1281 pacienta pārtrauca cemiplitimaba lietošanu virsnieru mazspējas dēļ. Sešiem pacientiem, kuriem bija virsnieru mazspēja, laika mediāna līdz traucējuma sākumam bija 7,5 mēneši (diapazons: no 4,2 līdz 18,3 mēnešiem), un ilguma mediāna bija 2,9 mēneši (diapazons: no 22 dienām līdz 6,1 mēnesim). Divi no 6 pacientiem (33,3%) saņēma lielas kortikosteroīdu devas. Datu apkopošanas brīdī virsnieru mazspēja bija izzudusi 1 (16,7%) no 6 pacientiem.

Imūnās sistēmas mediēts hipofizīts radās 7 (0,5%) no 1281 pacienta, kurš saņēma cemiplitimabu, tai skaitā 3 (0,2%) pacientiem ar 3. pakāpes imūnās sistēmas mediētu hipofizītu. Viens (<0,1%) no 1281 pacienta pārtrauca cemiplitimaba lietošanu hipofizīta dēļ. Septiņiem pacientiem, kuriem bija hipofizīts, laika mediāna līdz traucējuma sākumam bija 7,4 mēneši (diapazons: no 2,5 līdz 10,4 mēnešiem), un ilguma mediāna bija 2,7 mēneši (diapazons: no 9 dienām līdz 34,9 mēnešiem). Trīs no 7 pacientiem (42,9%) saņēma lielas kortikosteroīdu devas. Datu apkopošanas brīdī hipofizīts bija izzudis vienam (14,3%) no 7 pacientiem.

1. tipa cukura diabēts bez alternatīvas etioloģijas radās 1 (<0,1%) no 1281 pacienta (4. pakāpe).

Imūnās sistēmas mediētas ādas nevēlamās blakusparādības

Imūnās sistēmas mediētas ādas nevēlamās blakusparādības radās 24 (1,9%) no 1281 pacienta, kuri saņēma cemiplitimabu, tai skaitā 11 (0,9%) pacientiem, kuriem bija 3. pakāpes imūnās sistēmas mediētas ādas nevēlamās blakusparādības. Imūnās sistēmas mediētu ādas nevēlamo blakusparādību dēļ cemiplitimaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 3 (0,2%) no 1281 pacienta. 24 pacientiem, kuriem bija imūnās sistēmas mediētas ādas nevēlamās blakusparādības, laika mediāna līdz traucējuma sākumam bija 2,0 mēneši (diapazons: no 2 dienām līdz 17,0 mēnešiem), un šo blakusparādību ilguma mediāna bija 2,9 mēneši (diapazons: no 8 dienām līdz 38,8 mēnešiem). Septiņpadsmit no 24 pacientiem (70,8%), kuriem bija imūnās sistēmas mediētas ādas nevēlamās blakusparādības, saņēma lielas kortikosteroīdu devas. To lietošanas ilguma mediāna bija 10 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 2,9 mēnešiem). Datu apkopošanas brīdī ādas nevēlamās blakusparādības bija izzudušas 17 (70,8%) no 24 pacientiem.

Imūnās sistēmas mediēts nefrīts

Imūnās sistēmas mediēts nefrīts radās 9 (0,7%) no 1281 pacienta, kuri saņēma cemiplitimabu, tai skaitā 1 (<0,1%) pacientam, kam bija 5. pakāpes imūnās sistēmas mediēts nefrīts, un 1 (<0,1%) pacientam, kam bija 3. pakāpes imūnās sistēmas mediēts nefrīts. Imūnās sistēmas mediētā nefrīta dēļ cemiplitimaba lietošanu pilnībā izbeidza 2 (0,2%) no 1281 pacienta. Devīniem pacientiem, kuriem bija imūnās sistēmas mediēts nefrīts, laika mediāna līdz traucējuma sākumam bija 2,1 mēneši (diapazons: no 14 dienām līdz 12,5 mēnešiem), un nefrīta ilguma mediāna bija 1,5 mēneši (diapazons: no 9 dienām līdz 5,5 mēnešiem). Seši no 9 pacientiem (66,7%), kuriem bija imūnās sistēmas mediēts nefrīts, saņēma lielas kortikosteroīdu devas. To lietošanas ilguma mediāna bija 18 dienas (diapazons: no 3 dienām līdz 1,3 mēnešiem). Datu apkopošanas brīdī nefrīts bija izzudis 7 (77,8%) no 9 pacientiem.

Citas imūnās sistēmas mediētas nevēlamās blakusparādības

Turpmāk minētās klīniski nozīmīgās imūnās sistēmas mediētās nevēlamās blakusparādības radās mazāk nekā 1% (ja vien nav norādīts citādi) no 1281 ar cemiplitimabu ārstēta pacienta. Šo traucējumu smaguma pakāpe bija 3. vai mazāka, izņemot gadījumus, kad norādīts citādi:

Nervu sistēmas traucējumi: aseptisks meningīts, paraneoplastisks encefalomiēlīts (5. pakāpe), hroniska iekaisīga demielinizējoša poliradikuloneiropātija, encefalīts, *myasthenia gravis*, perifēra neiropātija^a

Sirds funkcijas traucējumi: miokardīts^b (5. pakāpe), perikardīts^c

Imūnās sistēmas traucējumi: imūna trombocitopēnija

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi: artralģija (1,2%), artrīts^d, muskuļu vājums, mialģija, miozīts^e (4. pakāpe), reimatiska polimialģija, Šegrēna sindroms

Ādas un zemādas audu bojājumi: nieze

Acu bojājumi: keratīts, uveīts^f (4. pakāpes)

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi: stomatīts, imūnās sistēmas mediēts gastrīts, pankreatīts (4. pakāpe).

- a. ietver neirītu, perifērisku neiropātiju, perifērisku sensoro neiropātiju un polineuropātiju.
- b. ietver autoimūnu miokardītu, imūnās sistēmas mediētu miokardītu un miokardītu.
- c. ietver autoimūnu perikardītu un perikardītu.
- d. ietver artrītu, imūnās sistēmas mediētu artrītu un poliartrītu.
- e. ietver miozītu un dermatomiozītu.
- f. novērots klīniskajos pētījumos ārpus apvienotās datu kopas.

Pacientiem, kuri saņēma kombinētu terapiju, klīniskajos pētījumos tika novērotas šādas imūnās sistēmas mediētas papildu blakusparādības — vaskulīts, Gijēna-Barē sindroms, centrālās nervu sistēmas iekaisums un meningīts (4. pakāpe), to biežums bija: reti.

Imūnsistēmas kontrolpunkta inhibitoru grupas ietekme

Ārstēšanas laikā ar citiem imūnsistēmas kontrolpunkta inhibitoriem ziņots par šādu nevēlamo blakusparādību gadījumiem, kas var rasties arī ārstēšanas ar cemiplimabu laikā: celiakija, aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītas reakcijas radās 94 (7,3%) no 1281 pacienta, kurš saņēma cemiplimaba monoterapiju, tai skaitā 2 (0,2%) pacientiem, kuriem bija 3. vai 4. pakāpes ar infūziju saistīta reakcija. Ar infūziju saistītas reakcijas dēļ cemiplimaba lietošanu pilnīgi pārtrauca 1 (<0,1%) pacients. Bieži ar infūziju saistītas reakcijas simptomi ir slikta dūša, pireksija un vemšana. Deviņdesmit trīs no 94 (98,9%) pacientiem uz datu apkopošanas laiku no infūzijas izraisītas reakcijas bija atlabuši.

Imūngenitāte

Tāpat kā lietojot citas terapeitiskas olbaltumvielas, arī cemiplimaba lietošanas gadījumā ir iespējama imūngenitāte. Klīniskajos pētījumos par 1029 pacientiem, kuri tika ārstēti ar cemiplimabu, 2,1% pacientu, kuriem ievadīja cemiplimabu, izveidojās ar ārstēšanu saistītas antivielas, un aptuveni 0,3% konstatēja pastāvīgu antivielu atbildes reakciju. Neitralizējošas antivielas nav novērotas. Pierādījumu par izmainītu farmakokinētiku vai drošuma profilu pēc anti-cemiplimaba antivielu izveidošanās nav.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, PD-1/PDL-1 (programmētās šūnu nāves proteīns 1/nāves ligands 1) inhibitori. ATK kods: L01FF06.

Darbības mehānisms

Cemiplimabs ir pilnībā cilvēka G4 imūnglobulīna (IgG4) monoklonāla antivielas, kas saistās pie programmētas šūnu nāves-1 (*programmed cell death-1*, PD-1) receptora un bloķē tā mijiedarbību ar PD-L1 un PD-L2 ligandiem. PD-1 sasaistoties ar tā ligandiem PD-L1 un PD-L2, kuri ir izvietoti uz antigēnpresentējošo šūnu virsmas un kuri var būt izvietoti uz audzēja šūnām un/vai citām šūnām audzēja mikrovidē, tiek nomākta T šūnu darbība, piemēram, proliferācija, citokīnu sekrēcija un citotoksiskā iedarbība. Cemiplimabs pastiprina T šūnu atbildes reakcijas, tai skaitā pretaudzēju atbildes reakcijas, bloķējot PD-1 saistīšanos pie PD-L1 un PD-L2 ligandiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

CSCC

Uzlabota CSCC

Cemiplimaba efektivitāte un drošums pacientiem ar mCSCC (ar metastāzēm limfmezglos vai attālām metastāzēm) vai laCSCC, kuriem netika plānota radikāla operācija vai radikāla staru terapija, tika pētīti klīniskajā pētījumā R2810-ONC-1540 (pētījums 1540). Pētījums 1540 bija 2. fāzes, atklāts, daudzcentru pētījums, kurā iekļāva 193 pacientus ar mCSCC vai laCSCC 1.-3. grupā un kurā kopējā kombinētā novērošanas laika mediāna bija 15,7 mēneši. Novērošanas ilguma mediāna bija 18,5 mēneši mCSCC 3 mg/kg ik pēc 2 nedēļām (Q2W) grupā (1. grupa), 15,5 mēneši laCSCC 3 mg/kg Q2W grupā (2. grupa) un 17,3 mēneši mCSCC 350 mg Q3W grupā (3. grupa). Papildu kohortā ar 165 progresējošas CSCC pacientiem (mCSCC un laCSCC) 350 mg devās Q3W novērošanas ilguma mediāna bija 8,7 mēneši (6. grupa).

Pētījumā neiekļāva pacientus, kuri atbilda jebkuram no šādiem kritērijiem: autoimūna slimība, kuras dēļ bija nepieciešama sistēmiska terapija ar imūnsupresantiem, 5 gadu laikā, orgāna transplantācija anamnēzē, pneimonīts anamnēzē pēdējo 5 gadu laikā, iepriekš saņemta terapija ar anti-PD-1/PD-L1 līdzekļiem vai citu imūnās sistēmas kontrolpunktu inhibitoriem, aktīva infekcija, kuras dēļ nepieciešama terapija, tai skaitā diagnosticēta cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcija (HIV) vai aktīva B vai C hepatīta vīrusa infekcija, hroniska limfocitāze (HLL), metastāzes galvas smadzenēs vai funkcionālā stāvokļa (FS) rādītājs ≥ 2 pēc Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalas.

Pētījumā 1540 pacienti intravenozi saņēma cemiplimabu līdz slimības progresēšanai, nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim vai plānotās ārstēšanas pabeigšanai [3 mg/kg Q2W 96 nedēļas (1. un 2. grupa) vai 350 mg Q3W 54 nedēļas (3. grupa)]. Ja pacientiem ar lokāli progresējošu slimību bija pietiekama atbildes reakcija uz ārstēšanu, tika atļauta radikāla operācija. Audzēja atbildes reakciju vērtēja ik pēc 8 vai 9 nedēļām (pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 3 mg/kg Q2W vai 350 mg Q3W). Pētījuma 1540 primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija apstiprināts objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*, ORR) atbilstoši neatkarīgam centralizētam izvērtējumam (*independent central review*, ICR). Pacientiem ar mCSCC bez ārēji redzamiem mērķa bojājumiem ORR noteica pēc Atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem norobežotiem audzējiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.1). Pacientiem ar ārēji redzamiem mērķa bojājumiem (laCSCC un mCSCC) ORR noteica pēc salikta mērķa kritērija, kas ietvēra radioloģisko datu (RECIST 1.1) un digitālo medicīnisko fotogrāfiju (PVO kritēriji) integrētu ICR novērtējumu. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*, DOR) pēc ICR datiem. Pārējie sekundārie mērķa kritēriji bija ORR un DOR pēc pētnieka vērtējuma (*investigator assessment*, IA), dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*, PFS) pēc ICR datiem un pētnieka vērtējuma, kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS), pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs (*complete response*, CR) pēc ICR datiem un Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) Dzīves kvalitātes anketas (*Quality of Life Questionnaire Core 30*, EORTC QLQ-C30) pacientu ziņoto iznākumu novērtējuma punktu skaita izmaiņas.

Efektivitātes analīzē par 193 pacientiem ar progresējošu CSCC pētījuma 1540 1.-3. grupā 115 no viņiem bija mCSCC un 78 - laCSCC. Vecuma mediāna bija 72 gadi (diapazons: 38-96 gadi):

septiņdesmit astoņi (40,4%) pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki, 66 pacienti (34,2%) bija vecumā no 65 līdz 75 gadiem, un 49 pacienti (25,4%) bija jaunāki par 65 gadiem. Kopumā 161 (83,4%) pacients bija vīrietis un 187 (96,9%) pacienti bija baltās rases pārstāvji; ECOG FS novērtējuma punktu skaits bija 0 (44,6%) un 1 (55,4%). 33,7% pacientu iepriekš bija saņēmuši vismaz 1 sistēmisku pretvēža terapiju, 81,3% pacientu iepriekš bija veikta ar vēzi saistīta operācija un 67,9% pacientu iepriekš bija saņēmuši staru terapiju. No pacientiem ar mCSCC 76,5% bija attālas metastāzes, bet 22,6% tikai metastāzes limfmezglos.

Efektivitātes rezultāti, kas balstīti uz pētījuma 1540 1.–3. grupas datu galīgo analīzi, ir sniegti 3. tabulā.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti – pētījums 1540 – metastātiska CSCC atbilstoši devu grupai, lokāli progresējoša CSCC

Efektivitātes mērķa kritēriji	mCSCC Cemiplimabs: 3 mg/kg ik pēc divām nedēļām (1. grupa) (N = 59)	laCSCC Cemiplimabs: 3 mg/kg ik pēc divām nedēļām (2. grupa) (N = 78)	mCSCC Cemiplimabs: 350 mg ik pēc trim nedēļām (3. grupa) (N=56)
	ICR	ICR	ICR
Apstiprināts objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR)^a			
ORR	50,8%	44,9%	46,4%
ORR 95% TI	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Pilnīga atbildes reakcija (CR) ^b	20,3%	12,8%	19,6%
Daļēja atbildes reakcija (<i>partial response</i> , PR)	30,5%	32,1%	26,8%
Stabila slimība (<i>stable disease</i> , SD)	15,3%	34,6%	14,3%
Progresējoša slimība (<i>progressive disease</i> , PD)	16,9%	12,8%	25,0%
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)			
Mediāna ^c (mēneši) (95% TI)	NS (20,7; NE)	41,9 (20,5; 54,6)	41,3 (40,8; 46,3)
Diapazons (mēneši)	2,8–38,9	1,9–54,6	4,2–46,3
Pacienti, kuriem DOR ir ≥6 mēneši, %	93,3%	88,6%	96,2%
Laiks līdz atbildes reakcijai (<i>time to response</i>, TTR)			
Mediāna (diapazons) (min:max)	1,9 (1,7; 21,8)	2,1 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 22,8)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)^{a, c}			
6 mēneši (95% TI)	66,4% (52,5; 77,1)	72,4% (60,1; 81,5)	60,7% (46,7; 72,1)
12 mēneši (95% TI)	53,8% (40,0; 65,8)	60,8% (47,8; 71,5)	53,4% (39,5; 65,4)
Kopējā dzīvildze (OS)^{a, c}			
12 mēneši (95% TI)	81,3% (68,7; 89,2)	91,8% (82,6; 96,2)	72,5% (58,6; 82,5)

TI: ticamības intervāls; ICR: neatkarīgs centralizēts izvērtējums; NS: nav sasniegts; NE: nav novērtējams (*not evaluable*).

a. 1., 2. un 3. grupā novērošanas ilguma mediāna bija attiecīgi 18,5, 15,5 un 17,3 mēneši.

b. Ietver tikai pacientus, kuriem pilnībā sadzijuši iepriekšējie ādas bojājumi; pacientiem ar laCSCC pētījumā 1540 CR apstiprināšanai bija jāveic biopsija.

c. Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera aprēķiniem.

Efektivitāte un PD-L1 statuss

Klīnisko aktivitāti novēroja neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas statusa.

Augsta riska CSCC adjuvantā terapija

Cemiplimaba efektivitāte tika novērtēta adjuvantai ārstēšanai pacientiem ar CSCC ar augstu recidīva risku pēc operācijas, kam sekoja staru terapija C-POST pētījumā – randomizētā, dubultaklā, daudzcentru, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā. Pētījuma dalībniekiem bija augsts recidīva risks

limfmezglu pazīmju (ekstrakapsulāra izplatīšanās vai ≥ 3 iesaistīti limfmezgli) un/vai nelimfmezglu pazīmju (tranzīta metastāzes, T4 bojājums, perineirāla invāzija vai lokāli recidivējis audzējs ar ≥ 1 papildu nevēlamu pazīmi) dēļ, un adjuvantu staru terapiju pabeidza 2 līdz 10 nedēļu laikā pēc randomizācijas.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar autoimūnu slimību, kuriem 5 gadu laikā bija nepieciešama sistēmiska terapija ar imūnsupresantiem; kuriem anamnēzē bija norobežota orgāna transplantācija; kuriem iepriekš bija veikta allogēnu vai autologu cilmes šūnu transplantācija; kuriem ir nekontrolēta HIV infekcija, B hepatīts vai C hepatīts; vai pacientiem ar ECOG PS ≥ 2 . Pacienti ar HLL bija piemēroti, ja viņiem nebija nepieciešama sistēmiska HLL terapija 6 mēnešu laikā.

C-POST pētījumā 415 pacienti tika randomizēti 1:1 cemiplimaba (N=209) vai placebo (N=206) saņemšanai. 1. daļā 334 pacientiem tika nozīmēts saņemt 350 mg cemiplimaba (N=171) vai placebo (N=163) intravenozi reizi 3 nedēļās 12 nedēļas, kam sekoja 700 mg cemiplimaba vai placebo intravenozi reizi 6 nedēļās vēl 36 nedēļas, un 81 pacients tika nozīmēts saņemt 350 mg cemiplimaba (N=38) vai placebo (N=43) intravenozi reizi 3 nedēļās līdz 48 nedēļām. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim vai līdz 48 nedēļām.

Pētījuma 2. daļā, kas bija atklāta un izvēles, pacientiem, kuriem jebkurā brīdī pētījuma laikā bija slimības recidīvs un kuri bija placebo grupā, bija iespēja saņemt turpmāku ārstēšanu ar cemiplimabu 350 mg intravenozi reizi 3 nedēļās. Pacientiem, kuriem slimības atkārtošanās bija ≥ 3 mēnešus pēc 48 nedēļu plānotās cemiplimaba terapijas pabeigšanas un kuri bija cemiplimaba grupā, bija iespēja saņemt cemiplimabu 350 mg intravenozi reizi 3 nedēļās. 2. daļā pacientus varēja ārstēt līdz 96 nedēļām.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības izpausmēm (*disease-free survival*, DFS), kas definēta kā laiks no randomizācijas līdz pirmajam dokumentētajam slimības recidīvam pēc pētnieka novērtējuma vai nāvei jebkura iemesla dēļ. Attēlveidošanas novērtējumi tika veikti katra 12 nedēļu cikla beigās 48 nedēļu laikā. Novērošanas periodā attēldiagnostika tika veikta reizi 4 mēnešos pirmo 2 plānotās novērošanas gadu laikā un pēc tam reizi 6 mēnešos līdz recidīvam.

Pētījuma populācijas raksturlielumi bija: vidējais vecums 71 gads (diapazons: no 33 līdz 95); 83,9 % vīriešu; 91,1 % baltās rases, 3,1 % aziātu rases; 63,6 % bija ECOG PS 0 un 36,4 % bija ECOG PS 1. Audzējs atradās galvas un kakla (*head and neck*, HN) rajonā 82,7 % pacientu un ārpus HN — 17,3 % pacientu. Augsta riska pazīme bija limfmezglu bojājumi 58,3 % pacientu un tikai nelimfmezglu bojājumi 41,7 % pacientu.

C-POST pētījuma efektivitātes rezultāti ir parādīti 4. tabulā un 1. attēlā.

4. tabula. C-POST pētījuma efektivitātes rezultāti augsta riska CSCC adjuvantā terapijas primārajā analizē

Efektivitātes mērķa kritēriji ^a	Cemiplimabs	Placebo
	N = 209	N = 206
Dzīvildze bez slimības izpausmēm (DFS)		
Notikumu skaits, n (%)	24 (11,5 %)	65 (31,6 %)
Slimības recidīvi, n (%)	18 (8,6 %)	61 (29,6 %)
Nāves gadījumi, n (%) ^b	6 (2,9 %)	4 (1,9 %)
Mediāna (95 % TI) mēnešos ^c	NR (NE, NE)	49,4 (48,5, NE)
Riska attiecība (95 % TI) ^d	0,32 (0,20, 0,51)	
p vērtība ^e	<0,0001	

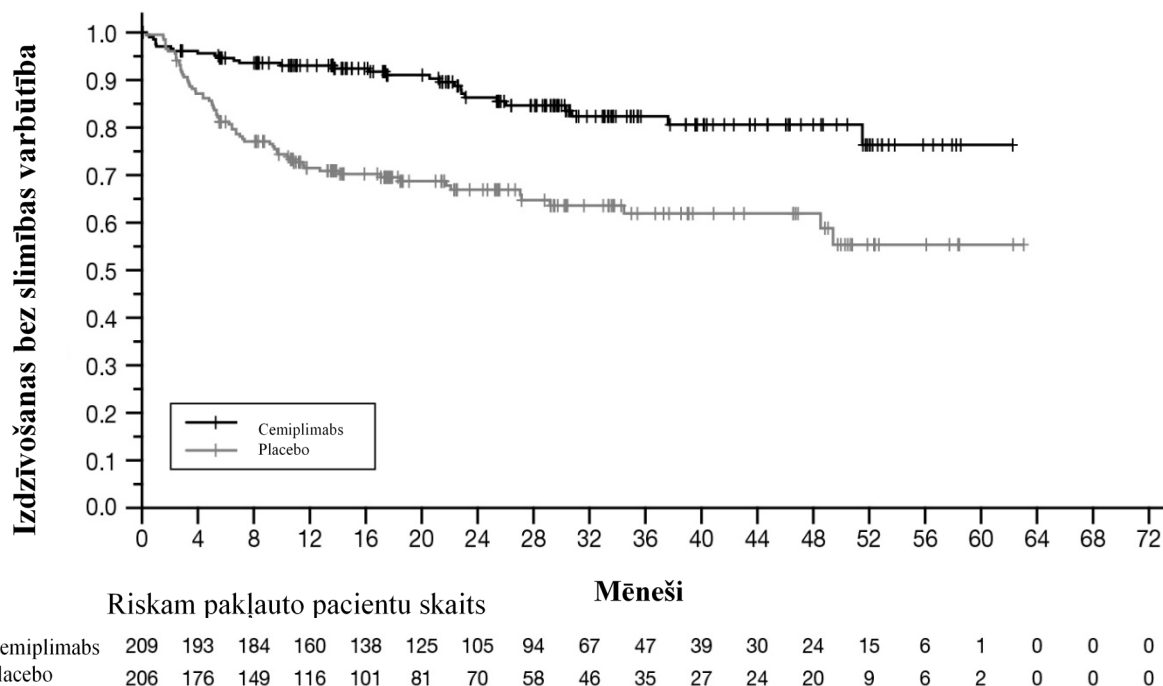
TI: ticamības intervāls; NE: nav novērtējams; NR: nav sasniegts (datu apkopošanas laiks – 2024. gada 4. oktobris)

^a. Novērošanas ilguma mediāna: cemiplimabs: 24,5 mēneši; placebo: 23,8 mēneši

- b. Nāves gadījumi, kas pēc pētnieka novērtējuma tika uzskatīti par DFS gadījumiem; neietver nāves gadījumus pacientiem, kuriem iepriekš bija recidīvs.
- c. Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera metodi
- d. Pamatojoties uz stratificēto proporcionālā riska modeli
- e. Pamatojoties uz divpusēju p vērtību

Atjauninātās analīzes laikā (datu apkopošanas laiks: 2025. gada 7. aprīlis) tika ziņots par 29 (13,9 %) DFS gadījumiem cemiplimaba grupā un 68 (33,0 %) DFS gadījumiem placebo grupā, un vidējais novērošanas laiks cemiplimaba grupā bija 31 mēnesis, bet placebo grupā — 30 mēneši (HR 0,35; 95 % TI 0,23, 0,55). OS rezultāti iepriekš noteiktās primārās analīzes laikā nebija gatavi.

1. attēls. DFS C-POST pētījumā augsta riska CSCC pacientiem adjuvantas terapijas atjauninātajā analīzē^a



^a. Balstīts uz galīgo analīzi (datu apkopošanas laiks – 2025. gada 7. aprīlis)

BCC

Cemiplimaba efektivitāte un drošums pacientiem ar laBCC vai mBCC, kuru slimība pēc HHI terapijas bija progresējusi un kuri nepanesa iepriekšēju HHI terapiju vai kuru stāvoklis pēc 9 HHI terapijas mēnešiem (izņemot ārstēšanas pārtraukumus) nebija labāks par SD, tika novērtēti pētījumā 1620 — atklātā, daudzcentru, nerandomizētā pētījumā. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar autoimūnu slimību, kuriem 5 gadu laikā bija nepieciešama sistēmiska terapija ar imūnsupresantiem; kuriem anamnēzē bija norobežota orgāna transplantācija; kuriem iepriekš bija veikta ārstēšana ar anti-PD-1/PD-L1 terapiju vai citu imūnās sistēmas kontrolpunkta inhibitoru; HIV infekcija, B hepatīts vai C hepatīts; vai ECOG funkcionālā stāvokļa (FS) novērtējuma punktu skaits ≥ 2 .

Pacienti ik pēc 3 nedēļām intravenozi saņēma 350 mg cemiplimaba piecos 9 nedēļu ciklos, kam sekoja četri 12 nedēļu cikli, sasniedzot 93 ārstēšanas nedēļas. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim vai plānotās ārstēšanas pabeigšanai. Audzēja novērtēšana tika veikta ik pēc 9 nedēļām 1. līdz 5. cikla laikā un ik pēc 12 nedēļām — 6. līdz 9. cikla laikā. Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji bija apstiprināts ORR un DOR atbilstoši neatkarīgam centralizētam izvērtējumam (ICR). Sekundārie efektivitātes rezultāti ietvēra ORR un DOR pēc pētnieka vērtējuma (IA), dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS), kopējo dzīvildzi (OS), pilnīgas atbildes reakcijas rādītāju (CR) pēc ICR datiem un laiku līdz atbildes reakcijai. Pacientiem ar mBCC bez ārēji redzamiem mērķa bojājumiem ORR noteica ar RECIST 1.1. Pacientiem ar ārēji redzamiem mērķa bojājumiem (laBCC un mBCC) ORR noteica pēc salikta mērķa kritērija, kas ietvēra radioloģisko datu (RECIST 1.1) un digitālo medicīnisko fotogrāfiju (PVO kritēriji) integrētu ICR novērtējumu.

Pētījuma 1620 efektivitātes analizē tika iekļauti pavisam 138 pacienti ar progresējošu BCC, 84 pacienti ar laBCC un 54 pacienti ar mBCC.

laBCC grupā vecuma mediāna bija 70,0 gadi (diapazons: no 42 līdz 89 gadiem): 31 (37%) pacients bija vecumā līdz 65 gadiem un 53 (63%) bija 65 gadus veci vai vecāki. Kopumā 56 (67%) bija vīrieši un 57 (68%) bija baltās rases pārstāvji; ECOG FS bija 0 (61%) un 1 (39%); astoņdesmit trīs procentiem (83%) pacientu iepriekš bija veikta vismaz 1 ar vēzi saistīta operācija un 35% pacientu iepriekš bija veiktas >3 ar vēzi saistītas operācijas (mediāna: 3,0 operācijas, diapazons: no 1 līdz 43); 50% pacientu iepriekš vismaz 1 reizi bija veikta pretvēža staru terapija (*radiotherapy*, RT) (mediāna: 1,0 RT, diapazons: no 1 līdz 6).

mBCC grupā vecuma mediāna bija 63,5 gadi (diapazons no 38 līdz 90 gadiem): 27 (50%) pacienti bija vecumā līdz 65 gadiem un 27 (50%) bija 65 gadus veci vai vecāki. Kopumā 38 (70%) bija vīrieši un 47 (87%) bija baltās rases pārstāvji; ECOG FS bija 0 (67%) un 1 (33%); astoņdesmit pieci procenti (85%) pacientu iepriekš bija veikta vismaz 1 ar vēzi saistīta operācija un 28% pacientu iepriekš bija veiktas >3 ar vēzi saistītas operācijas (mediāna: 2,0 operācijas, diapazons: no 1 līdz 8); 59% pacientu iepriekš vismaz 1 reizi bija veikta pretvēža staru terapija (RT) (mediāna: 1,0 RT, diapazons: no 1 līdz 4).

Visi 138 pacienti iepriekš bija ārstēti ar HHI, un 12% (16/138) pacientu iepriekš bija ārstēti gan ar vismodeģību, gan sonideģību (kā atsevišķas terapijas līnijas). No 84 laBCC pacientiem 71% (60/84) pacientu pārtrauca HHI terapiju slimības progresēšanas dēļ, 38% (32/84) pacientu pārtrauca HHI terapiju nepanesības dēļ un 2% (2/84) pārtrauca terapiju tikai atbildes trūkuma dēļ. No 54 mBCC pacientiem 76% (41/54) pacientu pārtrauca HHI terapiju slimības progresēšanas dēļ, 33% (18/54) pacientu HHI terapiju pārtrauca nepanesības dēļ un 6% (3/54) pārtrauca tikai atbildes reakcijas trūkuma dēļ. Pētnieki varēja izvēlēties vairākus iemeslus iepriekšējās HHI terapijas pārtraukšanai konkrētam pacientam.

Efektivitātes rezultāti ir norādīti 5. tabulā.

5. tabula. Pētījumā 1620 novērotie efektivitātes rezultāti, ārstējot lokāli progresējošu un metastātisku bazālo šūnu karcinomu

Efektivitātes mērķa kritēriji	laBCC	mBCC
	cemiplimabs 350 mg ik pēc trim nedēļām	cemiplimabs 350 mg ik pēc trim nedēļām
	N=84	N=54
	ICR	ICR
Labākā kopējā atbildes reakcija (<i>best overall response</i>, BOR)^{a, b, c}		
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR: CR+ PR) (95% TI)	27 (32,1%) (22,4; 43,2)	12 (22,2%) (12,0; 35,6)
Pilnīga atbildes reakcija (CR) ^d (95% TI)	6 (7,1%) (2,7; 14,9)	1 (1,9%) (0,0; 9,9)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	21 (25,0%)	11 (20,4%)
Progresējoša slimība (PD)	9 (10,7%)	16 (29,6%)

Atbildes reakcijas ilgums (DOR)	N=27 pacienti ar atbildes reakciju	N=12 pacienti ar atbildes reakciju
Mediāna ^c (mēneši) (95% TI)	NS (15,5; NE)	16,7 (9,8; NE)
Diapazons (novērots) (mēneši)	2,1 – 36,8+	9,0 – 25,8+
Pacienti, kuriem DOR ir ≥6 mēneši, % ^c (95% TI)	88,5% (68,4; 96,1)	100,0% (100; 100)
Laiks līdz atbildes reakcijai (TTR)	N=27 pacienti ar atbildes reakciju	N=12 pacienti ar atbildes reakciju
Mediāna (mēneši) (Diapazons)	4,3 (2,1 – 21,4)	3,1 (2,0 – 10,5)

TI: ticamības intervāls; +: pēdējā novērtējuma brīdī joprojām turpinājās; ICR: neatkarīgs centralizēts izvērtējums; NS: nav sasniegts; NE: nav novērtējams.

- Novērošanas ilguma mediāna: laBCC: 15,9 mēneši, mBCC: 8,4 mēneši.
- Ietver 2 laBCC pacientus, kuri atbilst iekļaušanas kritērijiem, balstoties tikai uz “Nav labāks par stabilu slimību (SD) pēc 9 HHI terapijas mēnešiem”. ICR vērtējumā BOR rezultāti bija šādi: SD 1 pacientam un NE 1 vienam pacientam.
- Ietver 3 mBCC pacientus, kuri atbilst iekļaušanas kritērijiem, balstoties tikai uz “Nav labāks par SD pēc 9 HHI terapijas mēnešiem”. ICR vērtējumā BOR rezultāti bija šādi: PR 1 pacientam un SD 2 pacientiem.
- Pacientiem ar lokāli progresējošu BBC pētījumā 1620 pilnīgas atbildes reakcijas apstiprināšanai bija jāveic biopsija.
- Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera aprēķiniem.

Efektivitāte un PD-L1 statuss

Klīnisko aktivitāti novēroja neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas statusa.

NSCLC

NSCLC pirmās izvēles terapija, monoterapijas veidā lietojot cemiplimabu

Cemiplimaba efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar platīna dubultu ķīmijterapiju pacientiem ar lokāli progresējošu NSCLC, kuriem nebija paredzēta defīnīva ķīmij- un staru terapija, vai pacientiem ar metastātisku NSCLC, kuriem audzēja PD-L1 ekspresija bija ≥50%, izmantojot PD-L1 IHC 22C3 pharmDx testu, tika novērtēts pētījumā 1624 — randomizētā, atklātā, daudzcentru pētījumā.

Kopumā tika iesaistīti 710 pacienti.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar audzēja genoma EGFR, ALK vai ROS1 aberācijām, ECOG funkcionālā stāvokļa rādītāju (FS) ≥2, medicīniskiem stāvokļiem, kuru dēļ nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, nekontrolētu B hepatīta vai C hepatīta, vai HIV infekciju, intersticiālu plaušu slimību anamnēzē, kuri nekad nebija smēķējuši vai kuriem bija autoimūna slimība un 2 gadu laikā pēc ārstēšanas bija nepieciešama sistēmiska terapija. Galvas smadzeņu metastāžu ārstēšana bija atļauta, un pacientus varēja uzņemt, ja viņi bija atbilstoši ārstēti un vismaz 2 nedēļas pirms randomizācijas neiroloģiski bija atgriezušies sākotnējā līmenī. Radioloģiska stabilitātes vai atbildes reakcijas apstiprināšana nebija nepieciešama.

Randomizācija tika stratificēta pēc histoloģijas (neplakanšūnu pretstatā plakanšūnu) un ģeogrāfiskā reģiona (Eiropa, Āzija vai pārējā pasaule). Pacienti tika randomizēti (1:1), lai intravenozi saņemtu 350 mg cemiplimaba ik pēc 3 nedēļām līdz 108 nedēļām vai šādas pētnieka izvēlētas platīna dubletes ķīmijterapijas shēmas 4 līdz 6 ciklos: paklitaksels + cisplatīns vai karboplatīns; gemcitabīns + cisplatīns vai karboplatīns; vai pemetrekseds + cisplatīns vai karboplatīns, kam seko papildu pemetrekseda uzturošā terapija (ši shēma nebija ieteicama pacientiem ar plakanšūnu NSCLC).

Ārstēšana ar cemiplimabu turpinājās līdz RECIST 1.1 definētai slimības progresēšanai, nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim vai līdz 108 nedēļām. Pacientiem, kuriem, ārstējot ar cemiplimabu, bija neatkarīgas izvērtēšanas komitejas (*independent review committee*, IRC) novērtēta RECIST 1.1 definēta progresējoša slimība, ļāva turpināt ārstēšanu ar cemiplimabu, pievienojot 4 histoloģijai specifiskas ķīmijterapijas ciklus, līdz tika novērota turpmāka progresēšana. Pacientiem, kuriem ķīmijterapijas laikā bija IRC novērtēta RECIST 1.1 definēta progresējoša slimība, tika atļauts saņemt cemiplimaba terapiju līdz turpmākai slimības progresēšanai, nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim vai līdz 108 nedēļām. No 203 pacientiem, kuri tika randomizēti ķīmijterapijai un kuriem bija IRC novērtēta RECIST 1.1 definēta slimības progresēšana, 150 (73,9%) pacienti pārgāja uz ārstēšanu ar cemiplimabu. Audzēja stāvoklis tika novērtēts ik pēc 9 nedēļām. Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (OS) un dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), ko maskētā veidā novērtēja IRC, izmantojot RECIST 1.1. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR).

710 pacientiem bija šādi sākotnējie raksturlielumi: vecuma mediāna 63 gadi (45% bija 65 gadus veci vai vecāki), 85% bija vīrieši un 86% bija baltās rases pārstāvji; ECOG novērtējuma punktu skaits bija 0 un 1 attiecīgi 27% un 73% pacientu, un 12% anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs. Slimības raksturojums bija lokāli progresējošs (16%), metastātisks (84%), plakanšūnu (44%) un neplakanšūnu (56%).

Pētījums parādīja statistiski nozīmīgu OS uzlabošanu pacientiem, kuri tika randomizēti ārstēšanai ar cemiplimabu, salīdzinot ar ķīmijterapiju.

Efektivitātes rezultāti ir norādīti 6. tabulā, 2. attēlā un 3. attēlā.

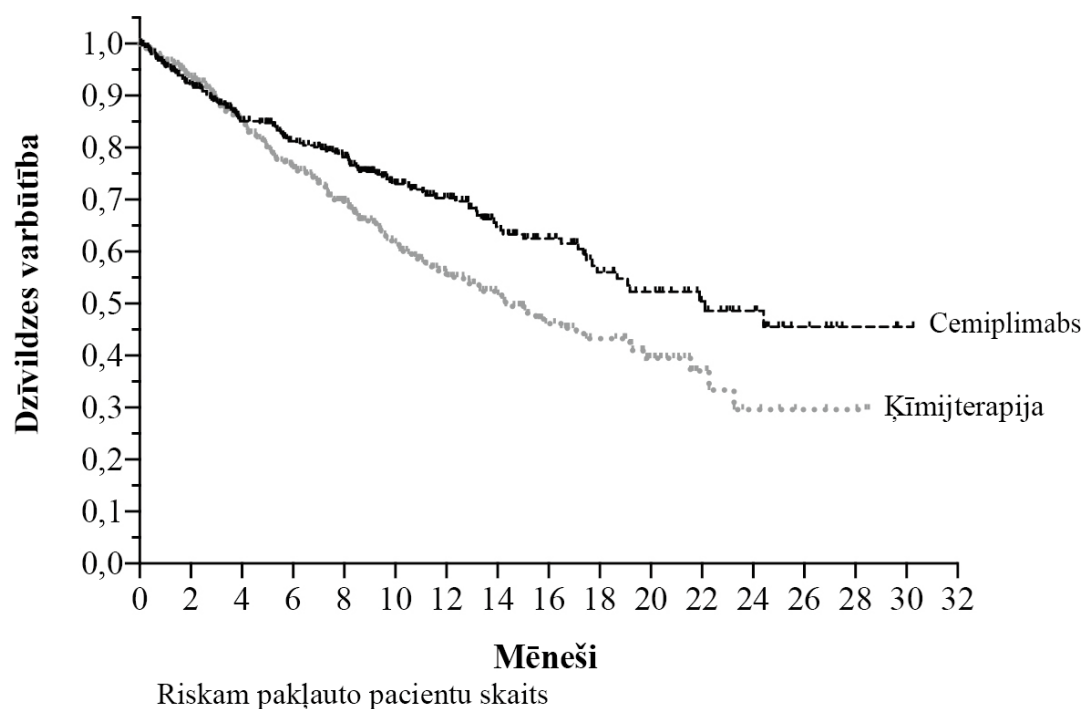
6. tabula. Efektivitātes rezultāti — nesīkšūnu plaušu vēža pētījums 1624

Efektivitātes mērķa kritēriji ^a	Cemiplimabs 350 mg ik pēc 3 nedēļām N=356	Ķīmijterapija N=354
Kopējā dzīvildze (OS)		
Nāves gadījumi, n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediāna mēnešos (95% TI) ^b	22,1 (17,7; NE)	14,3 (11,7; 19,2)
Riska attiecība (95% TI) ^c	0,68 (0,53; 0,87)	
p vērtība ^d	0,0022	
OS rādītājs pēc 12 mēnešiem (95% TI) ^b	70% (64, 75)	56% (49, 62)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)		
Notikumi, n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediāna mēnešos (95% TI) ^b	6,2 (4,5; 8,3)	5,6 (4,5; 6,1)
Riska attiecība (95% TI) ^c	0,59 (0,49; 0,72)	
PFS rādītājs pēc 12 mēnešiem (95% TI) ^b	38% (32, 44)	7% (4, 11)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (%)^e		
ORR (95% TI)	36,5 (31,5; 41,8)	20,6 (16,5; 25,2)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	3,1	0,8
Daļēja atbildes reakcija (PR)	33,4	19,8
Atbildes reakcijas ilgums	N=130 pacienti ar atbildes reakciju	N=73 pacienti ar atbildes reakciju
Mediāna (mēneši) ^b	21,0	6,0
Diapazons (mēneši)	(1,9+, 23,3+)	(1,3+, 16,5+)
Pacienti, kuriem DOR ir ≥6 mēneši, %	69%	41%

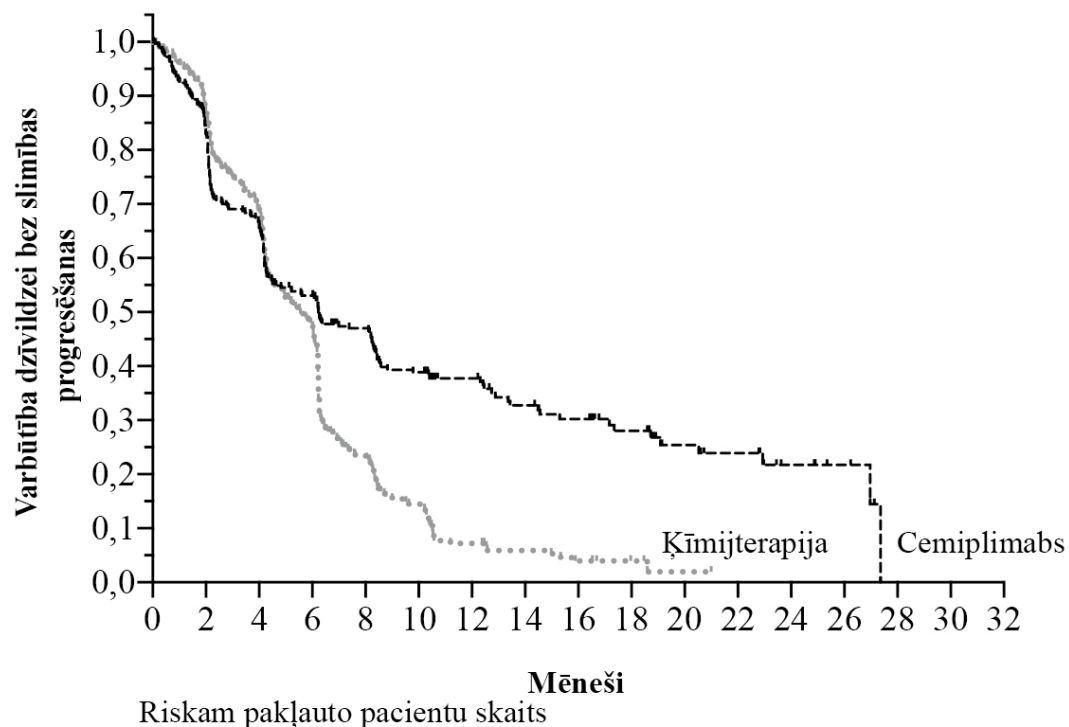
TI: ticamības intervāls; NE: nav novērtējams; +: atbildes reakcija turpinās.

- Novērošanas ilguma mediāna: cemiplimabs: 13,1 mēnesis; ķīmijterapija: 13,1 mēnesis.
- Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera aprēķiniem.
- Pamatojoties uz stratificēto proporcionālā riska modeli.
- Pamatojoties uz divpusēju p vērtību.
- Pamatojoties uz Klopera-Pirsona precīzo ticamības intervālu.

2. attēls. NSCLC slimnieku OS pētījumā 1624



3. attēls. NSCLC slimnieku PFS pētījumā 1624



Cemiplimaba un platīna bāzes ķīmijterapijas kombinācijas efektivitāte un drošums ir vērtēts pētījumā 16113. Tas bija randomizēts dubultmaskēts, aktīvi kontrolēts daudzcentru pētījums ar 466 pacientiem, kuriem bija lokāli progresējošs NSCLC un kuri nebija defīnīvas ķīmij- un staru terapijas kandidāti, vai kuriem bija metastātisks NSCLC neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas statusa, un kuri vēl nebija saņēmuši sistēmiskas iedarbības zāles metastātiska NSCLC ārstēšanai. Iekļaušanai pētījumā 16113 nebija obligāta cita audzēja genoma aberācijas pārbaude kā tikai EGFR, ALK vai ROS1.

Nebija piemēroti pacienti, kuriem bija audzēja genoma EGFR, ALK vai ROS1 aberācijas, patoloģijas, kuru dēļ bija nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, aktīva B hepatīta vīrusa vai C hepatīta vīrusa infekcija, nekontrolēta ar HIV saistīta slimība vai vēl neizārstēta vai nesen bijusi autoimūna slimība, kuras dēļ bijusi nepieciešama sistēmiska terapija. Pacienti, kuriem anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs, bija piemēroti, ja viņi bija atbilstoši ārstēti un viņiem vismaz divas nedēļas pirms randomizācijas bija atjaunojies sākotnējais neiroloģiskais stāvoklis. Radioloģiska slimības stabilitātes vai atbildes reakcijas apstiprināšana nebija obligāta.

Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja histoloģiskajām īpašībām (neplakanšūnu vai plakanšūnu) un PD-L1 ekspresijas (<1% salīdzinājumā ar 1–49% salīdzinājumā ar ≥50%) saskaņā ar rezultātiem, kas iegūti, izmantojot VENTANA PD-L1 (SP263) analīzes metodi. Pacienti attiecībā 2:1 tika randomizēti, lai saņemtu vai nu intravenozi 108 nedēļas pēc kārtas ik pēc trim nedēļām 350 mg cemiplimaba kombinācijā ar četriem platīna bāzes ķīmijterapijas cikliem ik pēc trim nedēļām, vai intravenozi 108 nedēļas pēc kārtas ik pēc trim nedēļām saņemtu placebo kombinācijā ar četriem platīna bāzes ķīmijterapijas cikliem ik pēc trim nedēļām.

Ārstēšana ar cemiplimabu vai placebo tika turpināta līdz slimības progresēšanai saskaņā ar RECIST skalas 1.1 versiju, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 108 nedēļas. Ķīmijterapija notika četros ciklos, un pēc tam tika veikta balstterapija ar pemetreksedu atbilstoši klīniskajām indikācijām vai līdz slimības progresēšanai saskaņā ar RECIST skalas 1.1 versiju vai nepieņemamai toksicitātei. Pētījumā 16113 ķīmijterapijai tika izmantots karboplatīns vai cisplatīns kombinācijā ar paklitakselu vai pemetreksedu un obligāta balstterapija, izmantojot pemetrekseda shēmas. Audzēja statuss, sākot no 9. nedēļas, tika vērtēts ik pēc deviņām nedēļām pirmajā gadā un, sākot no 55. nedēļas, ik pēc 12 nedēļām otrajā gadā. Primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS). Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) un objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR) saskaņā ar maskētu IRC novērtējumu pēc RECIST skalas 1.1 versijas.

No 466 pacientiem 327 (70%) bija audzēja PD-L1 ekspresija (≥1% audzēja šūnu). No šiem pacientiem 217 pacientu bija cemiplimaba un ķīmijterapijas grupā un 110 pacientu bija placebo un ķīmijterapijas grupā. 327 pacientu ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥1% audzēja šūnu sākotnējās īpašības bija šādas: vecuma mediāna 62 gadi (38% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki), 83% pacientu bija vīrieši, 87% pacientu bija baltādaini, funkcionālo spēju novērtējums pēc ECOG skalas 0 un 1 bija attiecīgi 16 un 83% pacientu, un 6% pacientu anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs, 51% pacientu bija smēķētāji, 34% pacientu kādreiz bija smēķējuši, un 15% pacientu nekad nebija smēķējuši vai visa mūža garumā bija izsmēķējuši mazāk nekā 100 cigarešu. 14% pacientu slimība bija lokāli progresējoša, 86% pacientu slimība bija metastātiska, 45% pacientu bija histoloģiski atklāts plakanšūnu vēzis un 55% pacientu bija histoloģiski atklāts neplakanšūnu vēzis.

Visas populācijas primārā analīzē ar novērošanas laika mediānu 16,4 mēneši noskaidrots, ka pētījumā salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar ķīmijterapiju saņēmušajiem pacientiem cemiplimaba un ķīmijterapijas saņemšanai randomizētajiem pacientiem statistiski nozīmīgi pagarinājās OS.

Efektivitātes rezultāti par pacientiem ar audzēja PD-L1 ekspresiju ≥1% ir norādīti 7. tabulā, 4. un 5. attēlā.

7. tabula. Pētījumā Nr. 16113 iegūtie nesikšūnu plaušu vēža ārstēšanas efektivitāti raksturojošie rezultāti (pacienti ar PD-L1 ekspresiju $\geq 1\%$)^a

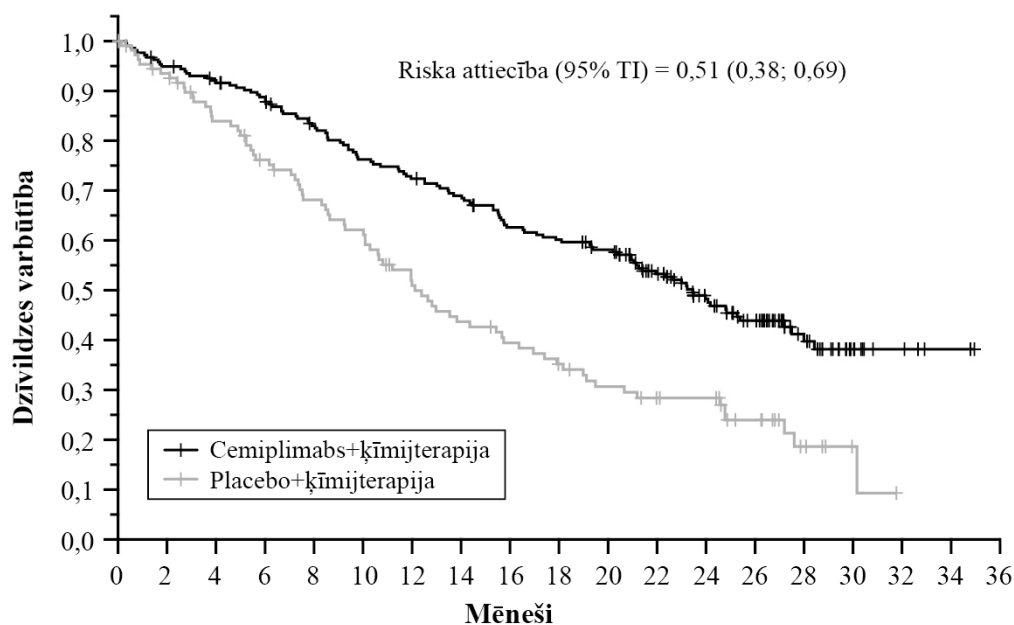
Mērķa kritēriji ^a	cemiplimabs un ķīmijterapija N = 217	placebo un ķīmijterapija N = 110
Kopējā dzīvildze (OS)		
Nāves gadījumi, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Mediāna mēnešos (95% TI) ^b	21,9 (17,3; NE)	12,6 (10,3; 16,4)
Riska attiecība (95% TI) ^c	0,55 (0,39; 0,78)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)		
Notikumi, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Mediāna mēnešos (95% TI) ^b	8,5 (6,7; 10,7)	5,5 (4,3; 6,2)
Riska attiecība (95% TI) ^c	0,48 (0,36; 0,63)	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR, %)^e		
ORR (95% TI)	47,9 (41,1; 54,8)	22,7 (15,3; 31,7)
Pilnīgas atbildes reakcijas (CR) rādītājs	2,8	0
Daļējas atbildes reakcijas (PR) rādītājs	45,2	22,7
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)		
Mediāna mēnešos ^b (diapazons)	15,6 (1,7; 18,7+)	4,9 (1,9; 18,8+)

TI: ticamības intervāls; NE: nav novērtējams; +: atbildes reakcija turpinās (datu apkopošanas laiks – 2021. gada 14. jūnijs)

- a. Novērošanas ilguma mediāna cemiplimaba un ķīmijterapijas grupā bija 15,9 mēneši, un placebo un ķīmijterapijas grupā tā bija 16,1 mēnesis.
- b. Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera metodi.
- c. Pamatojoties uz stratificēto proporcionālā riska modeli.
- d. Klopera-Pīrsona precīzais ticamības intervāls.

Iepriekš definētas galīgās analīzes laikā pacientiem ar audzēja ekspresiju PD-L1 $\geq 1\%$, kas tika randomizēti cemiplimaba kombinācijā ar ķīmijterapiju saņemšanai un kam novērošanas laika mediāna bija 27,9 mēneši, klīniski nozīmīga dzīvildze un dzīvildze bez slimības progresēšanas bija labāka nekā tikai ķīmijterapijas saņēmējiem.

4. attēls. NSCLC slimnieku OS pētījumā 16113 (pacienti ar ekspresiju PD-L1 $\geq 1\%$) – (galīgā analīze)^a

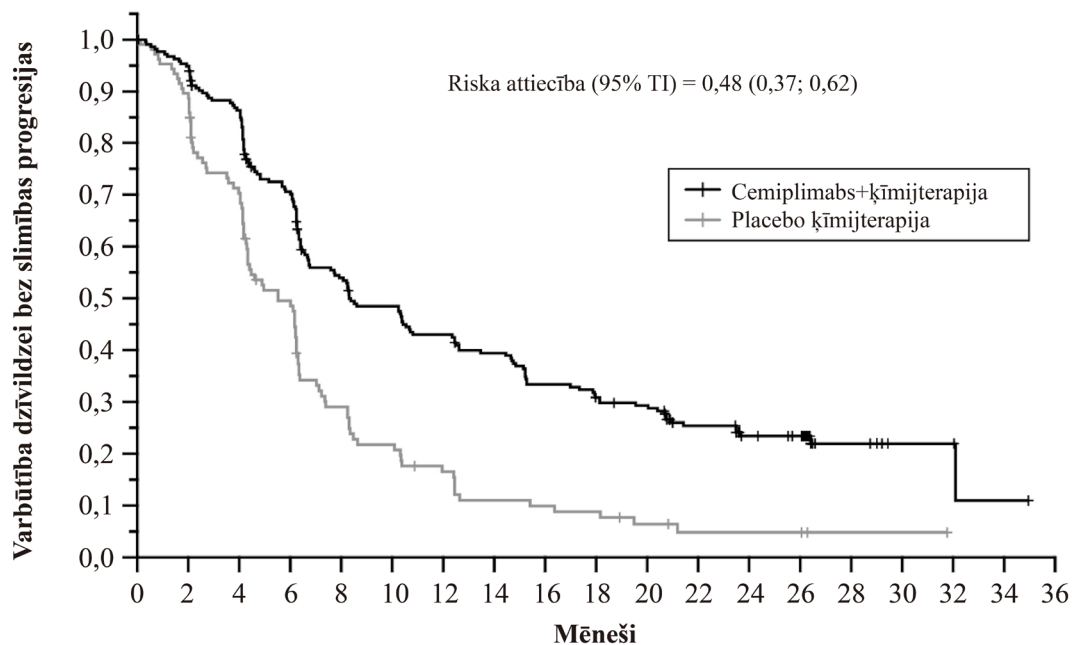


Riskam pakļauto pacientu skaits

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

^a. Balstīts uz galīgo OS analīzi (datu apkopošanas laiks – 2022. gada 14. jūnijs)

5. attēls. NSCLC slimnieku PFS pētījumā 16113 (pacienti ar ekspresiju PD-L1 $\geq 1\%$) – (galīgā analīze)^a



Riskam pakļauto pacientu skaits

Cemiplimabs+ ķīmijterapija	217	203	182	146	109	97	86	78	66	60	56	41	32	29	10	3	3	1	0
Placebo+ ķīmijterapija	110	95	72	49	28	21	15	10	9	8	5	3	3	3	1	1	0	0	0

^a. Balstīts uz galīgo PFS analīzi (datu apkopošanas laiks – 2022. gada 14. jūnijs)

Dzemes kakla vēzis

Cemiplimaba efektivitāte un drošums pacientēm ar recidivējošu vai metastātisku dzemes kakla vēzi, kas ir progresējis platīna bāzes ķīmijterapijas laikā vai pēc tās, vienlaicīgi lietojot vai nelietojot bevacizumabu, ir vērtēts randomizētā, nemaskētā, daudzcentru pētījumā 1676. Pacientes tika iekļautas neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas statusa. No pētījuma tika izslēgtas patientes ar autoimūnām slimībām, kuru dēļ pēdējo piecu gadu laikā bijusi nepieciešama sistēmiska terapija ar imūnsupresantiem, un kuras jau bija ārstētas ar līdzekļiem, kas vērsti pret PD-1 un (vai) PD-L1.

Efektivitātes analīzei izmantotie stratificēšanas faktori bija ģeogrāfiskais reģions (Ziemeļamerika, Āzija un pārējās pasaules daļas) un histoloģiskie rādītāji [plakanšūnu audzējs (SCC) histoloģiski, adenokarcinoma/adenoplakanšūnu audzējs (AC) histoloģiski]. Randomizēšana tika stratificēta arī pēc tā, vai patientes jau bija vai nebija ārstētas ar bevacizumabu, un pēc vispārējā stāvokļa novērtējuma saskaņā ar ECOG klasifikāciju. Patientes attiecībā 1:1 tika randomizētas, lai ne ilgāk kā 96 nedēļas ik pēc trim nedēļām intravenozi saņemtu pa 350 mg cemiplimaba vai pētnieka izvēlētu intravenozi ievadamu ķīmijterapijas līdzekli – pemetreksedu, topotekānu, irinotekānu, gemcitabīnu vai vinorelbīnu.

Terapija tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai plānotās ārstēšanas pabeigšanai. Audzēji tika vērtēti ik pēc sešām nedēļām pirmajās 24 nedēļās, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs SCC slimniecēm bija OS, kas tika novērota kopējā populācijā. Sekundārie mērķa kritēriji bija PFS, ORR saskaņā ar RECIST 1.1. versiju un DOR atkarībā no pētnieka novērtējuma.

Vecuma mediāna bija 51 gads (22–87 gadi), 63% pacienšu bija baltādainas, 29% pacienšu bija aziātes, 3,5% pacienšu bija melnādainas, 49% pacienšu iepriekš bija saņēmušas bevacizumabu. Attiecīgi 47% un 53% pacienšu novērtējums pēc ECOG PS klasifikācijas bija 0 un 1 vērtējums. 78% pacienšu bija SCC, 22% pacienšu bija AC, un 94% pacienšu bija metastātiska slimība. 57% pacienšu pēc slimības recidīva vai metastāžu rašanās bija saņēmušas vienu terapijas līniju, un 43% pacienšu pēc slimības recidīva vai metastāžu rašanās bija saņēmušas vairāk nekā vienu terapijas līniju. Novērošanas ilguma mediāna kopējās populācijas primārajai analīzei bija 18,2 mēneši.

Tika novērots, ka cemiplimabs salīdzinājumā ar ķīmijterapiju statistiski ticami uzlabo OS gan SCC slimnieču, gan kopējā populācijā.

Efektivitātes rezultāti ir redzami 8. tabulā, kā arī 6. un 7. attēlā.

8. tabula. Pētījumā 1676 iegūtie dzemes kakla vēža ārstēšanas efektivitātes rezultāti

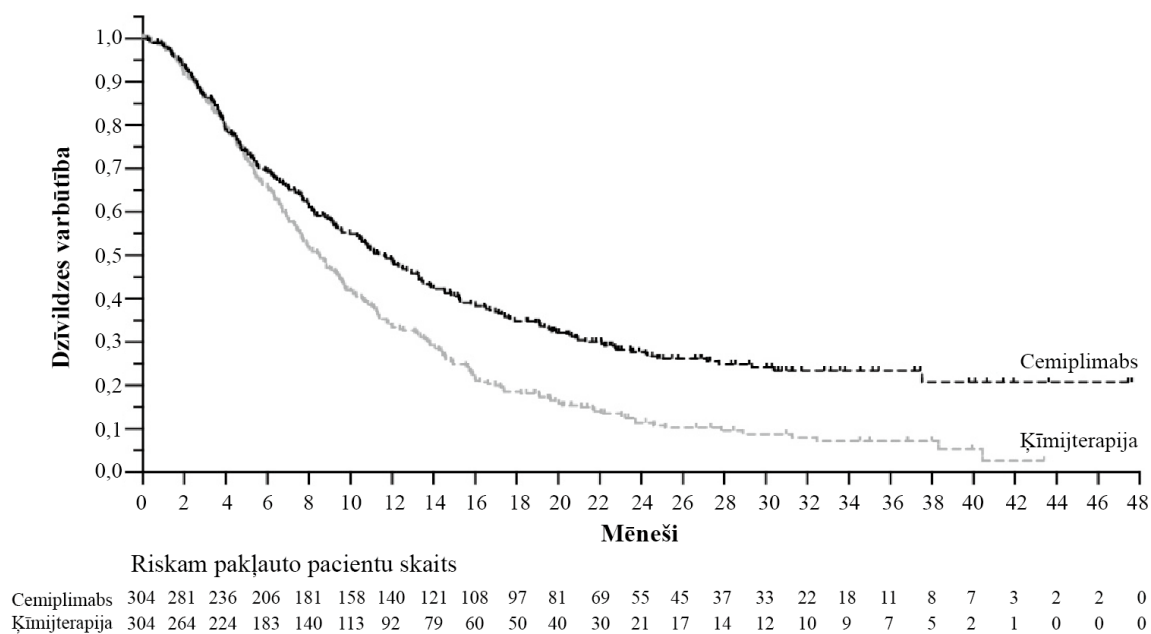
Pacienšu 16% iegūtie ieguvumi raksta veza ārstēšanas efektivitātes rezultāti				
	Plakanšūnu histoloģija (SCC) (N = 477)		Kopējā populācija (N = 608)	
Efektivitātes mērķa kritēriji	Cemiplimabs 350 mg ik pēc trim nedēļām (n=239)	Ķīmijterapija (n=238)	Cemiplimabs 350 mg ik pēc trim nedēļām (n=304)	Ķīmijterapija (n=304)
Kopējā dzīvildze (OS) ^a				
Nāves gadījumi, n (%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)
Mediāna mēnešos (95% TI) ^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)
Riska attiecība (95% TI) ^c	0,73 (0,58; 0,91)		0,69 (0,56; 0,84)	
p vērtība ^d	0,00306		0,00011	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) ^a				
Notikumi, n (%)	197 (82,4%)	214 (89,9%)	253 (83,2%)	269 (88,5%)
Mediāna	2,8	2,9	2,8	2,9

mēnešos (95% TI) ^b	(2,6; 4,0)	(2,7; 3,9)	(2,6; 3,9)	(2,7; 3,4)
Riska attiecība (95% TI) ^c	0,71 (0,58; 0,86)		0,75 (0,62; 0,89)	
p vērtība ^d	0,00026		0,00048	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (%) ^a				
ORR (95% TI) ^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)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR) ^a	N=42	N=16	N=50	N=19
Mediāna (mēneši) ^b (95% TI)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (4,2; 7,7)	16,4 (12,4; NE)	6,9 (5,1; 7,7)

- a. Novērošanas ilguma mediāna: 18,2 mēneši (datu apkopošanas laiks – 2021. gada 04. janvāris).
b. Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera aprēķiniem.
c. Pamatojoties uz stratificēto proporcionālā riska modeli, stratificējot pēc histoloģiskajiem rādītājiem un ģeogrāfiskā reģiona.
d. Vienpusēja p vērtība, pamatojoties uz stratificēto proporcionālā riska modeli (cemiplotimabs salīdzinājumā ar ķīmijterapiju).
e. Pamatojoties uz Klopera-Pīrsona precīzo ticamības intervālu.

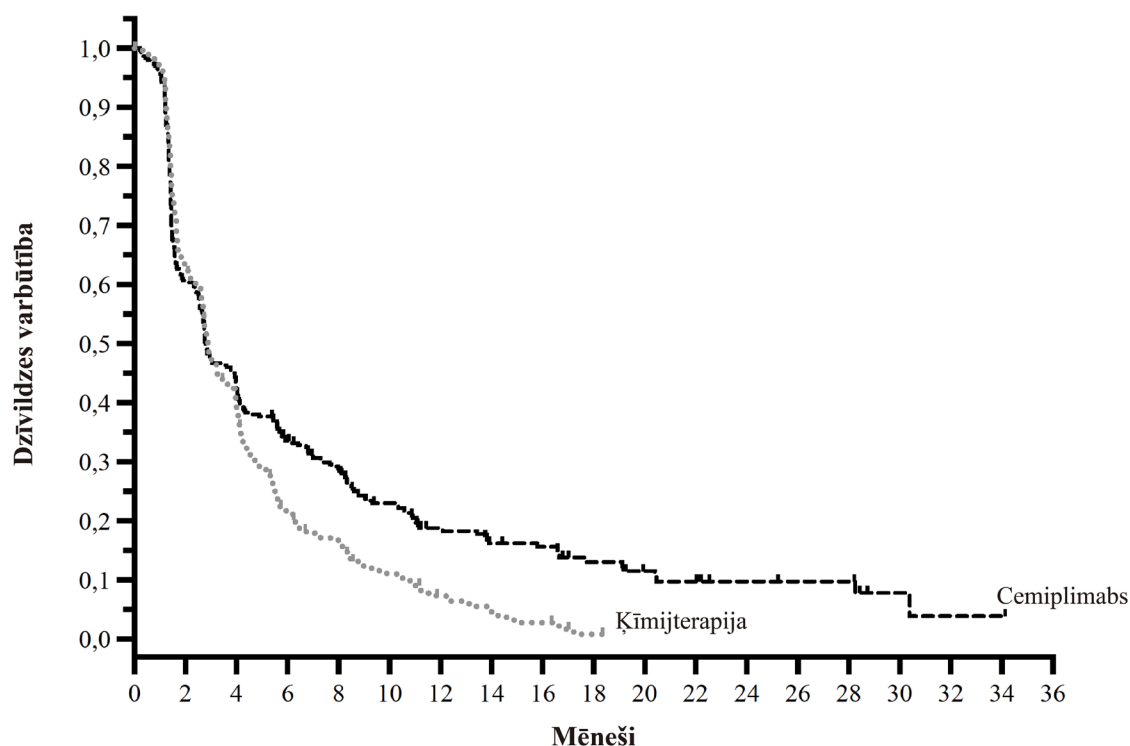
Atjauninātajā OS analīzē (datu apkopošanas laiks – 2022. gada 04. janvāris), kad novērošanas ilguma mediāna bija 30,2 mēneši, konstatēja, ka salīdzinājumā ar ķīmijterapiju, cemiplotimabs turpina radīt dzīvildzes ieguvumu (riska attiecība [RA]: 0,66, 95% TI [0,55; 0,79]) (skatīt 6. attēlu).

6. attēls. Dziedes kakla vēža slimnieču OS pētījumā 1676 - kopējā populācija (atjauninātās analīzes rezultāti)^a



- a. Pamatojoties uz atjauninātajiem OS analīzes rezultātiem. Analīze veikta gadu pēc primārās analīzes.

7. attēls. Dzemdes kakla vēža slimnieču PFS pētījumā 1676 - kopējā populācija (primārās analīzes rezultāti)



Riskam pakļauto pacientu skaits

Cempiplimabs	304	181	129	95	79	55	38	29	27	17	13	11	7	6	6	2	1	1	0
Ķīmijterapija	304	179	110	58	43	27	16	10	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Apakšgrupu analīzes:

Kopējās dzīvildzes apakšgrupu analīzē atkarībā no histoloģijas, kas bija pamatota ar atjauninātu OS pētniecisko analīzi, SCC grupas RA bija 0,69 (95% TI: 0,56; 0,85) un AC grupas RA bija 0,55 (95% TI: 0,36; 0,81).

Ir veikta pētnieciska apakšgrupu analīze par dzīvildzi atkarībā no audzēja šūnu PD-L1 ekspresijas statusa. Tam tika izmantota klīnisko pētījumu rezultātu analīzes metode VENTANA PD-L1 SP263. No 608 iekļautajām pacientēm 42% pacienšu audzēju paraugi tika testēti attiecībā uz PD-L1. No šiem paraugiem 64% paraugu PD-L1 ekspresija bija $\geq 1\%$, un 36% paraugu PD-L1 ekspresija bija $< 1\%$. Saskaņā ar atjauninātās pētnieciskās OS analīzes, kuras novērošanas ilguma mediāna bija 30,2 mēneši, rezultātiem, RA PD-L1 $\geq 1\%$ grupā bija 0,70 (95% TI: 0,48; 1,01) un RA PD-L1 $< 1\%$ grupā bija 0,85 (95% TI: 0,53; 1,36).

Gados vecāki cilvēki

Monoterapija

Klīniskajos pētījumos no 1281 ar cemiplimaba monoterapiju ārstēta pacienta 52,2% (669/1281) bija jaunāki par 65 gadiem, 25,9% (332/1281) bija vecumā no 65 līdz 75 gadiem, un 21,9% (280/1281) bija 75 gadus veci vai vecāki.

Netika novērotas vispārējas efektivitātes atšķirības starp gados vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem. Salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem, 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem biežāk bija nosliece uz nopietnām nevēlamām blakusparādībām un cemiplimaba monoterapijas pārtraukšanu nevēlamu notikumu dēļ.

Kombinēta terapija

No 312 ar cemiplimabu un ķīmijterapiju ārstētajiem pacientiem 59% (184 no 312 pacientiem) bija jaunāki par 65 gadiem, 35,3% (110 no 312 pacientiem) bija 65 līdz <75 gadus veci, un 5,8% (18 no 312 pacientiem) bija 75 gadus veci vai vecāki.

Drošuma vai efektivitātes atšķirības ar cemiplimaba un platīna bāzes ķīmijterapijas kombināciju ārstētajiem gados vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem kopumā nav novērotas.

Pediatriskā populācija

Cemiplimaba efektivitāte, drošums un farmakokinētika tika novērtēta 57 pediatrijas un jauniem pieaugušiem pacientiem ar recidivējošiem vai rezistentiem norobežotiem un CNS audzējiem, nesen diagnosticētu difūzu iekšēju pontīna gliomu (DIPG), nesen diagnosticētu augstas pakāpes gliomu (HGG) vai recidivējošu HGG pētījumā 1690. Tas bija atklāts daudzcentru pētījums, kas sastāvēja no divām fāzēm, 1. fāzes un Efektivitātes fāzes, kas tika veiktas paralēli.

1. fāzē tika novērtēts cemiplimaba monoterapijas drošums un farmakokinētika 25 pacientiem (no 0 līdz mazāk nekā 18 gadiem): 8 pacientiem ar recidivējošiem vai rezistentiem norobežotiem audzējiem, 17 pacientiem ar recidivējošiem vai rezistentiem CNS audzējiem. Sešpadsmit pacienti ar norobežotiem vai CNS audzējiem saņēma cemiplimaba devu 3 mg/kg reizi 2 nedēļās un 9 pacienti ar CNS audzējiem saņēma cemiplimaba devu 4,5 mg/kg reizi 2 nedēļās. Efektivitātes fāzē cemiplimaba efektivitāte un drošums kombinācijā ar apstarošanu tika novērtēts 32 pacientiem (no 3 līdz 25 gadiem) ar CNS audzējiem: 11 pacientiem ar nesen diagnosticētu DIPG, 12 pacientiem ar nesen diagnosticētu HGG un 9 pacientiem ar recidivējošu HGG. Visi pacienti vecumā no 12 gadiem saņēma cemiplimaba devu 3 mg/kg reizi 2 nedēļās un pacienti vecumā no 3 līdz mazāk nekā 12 gadiem saņēma cemiplimaba devu 4,5 mg/kg reizi 2 nedēļās. Cemiplimabs tika ievadīts ar 30 minūšu intravenozu infūziju.

Cemiplimaba efektivitāte kombinācijā ar apstarošanu pētītajās populācijās netika konstatēta, jo netika pierādīti uzlabojumi kopējai dzīvildzei vai dzīvildzei bez slimības progresēšanas, salīdzinot ar vēsturiskajiem datiem.

Jauni riski vai drošuma signāli netika identificēti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Informācija par koncentrāciju no 1063 pacientiem, kuriem bija dažādi norobežoti audzēji un kuri saņēma cemiplimabu intravenozi, tika apkopota populācijas FK analīzē.

Lietojot 350 mg devu Q3W, cemiplimaba vidējā koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija robežās no 59 mg/l C_{trough} līdz 171 mg/l koncentrācijai infūzijas beigās (C_{max}). Līdzsvara stāvokļa ekspozīcija tiek sasniegta pēc aptuveni 4 mēnešus ilgā ārstēšanas.

Cemiplimaba ekspozīcija līdzsvara stāvoklī pacientiem ar norobežotiem audzējiem, lietojot 350 mg devu Q3W un 3 mg/kg devu Q2W, ir līdzīga.

Pacientiem ar augsta riska CSCC vidējās simulētās koncentrācijas tika ģenerētas, izmantojot atjauninātu populācijas FK modeli un 1 000 virtuālus pacientus katrā shēmā. Šiem pacientiem, lietojot 350 mg Q3W 12 nedēļas, kam sekoja 700 mg Q6W vēl 36 nedēļas, vidējā cemiplimaba koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija robežās no C_{trough} 52,5 mg/l līdz koncentrācijai infūzijas beigās (C_{max}) 233 mg/l, savukārt, lietojot 350 mg Q3W 48 nedēļas, vidējā cemiplimaba koncentrācija līdzsvara stāvoklī bija robežās no C_{trough} 66,3 mg/l līdz koncentrācijai infūzijas beigās (C_{max}) 154 mg/l.

Uzsūkšanās

Cemiplimabu ievada intravenozi, līdz ar to tas ir pilnībā bioloģiski pieejams.

Izkliede

Cemiplimabs izkļiedžas galvenokārt asinsvadu sistēmā, un izkļiedes tilpums līdzsvara apstākļos (V_{ss})

ir 5,9 l. $T_{\max}$ mediāna tiek sasniegta 30 minūšu infūzijas beigās.

Biotransformācija

Specifiski metabolisma pētījumi nav veikti, jo cemiplitimabs ir olbaltumviela. Paredzams, ka cemiplitimabs sadalīsies līdz maziem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm.

Eliminācija

Lietojot devas no 1 mg/kg līdz 10 mg/kg ik pēc divām nedēļām, cemiplitimaba klīrenss ir lineārs. Cemiplitimaba klīrenss pēc pirmās devas ir aptuveni 0,25 l dienā. Kopējais klīrenss laika gaitā samazinās par aptuveni 11%, kā rezultātā klīrenss līdzsvara apstākļos (CL_{ss}) ir 0,22 l dienā; CL samazinājumu neuzskata par klīniski nozīmīgu. Devu intervālā eliminācijas pusperiods līdzsvara stāvoklī ir 22 dienas.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot no 1 mg/kg līdz 10 mg/kg ik pēc divām nedēļām, cemiplitimaba farmakokinētika ir lineāra un proporcionāla devai, kas liecina par sistēmiskā mērķa mediētā ceļa piesātinājumu.

Īpašas pacientu grupas

Populācijas FK analīze liecina, ka turpmāk minētie faktori klīniski nozīmīgi neietekmē cemiplitimaba iedarbību: vecums, dzimums, ķermeņa masa, rase, vēža veids, albumīna līmenis, nieru darbības traucējumi un viegli līdz vidēji smagi aknu darbības traucējumi.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētika pediātriskajiem pacientiem tika novērtēta, pamatojoties uz atjauninātu populācijas FK modeli, kas ietver FK datus no 1227 pieaugušajiem ar dažādiem norobežotiem audzējiem, kas saņēma intravenozu cemiplitimaba monoterapiju, apvienojumā ar FK datiem no 55 pediātriskiem līdz jauniem pieaugušiem pacientiem vecumā no 1 līdz 24 gadiem, kuri saņēma cemiplitimabu intravenozi 3 mg/kg vai 4,5 mg/kg reizi 2 nedēļās kopā ar apstarošanu vai bez tās. Ekspozīcija pediātriskiem pacientiem bija salīdzināma ar pieaugušajiem, kuri saņēma cemiplitimabu intravenozi 350 mg reizi 3 nedēļās, un nedaudz lielāka ekspozīcija tika novērota pediātriskiem pacientiem vecumā no 0 līdz mazāk nekā 12 gadiem, kuri saņēma 4,5 mg/kg reizi 2 nedēļās. Kopumā, zemākā paredzētā mediāna $C_{\text{trough,ss}}$ un augstākais $C_{\text{max,ss}}$ visiem pediātriskajiem pacientiem bija diapazonā, kas novērots pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma 350 mg intravenozi reizi 3 nedēļās.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekmi uz cemiplitimaba iedarbību vērtēja populācijas FK analīzē pacientiem ar viegliem (CL_{cr} no 60 līdz 89 ml/min; n= 396), vidēji smagiem (CL_{cr} no 30 līdz 59 ml/min; n= 166) vai smagiem (CL_{cr} no 15 līdz 29 ml/min; n= 7) nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību nekonstatēja klīniski nozīmīgas cemiplitimaba iedarbības atšķirības. Cemiplitimabs nav pētīts pacientiem, kuriem CL_{cr} ir <21 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz cemiplitimaba iedarbību vērtēja populācijas FK analīzē pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (n= 22) (kopējā bilirubīna [KB] līmenis normas augšējo robežu [NAR] pārsniedz vairāk nekā 1,0-1,5 reizes un jebkāds aspartātaminotransferāzes [ASAT] līmenis) un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (n= 3) (kopējā bilirubīna līmenis NAR pārsniedz vairāk nekā 1,5 līdz 3,0 reizes) un jebkādu ASAT līmeni; nekonstatēja klīniski nozīmīgas cemiplitimaba iedarbības atšķirības salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība. Cemiplitimaba iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumi cemiplitimaba kancerogenitātes vai genotoksicitātes potenciāla novērtēšanai nav veikti. Reproductīvās spējas pētījumi ar cemiplitimabu dzīvniekiem nav veikti (skatīt 4.6. apakšpunktu). Kā

ziņots literatūrā, PD-1/PD-L1 signālceļam ir nozīme grūtniecības saglabāšanā, nodrošinot imunoloģisko panesamību, un pētījumos pierādīts, ka PD-1 receptoru blokādes dēļ notiek agrīna grūtniecības pārtraukšanās. Gan pelēm, gan pērtiķiem pierādīta spontānu abortu un/vai rezorbcijas gadījumu skaita palielināšanās ierobežotas PD-L1 ekspresijas gadījumā (atslēgts gēns vai pret PD1/PD-L1 vērstas monoklonālas antivielas). Šīm dzīvnieku sugām saikne starp māti un augli ir līdzīga kā cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Saharoze
L-prolīns
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi.

Pēc atvēršanas

Pēc atvēršanas zāles nekavējoties jāatšķaida un jāievada infūzijas veidā (informāciju par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā).

Pēc infūzijas sagatavošanas

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja atšķaidītais šķīdums netiek ievadīts nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta šādi:

- istabas temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk par 8 stundām no infūzijas sagatavošanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai;
vai
- ledusskapī 2–8 °C temperatūrā ne ilgāk par 10 dienām no infūzijas sagatavošanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai. Pirms ievadīšanas ļaujiet atšķaidītajam šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai.

Nesasaldēt.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas vai atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

LIBTAYO tiek piegādāts 10 ml caurspīdīga 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni un FluroTec pārklājumu, kā arī noslēdzošu vāciņu, kuram ir atvāzama poga.

Katrā kastītē ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana un ievadīšana

- Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet, vai zāles nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. LIBTAYO ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, kurā nelielā daudzumā var būt caurspīdīgas līdz baltas krāsas daļiņas.
- Iznīciniet flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījies krāsu vai satur svešas daļiņas, ne tikai dažas caurspīdīgas līdz baltas krāsas daļiņas.
- Nekratiet flakonu.
- Atvelciet 7 ml (350 mg) no LIBTAYO flakona un pārnesiet tos uz intravenozo infūziju maisu, kurā ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām. Atšķaidīto šķīdumu samaisiet, uzmanīgi apvēršot. Nekratiet šķīdumu. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 1 mg/ml līdz 20 mg/ml. Lietojiet 2 flakonus 700 mg devām.
- LIBTAYO ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā caur intravenozo sistēmu, kurai ir sterils, apirogēns, olbaltumvielas maz saistošs iebūvēts vai pievienots filtrs (poru izmērs no 0,2 līdz 5 mikroniem).
- Neievadīt vienlaicīgi citas zāles caur to pašu infūziju sistēmu.

LIBTAYO ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1376/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 28. jūnijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 1. jūlijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Īrija

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā)*, kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms LIBTAYO laišanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī RAĪ jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas

veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tirgū ir pieejams LIBTAYO, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri parakstīs un lietos LIBTAYO, ir pieejama/tiek nodrošināta šāda izglītojošā pakete:

- pacienta kartīte.

- **Pacienta kartītē** jābūt ietvertiem šādiem galvenajiem vēstījumiem:
 - brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem, kuri jebkādā situācijā ārstē pacientu, tai skaitā neatliekamās situācijās, ka pacients tiek ārstēts ar LIBTAYO;
 - imūnās sistēmas mediēto nevēlamo blakusparādību (pneimonīta, kolīta, hepatīta, endokrinopātiju, imūnās sistēmas mediēto ādas nevēlamo blakusparādību, nefrīta un citu imūnās sistēmas mediēto nevēlamo blakusparādību) un ar infūziju saistīto reakciju galveno pazīmju un simptomu apraksts un nepieciešamība nekavējoties informēt ārstējošo ārstu simptomu rašanās gadījumā;
 - LIBTAYO parakstītāja kontaktinformācija;
 - nemēģināt pašam ārstēt simptomus, vispirms nekonsultējoties ar veselības aprūpes speciālistu;
 - nepieciešamība vienmēr nēsāt līdzī pacienta kartīti un parādīt to visās medicīniskās vizītēs pie citiem veselības aprūpes speciālistiem, izņemot zāļu parakstītāju (piemēram, neatliekamās palīdzības speciālistiem);
 - atgādinājums, ka par visām diagnosticētām vai iespējamām zāļu blakusparādībām (BP) var ziņot arī vietējām kompetentām iestādēm.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

LIBTAYO 350 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
cemiplimabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml satur 50 mg cemiplimaba.
Katrā flakonā ir 350 mg cemiplimaba 7 ml koncentrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-prolīns, polisorbāts 80, saharoze un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
350 mg/7 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1376/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

LIBTAYO 350 mg sterils koncentrāts
cemiplimabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

350 mg/7 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

LIBTAYO 350 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

cemiplimabum

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Svarīgi, lai ārstēšanas laikā Jūs vienmēr nēsātu līdz pacienta kartīti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir LIBTAYO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms LIBTAYO ievadīšanas
3. Kā ievadīt LIBTAYO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt LIBTAYO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir LIBTAYO un kādam nolūkam to lieto

LIBTAYO ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu cemiplimabu, kas ir monoklonāla antivielā.

LIBTAYO lieto pieaugušajiem, lai ārstētu šādas slimības:

- ādas vēzis, ko sauc par progresējošu ādas plakanšūnu vēzi (*cutaneous squamous cell carcinoma*, CSCC);
- ādas vēzis, ko sauc par progresējošu bazālo šūnu karcinomu (*basal cell carcinoma*, BCC), kura dēļ esat saņēmis ārstēšanu ar Hedžhoga signālceļa inhibitoru, bet šī ārstēšana neiedarbojās pietiekami labi vai nebija labi panesama;
- plaušu vēzis, ko sauc par progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC); vai
- vēzis, ko sauc par dzemdes kakla vēzi un kas ķīmijterapijas laikā vai pēc tās ir progresējis.

LIBTAYO lieto pēc operācijas CSCC noņemšanai, lai palīdzētu novērst vēža atkārtosanos (adjuvanta ārstēšana).

NSCLC ārstēšanai LIBTAYO var tikt lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju. Jums ir svarīgi izlasīt arī to ķīmijterapijas līdzekļu lietošanas instrukcijas, kuri Jums var būt nozīmēti. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, uzdodiet tos ārstam.

LIBTAYO darbojas, palīdzot imūnai sistēmai cīnīties ar vēzi.

2. Kas Jums jāzina pirms LIBTAYO ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt LIBTAYO šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret cemiplimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vai ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu pirms LIBTAYO ievadīšanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms LIBTAYO ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir:

- autoimūna slimība (traucējums, kura gadījumā organisms uzbrūk pats savām šūnām);
- transplantēts kāds orgāns vai ir veikta vai plānota kaulu smadzeņu transplantācija, izmantojot no cita cilvēka iegūtas kaulu smadzenes (allogēna asinsrades cilmes šūnu transplantācija);
- plaušu darbības vai elpošanas traucējumi;
- aknu darbības traucējumi;
- nieru darbības traucējumi;
- cukura diabēts;
- kāds cits medicīnisks traucējums.

LIBTAYO iedarbojas uz Jūsu imūnsistēmu. Tas var izraisīt iekaisumu Jūsu ķermeņa daļās. Šo blakusparādību risks var būt lielāks, ja Jums jau ir autoimūna slimība (slimība, kad organisms uzbrūk savām šūnām). Jums var būt arī bieži autoimūnās slimības uzliesmojumi, kas vairumā gadījumu ir viegli.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai Jūs neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms LIBTAYO ievadīšanas.

Pievērsiet uzmanību blakusparādībām

LIBTAYO var izraisīt dažas nopietnas blakusparādības, par kurām Jums nekavējoties jāpastāsta ārstam. Šādas problēmas var būt jebkurā brīdī ārstēšanas laikā vai pat pēc ārstēšanas pabeigšanas. Jums vienlaicīgi var būt vairāk nekā viena blakusparādība.

Šīs nopietnās blakusparādības ir:

- ādas bojājumi;
- plaušu darbības traucējumi (pneimonīts);
- zarnu darbības traucējumi (kolīts);
- aknu darbības traucējumi (hepatīts);
- hormonu sintezējošo dziedzeru - īpaši vairogdziedzera, hipofīzes, virsnieru un aizkuņģa dziedzera, darbības traucējumi;
- 1. tipa cukura diabēts, tai skaitā diabētiskā ketoacidoze (skābes veidošanās asinīs cukura diabēta dēļ);
- nieru darbības traucējumi (nefrīts un nieru mazspēja);
- centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi (piemēram, meningīts);
- ar infūziju saistītas reakcijas;
- muskuļu darbības traucējumi (muskuļu iekaisums, ko sauc par miozītu);
- sirds muskuļa iekaisums (miokardīts);
- slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma veido pārāk daudz citādi normālu infekcijas apkarotāju šūnu, ko sauc par histocītiem un limfocītiem; šīs slimības (hemofagocītiskas limfohistiocitozes) gadījumā var rasties dažādi simptomi (pazīmju un simptomu sarakstu skatīt punktā “Iespējamās blakusparādības”);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas var ietvert sāpes vēderā, slikto dūšu un vemšanu (pankreatītu);
- problēmas citās ķermeņa daļās (skatīt “Iespējamās blakusparādības”).

Pievērsiet uzmanību šīm blakusparādībām LIBTAYO lietošanas laikā. Skatīt sadaļu “Iespējamās blakusparādības” 4. punktā. Ja Jums rodas kāda no šīm reakcijām, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ārsts Jums var nozīmēt citas zāles smagāku reakciju apturēšanai un simptomu mazināšanai. Ārsts Jums var arī atlikt nākamās LIBTAYO devas ievadīšanu vai pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

LIBTAYO nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un LIBTAYO

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet savam ārstam, ja lietojat vai kādreiz esat lietojis kādas no šīm zālēm:

- pretvēža zāles, ko sauc par idelalisibu;
- zāles, kas novājina imūno sistēmu, tādas kā kortikosteroīdi, piemēram, prednizons. Šīs zāles var ietekmēt LIBTAYO iedarbību. Taču, saņemot ārstēšanu ar LIBTAYO, ārsts Jums var dot kortikosteroīdus iespējamo LIBTAYO blakusparādību mazināšanai.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

- LIBTAYO var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.
- Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ārstēšanas laikā ar LIBTAYO iestājas grūtniecība.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās:
 - ārstēšanas ar LIBTAYO laikā un
 - vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.
- Konsultējieties ar ārstu par kontracepcijas metodēm, kas Jums jālieto šajā laikā.

Barošana ar krūti

- Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.
- Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas ar LIBTAYO laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas.
- Nav zināms, vai LIBTAYO izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

LIBTAYO neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja jūtaties noguris, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

Libtayo satur L-prolīnu

Šīs zāles satur 105 mg L-prolīna katrā 7 ml flakonā, kas atbilst 15 mg/ml. L-prolīns var būt kaitīgs pacientiem ar hiperprolīnēmiju – retu ģenētisku slimību, kuras gadījumā prolīns uzkrājas organismā. Ja Jums ir hiperprolīnēmija, nelietojiet šīs zāles, ja vien tās nav ieteicis ārsts.

Libtayo satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 14 mg polisorbāta 80 katrā 7 ml flakonā, kas atbilst 2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā ievadīt LIBTAYO

- LIBTAYO Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā vēža ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.
- LIBTAYO ievada pilienu infūzijas veidā vēnā (intravenozas infūzijas veidā).
- Infūzija ilgs aptuveni 30 minūtes.

Cik daudz zāļu Jums ievadīs

LIBTAYO parasti ievada 350 mg devā reizi 3 nedēļās.

Lai palīdzētu novērst CSCC atkārtošanos pēc operācijas, ārstēšanu var veikt, ievadot zāles pa 350 mg reizi 3 nedēļās 48 nedēļas vai pa 350 mg reizi 3 nedēļās 12 nedēļas, kam seko 700 mg reizi 6 nedēļās, kopumā 48 nedēļas.

Ārsts nolems, cik daudz LIBTAYO Jūs saņemsiet un cik ārstēšanas reizes Jums būs nepieciešamas.

Ārstēšanas laikā ārsts Jums veiks asins analīzes, lai atklātu noteiktas blakusparādības.

Ja esat izlaidis vizīti

Pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu, lai vienotos par citu vizīti. Ļoti svarīgi, lai Jūs neizlaistu šo zāļu devu.

Ja pārtraucat saņemt LIBTAYO

Nepārtrauciet ārstēšanu ar LIBTAYO, ja neesat to pārrunājis ar savu ārstu, jo, pārtraucot ārstēšanu, var beigties šo zāļu iedarbība.

Pacienta kartīte

Šajā lietošanas instrukcijā iekļautā informācija ir pieejama pacienta kartītē, kuru Jums izsniedzis ārsts. Svarīgi, lai Jūs saglabātu šo pacienta kartīti un parādītu to savam partnerim vai aprūpētājiem.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu ārstēšanu, vaicāji ar ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts tās pārrunās ar Jums un izskaidros Jums ārstēšanas radīto risku un ieguvumus.

LIBTAYO iedarbojas uz imūno sistēmu un var izraisīt iekaisumu dažādās ķermeņa daļās (skat. 2. punkta sadaļā “Pievērsiet uzmanību blakusparādībām” minētos traucējumus). Iekaisums var izraisīt nopietnu organisma bojājumu, un Jums var būt nepieciešama ārstēšana vai LIBTAYO lietošanas pārtraukšana. Daži ar iekaisumu saistītie traucējumi var arī izraisīt nāvi.

Ja Jums ir kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem vai arī tie pastiprinās, **nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību:**

- **ādas bojājumi**, piemēram, izsitumi vai nieze, pūšļu veidošanās uz ādas vai čūlu veidošanās mutē vai uz citām gļotādām;
- **plaušu darbības traucējumi (pneimonīts)**, piemēram, pirmreizējs vai pieaugošs klepus, elpas trūkums vai sāpes krūtīs;
- **zarnu darbības traucējumi (kolīts)**, piemēram, bieža caureja, nereti ar asiņu vai gļotu piejaukumu, biežāka vēdera izeja nekā parasti, melnas vai darvai līdzīgas fēces un stipras sāpes vai jutīgums vēderā;
- **aknu darbības traucējumi (hepatīts)**, piemēram, ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, izteikta slikta dūša vai vemšana, sāpes vēdera labajā pusē, miegainība, tumšs urīns (tējas krāsā), asiņošana vai vieglāka zilumu veidošanās nekā parasti un mazāks izsalkums nekā parasti;
- **hormonus sintezējošo dziedzeru darbības traucējumi**, piemēram, nepārejošas galvassāpes vai neparastas galvassāpes, ātra sirdsdarbība, pastiprināta svīšana, stiprāka aukstuma vai karstuma sajūta nekā parasti, stiprs nogurums, reibonis vai ģibonis, ķermeņa masas palielināšanās vai ķermeņa masas zudums, stiprāks izsalkums vai slāpes nekā parasti, matu izkrišana, aizcietējums, zemāks balss tembris, ļoti zems asinsspiediens, biežāka urinācija nekā parasti, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas (piemēram, samazināta dzimumtieksme, aizkaitināmība vai aizmāršība);
- **1. tipa cukura diabēta vai diabētiskās ketoacidozes simptomi**, piemēram, stiprāks izsalkums vai slāpes nekā parasti, biežāka urinācija, ķermeņa masas zudums, nogurums vai slikta dūša, vēdersāpes, ātra un dziļa elpošana, apjukums, neparasta miegainība, salda elpas smarža, salda vai metāliska garša mutē vai citāda urīna vai sviedru smarža;
- **nieru darbības traucējumi (nefrīts un nieru mazspēja)**, piemēram, biežāka urinācija nekā parasti, asiņu piejaukums urīnam, potīšu pietūkums un mazāks izsalkums nekā parasti;
- **ar infūziju saistītas reakcijas (dažkārt var būt smagas vai dzīvībai bīstamas)**, piemēram,

drebuļi, trīce vai drudzis, nieze vai izsitumi, pietvīkums vai pietūkusi seja, elpas trūkums vai sēkšana, reibonis vai ģībšanas sajūta un sāpes mugurā vai kaklā, slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā;

- **traucējumi citās ķermeņa daļās, piemēram:**
 - **nervu sistēmas darbības traucējumi**, piemēram, galvassāpes vai sprandas stīvums, drudzis, nogurums vai vājums, drebuļi, vemšana, apjukums, atmiņas traucējumi vai miegainība, krampji (lēkmes), neesošu lietu redzēšana vai dzirdēšana (halucinācijas), izteikts muskuļu vājums, durstīšanas sajūta, notīrpums, nespēks vai dedzinošas sāpes rokās vai kājās, ekstremitāšu paralīze;
 - **muskuļu un locītavu darbības traucējumi**, piemēram, sāpīgas vai pietūkušas locītavas, muskuļu sāpes, vājums vai stīvums;
 - **acu bojājumi**, piemēram, redzes izmaiņas, acu sāpes vai apsārtums, jutīgums pret gaismu;
 - **sirds funkcijas un asinsrites traucējumi**, piemēram, sirdsdarbības izmaiņas, ātra sirdsdarbība, pārsitieni vai sirdsklauves, sāpes krūškurvī, elpas trūkums;
 - **citi**: sausums daudzās ķermeņa daļās - no mutes un acīm līdz degunam, rīklei un ādas virsējiem slāņiem, asinsizplūdumi ādā vai asiņošana, palielinātas aknas un/vai liesa, palielināti limfmezgli.

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri ārstēti, izmantojot cemiplimaba monoterapiju, ir novērotas šādas blakusparādības.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- noguruma sajūta;
- muskuļu vai kaulu sāpes;
- izsitumi;
- caureja (mīkstašas fekālijas);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits;
- slikta dūša;
- samazināta ēstgriba;
- nieze;
- aizcietējums;
- klepus;
- sāpes vēderā;
- augšējo elpceļu infekcija.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- aizdusa;
- drudzis;
- urīnceļu infekcija;
- galvassāpes;
- pietūkums (tūska);
- vairogdziedzera darbības traucējumi (hipertireoze un hipotireoze);
- paaugstināts asinsspiediens;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;
- biezas, zvīņainas vai krevelainas ādas plankumi (aktīniskā keratoze);
- klepus, plaušu iekaisums;
- ar infūziju saistītas reakcijas;
- aknu iekaisums;
- zarnu iekaisums (caureja, biežāka vēdera izeja nekā parasti, melni vai darvaini izkārnījumi, stipras sāpes vai jutīgums vēderā);
- mutes dobuma iekaisums;

- normai neatbilstoši nieru pārbažu rezultāti;
- nervu iekaisums, kas izraisa durstīšanas sajūtu, nejutīgumu, vājumu vai dedzinošas sāpes rokās vai kājās;
- nieru iekaisums.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- locītavu sāpes, pietūkums, poliatrīts un izsvīdums locītavās;
- asinsizplūdumi ādā vai asiņošana;
- vairogdziedzera iekaisums;
- sirds muskuļa iekaisums, kas var izpausties kā elpas trūkums, neritmiska sirdsdarbība, noguruma sajūta vai sāpes krūtīs;
- samazināta virsnieru sintezēto hormonu sekrēcija;
- muskuļu vājums;
- galvas smadzeņu pamatnē esošās hipofīzes iekaisums;
- sirds apvalka iekaisums;
- sausums daudzās ķermeņa daļās, mutē, acīs, degunā, rīklē un ādas virsslāņos;
- muskuļu iekaisums, kas var izpausties kā muskuļu sāpes vai vājums (miozīts) un kuru var pavadīt izsitumi (dermatomiozīts);
- kuņģa gļotādas iekaisums;
- muskuļu sāpes vai stīvums (reimatisma polimialģija);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts). Pazīmes un simptomi var ietvert sāpes vēderā, slikto dūšu un vemšanu.

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- galvas un muguras smadzeņu apvalku iekaisums, ko var būt izraisījusi infekcija;
- 1. tipa cukura diabēts, kas var ietvert stiprāku izsalkumu vai slāpes nekā parasti, vajadzību biežāk urinēt, ķermeņa masas zudumu un noguruma sajūtu vai diabētisko ketoacidozi;
- acu sāpes, kairinājums, nieze vai apsārtums, iekaisums, neskaidra redze, nepatīkama jutība pret gaismu (uveīts un keratīts);
- īslaicīgs nervu iekaisums, kas izraisa ekstremitāšu sāpes, vājumu un paralīzi;
- traucējums, kura gadījumā muskuļi kļūst vāji un viegli nogurst, muskuļu sāpes

Citas ziņotās blakusparādības (biežums nav zināms):

- orgāna transplantāta atgrūšana;
- urīnpūšļa iekaisums. Pazīmes un simptomi var ietvert biežu un/vai sāpīgu urinēšanu, vēlmi urinēt, asinis urīnā, sāpes vai spiedienu vēdera lejasdaļā;
- hemofagocītiska limfohistiocitoze. Slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma veido pārāk daudz citādi normālu infekciju apkarojošu šūnu, ko sauc par histiocītiem un limfocītiem. Tās simptomi var būt palielinātas aknas un/vai liesa, ādas izsitumi, palielināti limfmezgli, elpošanas traucējumi, pastiprināta zilumu veidošanās, nieru un sirds darbības traucējumi;
- celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā);
- aizkuņģa dziedzera gremošanas fermentu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja).

Ziņots, ka klīniskajos pētījumos ar cemiplimaba un ķīmijterapijas kombināciju ārstētajiem pacientiem ir radušās tālākminētās blakusparādības.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts sarkano asins šūnu skaits;
- matu izkrišana;
- muskuļu vai kaulu sāpes;
- slikta dūša;

- noguruma sajūta;
- nervu iekaisums, kas izraisa tirpšanu, nejutīgumu, vājumu vai dedzinošas sāpes rokās un kājās;
- augsts cukura līmenis asinīs;
- izsalkuma sajūtas vājināšanās;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;
- balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaita samazināšanās asinīs;
- aizcietējums;
- trombocītu skaita samazināšanās;
- elpas trūkums;
- izsitumi;
- vemšana;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- miega traucējumi;
- caureja (šķidras fēces);
- zems olbaltumvielu, ko sauc par “albumīniem”, līmenis asinīs.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiski nieru funkcionālo testu rezultāti;
- vairogdziedzera patoloģijas (hipertireoze un hipotireoze);
- klepus, plaušu iekaisums;
- nieze;
- nieru iekaisums;
- zarnu iekaisums (caureja, neparasti bieža vēdera izeja, melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi, stipras sāpes vēderā un tā jutīgums);
- locītavu sāpes, tūska, poliartrīts un locītavu izsvīdums.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- vairogdziedzera iekaisums;
- infūzijas izraisītas reakcijas;
- 1. tipa diabēts, kas var izraisīt neparastu izsalkuma vai slāpju sajūtu, biežāku nepieciešamību urinēt, ķermeņa masas samazināšanos un noguruma sajūtu.

Citas ziņotās blakusparādības (biežums nav zināms):

- celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā);
- aizkuņģa dziedzera gremošanas fermentu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt LIBTAYO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja atšķaidītais šķīdums netiek ievadīts nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta šādi:

- istabas temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk par 8 stundām no infūzijas sagatavošanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai; vai
- ledusskapī 2 °C–8 °C temperatūrā ne ilgāk par 10 dienām no infūzijas sagatavošanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai. Pirms ievadīšanas ļaujiet atšķaidītajam šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai.

Neglabājiet infūziju šķīduma neizlietoto daļu atkārtotai lietošanai. Infūziju šķīduma neizlietoto daļu nedrīkst izmantot atkārtoti, un tā ir jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko LIBTAYO satur

Aktīvā viela ir cemiplitabss:

- viens ml koncentrāta satur 50 mg cemiplitaba.
- Katrā flakonā ir 350 mg cemiplitaba 7 ml koncentrāta.

Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlora monohidrāts, L-prolīns, saharoze, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

LIBTAYO ārējais izskats un iepakojums

LIBTAYO koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) tiek piegādāts kā dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens sterils šķīdums, kurā nelielā daudzumā var būt caurspīdīgas līdz baltas krāsas daļiņas.

Katrā kastītē ir 1 stikla flakons ar 7 ml koncentrāta.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

България

Medison Pharma Bulgaria Ltd.
Тел.: 008002100419

Česká republika

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

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: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: 8 800 33598

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Magyarország

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

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

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: 800 925 47

Sverige
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

Latvija
Medison Pharma Latvia SIA
Tel: 8000 5874

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par lietošanu

Sagatavošana

- Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet, vai zāles nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. LIBTAYO ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, kurā nelielā daudzumā var būt caurspīdīgas līdz baltas krāsas daļiņas.
- Iznīciniet flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījies krāsu vai satur svešas daļiņas, ne tikai nedaudz caurspīdīgu līdz baltas krāsas daļiņu.
- Nekratiet flakonu.
- Atvelciet no LIBTAYO flakona 7 ml (350 mg) un pārnēsiet tos uz intravenozo infūziju maisu, kurā ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām. Atšķaidīto šķīdumu samaisiet, uzmanīgi apvēršot. Nekratiet šķīdumu. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 1 mg/ml līdz 20 mg/ml. Lietojiet 2 flakonus 700 mg devām.
- LIBTAYO ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles un izlietotos materiālus iznīciniet atbilstoši vietējām prasībām.

Atšķaidītā šķīduma uzglabāšana

LIBTAYO nesatur konservantu.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja atšķaidītais šķīdums netiek ievadīts nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta šādi:

- istabas temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk par 8 stundām no infūzijas sagatavošanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai;
vai
- ledusskapī 2 °C–8 °C temperatūrā ne ilgāk par 10 dienām no infūzijas sagatavošanas brīža līdz infūzijas pabeigšanai. Pirms ievadīšanas ļaujiet atšķaidītajam šķīdumam sasilt līdz istabas temperatūrai.

Nesasaldēt.

Ievadīšana

- LIBTAYO ir paredzēts intravenozai lietošanai. Šīs zāles ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā caur intravenozo sistēmu, kurai ir sterils, apirogēns, olbaltumvielas maz saistošs iebūvēts vai pievienots filtrs (poru izmērs no 0,2 līdz 5 mikroniem).
- Neievadīt vienlaicīgi citas zāles caur to pašu infūziju sistēmu.