

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat conține cemiplimab 50 mg.

Fiecare flacon conține cemiplimab 350 mg în 7 ml soluție.

Cemiplimab este produs cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant pe culturi de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) în suspensie.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la gălbuie, cu pH 6,0 și osmolalitate cuprinsă între 300 și 360 mmol/kg. Este posibil ca soluția să conțină urme fine de particule al căror aspect variază de la translucid până la alb, în flacon destinat pentru o singură utilizare.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinom cutanat cu celule scuamoase

LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ.

Carcinom bazocelular

LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCla sau CBCm), care prezintă simptome de sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH).

Cancer pulmonar fără celule mici

LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (CPFCM) cu exprimare PD-L1 (în $\geq 50\%$ din celulele tumorale), fără mutații EGFR, ALK sau ROS, care au:

- CPFCM local avansat și care nu sunt candidați pentru chimioterapie definitivă sau
- CPFCM metastazic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici cu experiență în tratamentul cancerului.

Testarea PD-L1 la pacienții cu CPFCM

Pentru tratamentul cu cemiplimab ca monoterapie, pacienții trebuie selectați în funcție de expresia tumorală PD-L1 folosind un test validat (vezi pct. 5.1).

Doze

Doză recomandată

Doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute.

Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Modificări ale dozei

Nu se recomandă scăderi ale dozei. În funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale, este posibil să fie necesară temporizarea sau întreruperea administrării. În tabelul 1 sunt prezentate modificările recomandate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse.

În tabelul 1 este descris un ghid detaliat pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse mediate imun (vezi și pct. 4.4 și pct. 4.8).

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate	Severitate^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Tabelul 1: Modificări recomandate ale tratamentului			
Reacție adversă^a			
Reacții adverse mediate imun			
Pneumonită	Gradul 2	Se întrerupe temporar administrarea LIBTAYO	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea LIBTAYO dacă pneumonita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 2 până la 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Colită	Gradul 2 sau 3	Se întrerupe temporar administrarea LIBTAYO	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea LIBTAYO în cazul în care colita sau diareea se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 4 sau Gradul 3, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandateTabelul 1: Modificări recomandate ale tratamentului Reacție adversă ^a	Severitate ^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Hepatită	Gradul 2 cu AST sau ALT >3 și ≤5×LSVN sau bilirubină totală >1,5 și ≤3×LSVN	Se întrerupe temporar administrarea LIBTAYO	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea LIBTAYO dacă hepatita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile ți inițiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid	
	Gradul ≥3 cu AST sau ALT >5×LSVN sau Bilirubină totală >3×LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hipotiroidism	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe temporar administrarea LIBTAYO	Se inițiază tratamentul de substituție hormonală tiroidiană, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea LIBTAYO atunci când hipotiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Hipertiroidism	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe temporar administrarea LIBTAYO	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea LIBTAYO atunci când hipertiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Hipofizită	Gradul 2 până la 4	Se întrerupe temporar administrarea LIBTAYO	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și tratament de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea LIBTAYO dacă hipofizita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandateTabelul 1: Modificări recomandate ale tratamentului Reacție adversă ^a	Severitate ^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Insuficiență suprarenală	Gradul 2 până la 4	Se întrerupe temporar administrarea LIBTAYO	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și terapie de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea LIBTAYO dacă insuficiența suprarenală se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Diabet zaharat de tip 1	Gradul 3 sau 4 (hiperglicemie)	Se întrerupe temporar administrarea LIBTAYO	Se inițiază tratamentul cu anti-hiperglicemiente, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea LIBTAYO atunci când diabetul zaharat revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Reacții adverse cutanate	Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână, Gradul 3 sau se suspectează sindrom Stevens-Johnson (SJS) ori necroliză epidermică toxică (NET)	Se întrerupe temporar administrarea LIBTAYO	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea LIBTAYO dacă reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 4 sau SSJ sau NET confirmate	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Reacție adversă cutanată mediată imun sau alte reacții adverse mediate imun la pacienți cărora li s-a administrat anterior idelalisib	Gradul 2	Se întrerupe temporar administrarea LIBTAYO	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea LIBTAYO dacă reacția cutanată sau alte reacții adverse mediate imun se ameliorează și se mențin la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate	Tabelul 1: Modificări recomandate ale tratamentului	Reacție adversă^a	Severitate^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun					
			Gradul 3 sau 4 (excluzând endocrinopatii) sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Nefrită însoțită de disfuncție renală	Valori crescute ale creatininei de Gradul 2			Se întrerupe temporar administrarea LIBTAYO	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
				Se reia administrarea LIBTAYO dacă nefrita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Valori crescute ale creatininei de Gradul 3 sau 4			Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Alte reacții adverse mediate imun (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomicelită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contragază, sindrom Guillain-Barre, inflamație la nivelul sistemului nervos central,	Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacție			Se întrerupe temporar administrarea LIBTAYO	Se inițiază tratamentul simptomatic incluzând doza inițială de 1 până la 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a dozei
				Se reia administrarea LIBTAYO dacă o altă reacție adversă mediată imun se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandateTabelul 1: Modificări recomandate ale tratamentului Reacție adversă ^a	Severitate ^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, encefalită, <i>miastenia gravis</i> , neuropatie periferică, miocardită, pericardită, purpură trombocitopenică imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, mialgie, polimialgie reumatică, sindrom Sjogren, keratită, stomatită, tiroidită)	– Gradul 3, pe baza tipului de reacție sau Gradul 4 (excluzând endocrinopatii) – Toxicitate neurologică de Gradul 3 sau 4 – Miocardită sau pericardită de Gradul 3 sau 4 – Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă – Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește 12 săptămâni (excluzând endocrinopatii) – Incapacitate de a scădea doza de corticosteroid la 10 mg prednison sau mai puțin pe zi, sau echivalent, în decurs de 12 săptămâni	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea dozei
Reacții asociate cu administrarea perfuziei ^a			
Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe administrarea perfuziei sau se micșorează viteza de administrare a perfuziei	Se inițiază tratamentul simptomatic
	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	

ALT: alanin aminotransferază; AST: aspartat aminotransferază; LSVN: limita superioară a valorilor normale.

^a. Vezi și pct. 4.4 și pct. 4.8

^b. Toxicitatea trebuie clasificată pe baza Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer, versiunea curentă (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (NCI CTCAE).

Cardul de avertizare al pacientului

Toți medicii care prescriu LIBTAYO trebuie să fie familiarizați cu materialele educaționale și să informeze pacienții despre Cardul de avertizare al pacientului, explicându-le cum trebuie să procedeze dacă prezintă reacții adverse mediate imun, precum și reacții adverse asociate cu administrarea perfuziei. Medicul va înmâna fiecărui pacient Cardul de avertizare al pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea LIBTAYO la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți vârstnici. Expunerea la cemiplimab este similară la toate grupele de vârstă (vezi pct. 5.1 și 5.2). La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani cărora li se administrează cemiplimab în monoterapie există date limitate.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de LIBTAYO la pacienți cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală severă, care prezintă Cl_{cr} 15 - 29 ml/minut, există date limitate privind LIBTAYO (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. LIBTAYO nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. La pacienții cu insuficiență hepatică severă există date insuficiente pentru a face recomandări privind dozele (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

LIBTAYO este destinat administrării intravenoase. Se administrează în perfuzie intravenoasă, cu durată de 30 de minute, prin intermediul unui set de perfuzie care conține un filtru steril, apirogen și cu nivel redus de fixare a proteinelor, în linie sau adăugat (cu dimensiunea porilor între 0,2 micrometri și 5 micrometri).

Alte medicamente nu trebuie administrate concomitent pe aceeași linie de perfuzie.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții adverse mediate imun

La administrarea cemiplimab, au fost observate reacții adverse mediate imun severe și letale (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8). Este posibil ca aceste reacții adverse mediate imun să vizeze orice organ, aparat și sistem. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun se manifestă inițial în timpul tratamentului cu cemiplimab; cu toate acestea, după întreruperea tratamentului cu cemiplimab este posibil să apară reacții adverse mediate imun.

La pacienții cărora li se administrează tratament cu cemiplimab sau cu alți inhibitori ai PD-1/PD-L1, pot apărea simultan reacții adverse mediate imun, care afectează mai mult de un aparat/sistem al organismului, cum sunt miozită și miocardită sau *miastenia gravis*.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de reacții adverse mediate imun. Reacțiile adverse mediate imun trebuie abordate terapeutic prin efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab, terapia de substituție hormonală (dacă este indicată din punct de vedere clinic) și administrarea de corticosteroizi. În cazul în care apar reacții adverse mediate imun suspectate,

pacienții trebuie evaluați în scopul de a confirma reacția adversă mediată imun și de a exclude alte cauze posibile, inclusiv infecție. În funcție de severitatea reacției adverse, administrarea cemiplimab trebuie întreruptă temporar sau definitiv (vezi pct. 4.2).

Pneumonită mediată imun

Pneumonita mediată imun, care prin definiție necesită utilizarea de corticosteroizi în absența unei etiologii diferite confirmate, inclusiv cazuri letale, a fost observată la pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru a observa orice semne și simptome de pneumonită și pentru a se exclude alte cauze decât pneumonita mediată imun. Pacienții cu pneumonită suspectată trebuie evaluați printr-o investigație imagistică radiologică, după cum este indicat de examenul clinic, iar abordarea terapeutică trebuie să se bazeze pe efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab și pe administrarea de corticosteroizi (vezi pct. 4.2).

Colită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat cemiplimab, a fost observată diaree sau colită mediate imun, care prin definiție necesită utilizarea de corticosteroizi în absența unei etiologii alternative confirmate (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru a observa orice semne și simptome de diaree sau colită și tratați prin efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab și prin administrarea de medicamente antidiareice și corticosteroizi (vezi pct. 4.2).

Hepatită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat cemiplimab, a fost observată hepatită mediată imun, care prin definiție necesită utilizarea de corticosteroizi în absența unei etiologii alternative confirmate, inclusiv cazuri letale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica rezultate anormale ale testelor hepatice, înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului, așa cum este indicat de examenul clinic, și tratați prin efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab și prin administrarea de corticosteroizi (vezi pct. 4.2).

Endocrinopatii mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat cemiplimab, au fost observate endocrinopatii mediate imun, definite ca endocrinopatii apărute pe parcursul tratamentului, în absența unei etiologii alternative confirmate (vezi pct. 4.8).

Tulburări tiroidiene (Hipotiroidism/Hipertiroidism/Tiroidită)

La pacienții cărora li s-a administrat cemiplimab, au fost observate tulburări tiroidiene mediate imun. Tiroidita se poate manifesta cu sau fără modificarea testelor privind funcționarea tiroidei. Hipotiroidismul poate urma hipertiroidismului. Tulburările tiroidiene se pot manifesta oricând pe parcursul tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica modificările funcției tiroidiene, la inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului, așa cum este indicat pe baza evaluării clinice (vezi pct. 4.8). Abordarea terapeutică a pacienților trebuie să se bazeze pe tratamentul de substituție hormonală (dacă este indicat) și pe efectuarea de modificări ale tratamentului cu cemiplimab. Hipertiroidismul trebuie abordat conform practicii medicale standard (vezi pct. 4.2).

Hipofizită

La pacienții cărora li s-a administrat cemiplimab, a fost observată hipofizită mediată imun (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru a observa orice semne și simptome de hipofizită și tratați prin efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab, administrarea de corticosteroizi și tratament de substituție hormonală, așa cum este indicat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2).

Insuficiență suprarenală

La pacienții cărora li s-a administrat cemiplimab, a fost observată insuficiență suprarenală (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru a observa orice semne și simptome de insuficiență suprarenală pe parcursul tratamentului și după tratament și tratați prin efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab, administrarea de corticosteroizi și tratament de substituție hormonală, așa cum este indicat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2).

Diabet zaharat de tip 1

La pacienții cărora li s-a administrat cemiplimab, a fost observat diabet zaharat de tip 1 mediat imun, inclusiv cetoacidoză diabetică (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica hiperglicemia și semnele și simptomele de diabet, așa cum este indicat de evaluarea clinică, și tratați prin administrarea de medicamente antihiperglicemice orale sau insulină și prin efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab (vezi pct. 4.2).

Reacții adverse cutanate mediate imun

Au fost observate reacții adverse cutanate mediate imun, care prin definiție necesită utilizarea de corticosteroizi cu administrare sistemică, în absența unei etiologii alternative confirmate, inclusiv reacții adverse cutanate severe (RACS), cum sunt sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) (unele cazuri cu evoluție letală), precum și alte reacții adverse cutanate cum sunt erupții cutanată tranzitorie, eritem polimorf, pemfigoid (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru a documenta orice reacții cutanate severe suspectate și pentru a exclude alte cauze. Abordarea terapeutică a pacienților trebuie să se bazeze pe efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab și pe administrarea de corticosteroizi (vezi pct. 4.2). În caz de simptome sau semne de SSJ sau NET, pacientul trebuie îndrumat către o unitate de îngrijiri specializate pentru evaluare și tratament, iar pacientul trebuie abordat cu modificări ale tratamentului (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu expunere anterioară la idelalisib, incluși într-un studiu clinic de evaluare a cemiplimab în limfomul non-Hodgkin (LNH) și prezentând expunere de dată recentă la antibiotice sulfonamidice, au apărut cazuri de SSJ, NET letală și stomatită după administrarea unei doze de cemiplimab (vezi pct. 4.8). Abordarea terapeutică a pacienților trebuie să se bazeze pe efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab și pe administrarea de corticosteroizi, așa cum este descris mai sus (vezi pct. 4.2).

Nefrită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat cemiplimab, a fost observată nefrită mediată imun, care prin definiție necesită utilizarea de corticosteroizi în absența unei etiologii alternative confirmate (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru modificări ale funcției renale. Pacienții trebuie tratați prin efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab și administrarea de corticosteroizi (vezi pct. 4.2).

Alte reacții adverse mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat cemiplimab, au fost observate alte reacții adverse mediate imun letale și cu risc vital, inclusiv encefalomielită paraneoplazică, meningită și miozită (vezi pct. 4.8 pentru alte reacții adverse mediate imun).

Pentru excluderea altor cauze, trebuie evaluate reacțiile adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați pentru a observa orice semne și simptome de reacții adverse mediate imun, iar abordarea terapeutică trebuie să se bazeze pe efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab și pe administrarea de corticosteroizi, așa cum este indicat clinic (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

După punerea pe piață, la pacienți tratați cu inhibitori ai PD-1, a fost raportat rejet în cazul transplantului de organe solide. Tratamentul cu cemiplimab poate crește riscul de rejet la pacienții cu transplant de organe solide. La acești pacienți, trebuie evaluate beneficiile tratamentului cu cemiplimab comparativ cu riscul unui posibil rejet al organului. La pacienți cărora li s-au administrat, după punerea pe piață, alți inhibitori ai PD-1/PD-L1 în asociere cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice, au fost raportate cazuri de boală grea-contragazdă.

Reacții asociate cu administrarea perfuziei

Este posibil ca utilizarea de cemiplimab să determine reacții asociate cu administrarea perfuziei, severe sau cu risc vital (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru a observa orice semne și simptome de reacții adverse asociate cu administrarea perfuziei, iar abordarea terapeutică trebuie să se bazeze pe efectuarea unor modificări ale tratamentului cu cemiplimab și pe administrarea de corticosteroizi. Tratamentul cu cemiplimab trebuie întrerupt sau viteza de administrare a perfuziei trebuie micșorată în cazul apariției unor reacții ușoare sau moderate asociate cu administrarea perfuziei. Perfuzia intravenoasă trebuie sistată, iar tratamentul cu cemiplimab trebuie întrerupt definitiv în cazul apariției unor reacții asociate cu administrarea perfuziei, severe (gradul 3) sau cu risc vital (gradul 4) (vezi pct. 4.2).

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții care au prezentat infecții active sau imunitate scăzută, care au prezentat un istoric de boli autoimune, PS ECOG ≥ 2 sau istoric de boli pulmonare interstițiale nu au fost incluși. Pentru lista completă a pacienților excluși din studiile clinice, vezi pct. 5.1.

În absența datelor, cemiplimab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după o evaluare atentă a raportului dintre beneficii și riscuri la pacientul respectiv.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică (PK) privind interacțiunile medicamentoase cu cemiplimab.

Utilizarea corticosteroizilor sistemici sau a imunosupresoarelor înainte de inițierea tratamentului cu cemiplimab, exceptând dozele fiziologice de corticosteroizi cu administrare sistemică (≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent) trebuie evitată, din cauza interferențelor posibile cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea cemiplimab. Cu toate acestea, după inițierea administrării cemiplimab pot fi utilizați corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun (vezi pct. 4.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu cemiplimab și timp de minimum 4 luni după administrarea ultimei doze de cemiplimab.

Sarcina

Nu au fost efectuate studii cu cemiplimab privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale. Nu există date disponibile privind utilizarea cemiplimab la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat că inhibarea căii PD 1/PD-L1 poate determina creșterea riscului de respingere mediată imun a fătului aflat în proces de dezvoltare intrauterină, având drept consecință moartea fetală (vezi pct. 5.3).

Se cunoaște faptul că IgG4 umană traversează bariera feto-placentară, iar cemiplimab este o IgG4; prin urmare, cemiplimab are potențialul de a fi transmis de la mamă la fătul aflat în proces de dezvoltare intrauterină. Cemiplimab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cemiplimab este excretat în laptele uman. Se cunoaște faptul că anticorpii (inclusiv IgG4) sunt excretați în laptele uman; nu poate fi exclus un risc pentru nou-născutul/sugarul alăptat.

Dacă o femeie alege să i se administreze tratament cu cemiplimab, trebuie instruită să nu alăpteze pe parcursul tratamentului cu cemiplimab și timp de minimum 4 luni după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele posibile ale cemiplimab asupra fertilității. În cadrul unui studiu de evaluare a fertilității, în condiții de administrare repetată a dozelor, desfășurat pe o perioadă de 3 luni la maimuțe *cynomolgus* mature din punct de vedere sexual nu au fost observate efecte asupra parametrilor de evaluare a fertilității sau asupra organelor reproducătoare la masculi și femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cemiplimab nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. A fost raportată fatigabilitate ca urmare a tratamentului cu cemiplimab (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Este posibil să apară reacții adverse mediate imun la cemiplimab. Majoritatea acestora, inclusiv reacțiile severe, s-au remis după inițierea unui tratament medical adecvat sau după încetarea tratamentului cu cemiplimab (vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos).

Siguranța cemiplimab a fost evaluată în cadrul a 2 studii clinice (R2810-ONC-1423 și R2810-ONC-1540) la 816 pacienți cu tumori maligne solide în stadiu avansat, cărora li s-a administrat cemiplimab în monoterapie în 4 studii clinice. Durata medie de expunere la cemiplimab a fost de 30,8 săptămâni (interval: 2 zile până la 144 de săptămâni).

Reacțiile adverse mediate imun au apărut la 22,1% dintre pacienții tratați cu cemiplimab în studiile clinice, inclusiv reacții adverse de gradul 5 (0,4%), gradul 4 (0,7%) și gradul 3 (5,4%) și (21,8%). Reacțiile adverse mediate imun au determinat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 4,0% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse mediate imun au fost hipotiroidism (7,5%), hipertirodism (3,3%), pneumonită (3,2%), hepatită (2,0%), colită (2,2%) și reacții adverse cutanate (1,6%) (vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos, Atenționări și precauții speciale pentru utilizare la pct. 4.4 și Modificări recomandate ale tratamentului la pct. 4.2).

Reacțiile adverse au fost grave la 30,1% dintre pacienți. Acestea au avut drept rezultat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 8,1% dintre pacienți.

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) asociate tratamentului cu cemiplimab (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în studiile clinice pentru cemiplimab în monoterapie (N=816) sau raportate din utilizarea după punerea pe piață sunt enumerate în tabelul 2. Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoriile de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse la pacienții tratați cu cemiplimab în monoterapie	Grade 1-5 (Categoria de frecvență)	Grade 1-5 (%)	Grade 3-5 (%)
Tabelul 2: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse la pacienții tratați cu cemiplimab			
Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe			
Termen preferat			
Infecții și infestări			
Infecția tractului respirator superior ^a	Foarte frecvente	10,8	0,4
Infecția tractului urinar	Frecvente	5,4	1,0
Tulburări ale sângelui și sistemului limfatic			
Anemie	Foarte frecvente	13,0	3,3
Tulburări ale sistemului imunitar			
Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Frecvente	3,2	0
Sindrom Sjogren	Mai puțin frecvente	0,2	0
Purpură trombocitopenică autoimună	Mai puțin frecvente	0,1	0
Rejet în cazul transplantului de organe solide ^b	Cu frecvență necunoscută	--	--
Tulburări endocrine			
^c Hipotiroidism	Frecvente	7,5	0
Hipertiroidism	Frecvente	3,3	0
Insuficiență suprarenală ^c	Mai puțin frecvente	0,4	0,4
Tiroidită ^d	Mai puțin frecvente	0,6	0
Diabet zaharat de tip1 ^e	Mai puțin frecvente	0,1	0,1
Hipofizită	Mai puțin frecvente	0,4	0,2
Tulburări ale sistemului nervos			
Cefalee	Frecvente	7,7	0,4
Neuropatie periferică ^f	Frecvente	1,5	0,1
Meningită ^g	Mai puțin frecvente	0,1	0,1
Encefalită	Mai puțin frecvente	0,1	0,1
<i>Miastenia gravis</i>	Mai puțin frecvente	0,1	0
Encefalomielită paraneoplazică	Mai puțin frecvente	0, 1	0,1
Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică	Mai puțin frecvente	0, 1	0
Tulburări oculare			
Keratită	Mai puțin frecvente	0,1	0
Tulburări cardiace			

Tabelul 2: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse la pacienții tratați cu cemiplimab în monoterapie Tabelul 2: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse la pacienții tratați cu cemiplimab Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe Termen preferat	Grade 1-5 (Categoria de frecvență)	Grade 1-5 (%)	Grade 3-5 (%)
Miocardită ^h	Mai puțin frecvente	0,6	0,5
Pericardită ⁱ	Mai puțin frecvente	0,2	0,5
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Dispnee ^l Pneumonită	Frecvente	95,9	12,3
Pneumonită ^m	Frecvente	4,2	1,2
Tulburări gastro-intestinale			
Greață	Foarte frecvente	12,3	0,1
Diaree	Foarte frecvente	16,7	0,5
Constipație	Foarte frecvente	10,8	0,2
Durere abdominală ⁿ	Frecvente	9,7	0,6
Vărsături	Frecvente	7,4	0,1
ColităStomatită	Frecvente	2,4	1,0
Tulburări hepatobiliare			
Hepatită ^p	Frecvente	2,2	1,3
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată tranzitorie ^q	Foarte frecvente	22,7	1,6
Prurit ^r	Foarte frecvente	13,1	0,1
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Durere musculo-scheletică ^s	oarte fFrecvente	29,8	1,6
Artrită ^t	Frecvente	1,0	0,1
Astenie musculară	Mai puțin frecvente	0,4	0
Miozită	Mai puțin frecvente	0,1	0
Polimialgie reumatică	Mai puțin frecvente	0,1	0
Miozită ^g	Rare	< 0.1	< 0.1
Tulburări renale și ale căilor urinare			
^u Nefrită	Frecvente	1,3	0,2
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Fatigabilitate ^v	Foarte frecvente	28,1	2,3
Investigații diagnostice			
Valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei	Frecvente	4,8	0,9

Tabelul 2: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse la pacienții tratați cu cemiplimab în monoterapie Tabelul 2: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse la pacienții tratați cu cemiplimab Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe Termen preferat	Grade 1-5 (Categoria de frecvență)	Grade 1-5 (%)	Grade 3-5 (%)
Valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei	Frecvente	4,7	0,6
Valori crescute ale concentrației sanguine a fosfatazei alcaline	Frecvente	2,3	0,2
Valori crescute ale creatininemiei	Frecvente	2,0	0
Valori crescute ale hormonului stimulator tiroidian sanguin	Mai puțin frecvente	0,7	0
Valori crescute ale transaminazelor	Mai puțin frecvente	0,6	0,1
Valori crescute ale bilirubinei sanguine	Mai puțin frecvente	0,5	0,1
Valori scăzute ale hormonului stimulator tiroidian sanguin	Mai puțin frecvente	0,1	0

Pentru încadrarea gradului de toxicitate a fost utilizată Versiunea 4.03 a NCI CTCAE.

- a. Infecția tractului respirator superior include infecția tractului respirator superior, infecția tractului respirator, nazofaringita, sinuzita, faringita, rinita și infecția virală a tractului respirator superior.
- b. Eveniment apărut după punerea pe piață.
- c. Hipotiroidismul include hipotiroidismul și hipertiroidismul mediat imun.
- d. Tiroidita include tiroidita autoimună și tiroidita.
- e. Diabetul zaharat de tip 1 include cetoacidoza diabetică și diabetul zaharat de tip 1.
- f. Neuropatia periferică include neuropatia periferică, neuropatia senzorială periferică, polineuropatia, nevrita, parestezia și neuropatia motorie periferică.
- g. Meningita include meningita aseptică.
- h. Miocardită este un termen compus care include miocardită autoimună și miocardită.
- i. Pericardita include pericardita autoimună și pericardita.
- j. Hipertensiunea include hipertensiunea și crizele hipertensive.
- k. Tuse include tusea, tusea productivă și sindromul tusei căilor respiratorii superioare.
- l. Dispneea include dispneea și dispneea de efort.
- m. Pneumonia include pneumonita, pneumonita mediată imun, boală pulmonară interstițială.
- n. Durerea abdominală include durerea abdominală, durerea în abdomenul superior, disconfortul abdominal, durerea în abdomenul inferior și durerea gastrointestinală.
- o. Colita include colita, enterocolita, enterocolita mediată imun și colita autoimună.
- p. Hepatita include hepatita autoimună, leziunea hepatocelulară, hepatita mediată imun, insuficiența hepatică, hepatita și hepatotoxicitatea.
- q. Erupecie cutanată tranzitorie include erupția cutanată tranzitorie, dermatita, erupția maculo-papulară, eritemul, erupția cutanată eritematoasă tranzitorie, erupția cutanată pruriginoasă tranzitorie, psoriazisul, dermatita autoimună, dermatita acneiformă, dermatita alergică, dermatita atopică, dermatita buloasă, erupția cutanată indusă de medicament, eczema dishidrotică, lichen plan bulos, reacția cutanată, dermatita exfoliativă, parapsoriazisul, pemfigoidul, erupția erupție cutanată maculară tranzitorie și erupția cutanată tranzitorie papulară.
- r. Pruritul include pruritul și pruritul alergic.
- s. Durere musculo-scheletică include dorsalgia, durerea la nivelul extremităților, durerea musculo-scheletică, durerea toracică musculo-scheletică, durerea la nivelul oaselor, mialgia, cervicalgia, durerea la nivelul coloanei, rigiditatea musculo-scheletică și disconfortul musculo-scheletic.
- t. Artrita include artrita și poliartrita.
- u. Nefrita include nefrita, neuropatia toxică, leziunea renală acută și insuficiența renală.
- v. Fatigabilitate include fatigabilitatea, astenia și indispoziția.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse selectate descrise mai jos se bazează pe profilul de siguranță al cemiplimab la 816 pacienți în studii clinice cu monoterapie.

Reacții adverse mediate imun (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4)

Pneumonită mediată imun

Pneumonita mediată imun a apărut la 26 (3,2%) dintre cei 816 pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 4 pacienți (0,5%) cu pneumonită de gradul 4 și, 4 pacienți (0,5%) cu pneumonită de gradul 3. Pneumonita mediată imun a avut ca rezultat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 11 (1,3%) dintre cei 816 pacienți. În cazul celor 26 de pacienți cu pneumonită mediată imun, valoarea mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 2,5 luni (interval: 7 zile până la 18 luni), iar durata mediană de evoluție a pneumonitei a fost de 22 de zile (interval: 5 zile până la 16,9 luni). La douăzeci și doi (84,6 din cei 26 de pacienți%) s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doze mari, pentru o durată cu valoarea mediană de 11 zile (interval: 1 zi până la 5,9 luni). Remiterea pneumonitei s-a produs la 15 (57,7%) dintre cei 26 de pacienți, la momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Colită mediată imun

Diareea sau colita mediată imun a apărut la 18 (2,2%) dintre cei 816 pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 7 pacienți (0,9%) cu diaree sau colită de gradul 3, mediate imun. Diareea sau colita mediate imun a avut ca rezultat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 3 (0,4%) dintre cei 816 pacienți. În cazul a 18 pacienți cu diaree sau colită mediată imun, durata mediană până la debut a fost de 3,8 luni (interval: 21 zile până la 15,5 luni), iar durata mediană a diareei sau colitei mediate imun a fost de 2,3 luni de zile (interval: 6 zile până la 10,0 luni). Tratamentul cu corticosteroizi în doze mari a fost administrat la treisprezece (72,2 din cei 18 pacienți%) cu diaree sau colită mediate imun, pentru o durată cu valoarea mediană de 20 zile (interval: 5 zile până la 5,2 luni). Remiterea diareei sau a colitei mediate imun s-a produs la 8 (57,1%) 44,4 din cei 18 pacienți, la momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Hepatită mediată imun

Hepatita mediată imun a apărut la 16 (2,0%) dintre cei 816 pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 1 pacient (0,1%) cu hepatită de gradul 5, 1 pacient (0,1%) cu hepatită de gradul 4 și 11 pacienți (1,3%) cu hepatită mediată imun de gradul 3. Hepatita mediată imun a avut ca rezultat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 10 (1,2%) dintre cei 816 pacienți. La cei 16 pacienți cu hepatită mediată imun, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 2,5 luni (interval: 7 zile până la 22,5 luni), iar durata mediană a hepatitei a fost de 27,5 zile (interval: 10 zile până la 7,6 luni). La paisprezece pacienți (87,5%) cu hepatită mediată imun s-au administrat corticosteroizi în doză mare pentru o durată cu valoarea mediană de 30 zile (interval: 6 zile până la 3,1 luni). Remiterea hepatitei s-a produs la 8 (50,0%) dintre cei 16 pacienți în momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Endocrinopatii mediate imun

Hipotiroidismul a apărut la 61 (7,5%) dintre cei 816 pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab. Un pacient (0,1%) din cei 816 pacienți a întrerupt tratamentul cu cemiplimab ca urmare a hipotiroidismului. La cei 61 de pacienți cu hipotiroidism, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 4,1 luni (interval: 15 zile până la 18,9 luni, cu o durată medie de 7,9 luni (interval: 1 zi până la 23,3 luni). Remiterea hipotiroidismului s-a produs la 5 (8,2%) din cei 61 de pacienți în momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.).

Hipertiroidismul a apărut la 27 (3,3%) dintre cei 816 pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 7 și pacient (0,9%) cu hipertiroidism de gradul 2. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul cu cemiplimab ca urmare a hipertiroidismului. La cei 27 de pacienți cu hipertiroidism, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 2,1 luni (interval: 20 zile până la 23,8, iar durata medie a fost de 1,9 luni (interval: 1 zi până la 24,5 luni). Remiterea hipertiroidismului s-a produs la 13 (48,1%) din cei 27 de pacienți în momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor. luni).

Tiroidita a apărut la 5 (0,6%) dintre cei 816 pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 2 pacienți (0,2%) cu tiroidită de gradul 2. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul cu cemiplimab ca urmare a tiroiditei. Tiroidita nu a recidivat la nici un pacient în momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor. Insuficiența suprarenală a apărut la 3 (0,4%) dintre cei 816 pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 3 și un pacient (4%) cu insuficiență suprarenală de gradul 3. Unul (0,1%) dintre cei 816 pacienți Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul cu cemiplimab ca urmare a insuficienței suprarenale. La cei 3 pacienți cu insuficiență suprarenală, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 11,5 luni (interval: 4,2 luni până la 18,3 luni). Unuia dintre cei 3 pacienți (33,3%) i s-au administrat corticosteroizi în doză mare. Remiterea insuficienței suprarenale nu s-a produs la nici un pacient în momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Hipofizita mediată imun a apărut la 3 și un pacient (0,4%) dintre cei 816 pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 2 pacienți (0,2%) cu hipofizită de grad 3. Unul (0,1%) dintre cei 816 pacienți a întrerupt tratamentul cu cemiplimab ca urmare a hipofizitei. La cei 3 pacienți cu hipofizită, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 4,6 luni (interval: 2,6 luni până la 7,4 luni), cu o durată medie de 23 zile (interval: 9 zile până la 1,5 luni). Unuia dintre cei 3 pacienți (33,3%) i s-au administrat corticosteroizi în doză mare. Remiterea hipofizitei nu s-a produs la nici un pacient în momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor

Diabetul zaharat de tip 1, fără o etiologie alternativă, a apărut la 1 (0,1%) dintre cei 816 pacienți, incluzând 1 și 3 pacienți (0,1%) cu diabet zaharat de tip 1 gradul 4. Diabetul zaharat de tip 1 a avut ca rezultat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 1 pacient (0,2%) dintre cei 816 de pacienți. În cazul a 4 pacienți cu diabet zaharat de tip 1, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 2,3 luni (interval: 28 zile până la 6,2 luni).

Reacții adverse cutanate mediate imun

Reacțiile adverse cutanate mediate imun au apărut la 13 (1,6%) dintre cei 816 pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 7 pacienți (0,9%) cu reacții adverse cutanate mediate imun de gradul 3. Reacțiile adverse cutanate mediate imun au avut ca rezultat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 1 (0,1%) dintre cei 816 pacienți. La cei 13 pacienți cu reacții adverse cutanate mediate imun, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 1,2 luni (interval: 2 zile până la 17,0 luni), iar valoarea mediană a duratei de evoluție a fost de 2,7 luni (interval: 13 zile până la 12,5 luni). În opt cazuri (61,5% dintre pacienți) de reacții adverse cutanate mediate imun au fost administrați corticosteroizi în doză mare, durata mediană a tratamentului fiind de 15 zile (interval: 4 zile până la 2,6 luni). Remiterea reacțiilor cutanate s-a produs la 9 (69,2(50%)) dintre cei 13 pacienți, la momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Nefrită mediată imun

Nefrita mediată imun a apărut la 5 (0,6%) dintre cei 816 pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 1 și 4 pacienți (0,1%) cu nefrită mediată imun de gradul 5 și 1 pacient (0,1%) cu nefrită mediată imun de gradul 3. Nefrita mediată imun a avut ca rezultat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 1 pacient (0,1%) dintre cei 816 pacienți. În cazul celor 5 pacienți cu nefrită mediată imun, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 1,8 luni (interval: 14 zile până la 15,6 luni), iar valoarea mediană a duratei de evoluție a nefritei a fost de 26 zile (interval: 9 zile până la 1,6 luni). În cazul a patru pacienți (80%) cu nefrită mediată imun a fost administrat tratament cu corticosteroizi în doze mari, pentru o durată cu valoarea mediană de 6 zile (interval: 3 zile până la 1,0 luni). Remiterea nefritei s-a produs la 4 (80%) dintre cei 5 pacienți, la momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Alte reacții adverse mediate imun

Incidența următoarelor reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, a fost mai mică de 1% la cei 816 pacienți tratați cu cemiplimab în monoterapie. Evenimentele au fost de gradul 3 sau mai mic, dacă nu este specificat altfel:

Tulburări ale sistemului nervos: Meningită^a (gradul 4), encefalomielită paraneoplazică (gradul 5), poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, encefalită^b, *miastenia gravis*, neuropatie periferică^c

Tulburări cardiace: miocardită^d, pericardită^e

Tulburări ale sistemului imunitar: purpură trombocitopenică autoimună

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: artralgie, artrită^f, astenie musculară, mialgie, miozită, polimialgie reumatică, sindrom Sjogren

Tulburări oculare: keratită

Tulburări gastro-intestinale: stomatită

^a include meningită și meningită aseptică

^b include encefalită și encefalită non-infecțioasă

^c include nevrită și neuropatie periferică

^d include miocardită autoimună și miocardită

^e include pericardită autoimună și pericardită

^f include artrită și poliartrită

Următoarele reacții adverse mediate imun suplimentare au fost observate la pacienții cărora li se administra terapie combinată în studiile clinice: vasculită, sindrom Guillain-Barre și inflamație la nivelul sistemului nervos central, fiecare cu frecvență rară.

Reacții asociate cu administrarea perfuziei

Reacțiile asociate cu administrarea perfuziei au apărut la 63 (7,71%) dintre cei 816 pacienți tratați cu cemiplimab, incluzând 1 pacient (0,1%) cu reacție asociată cu administrarea perfuziei de gradul 3. Reacția asociată cu administrarea perfuziei a determinat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 1 pacient (0,1%). Cele mai frecvente simptome ale reacției asociate cu administrarea perfuziei au fost hipertermie, greață și erupție cutanată tranzitorie. Toți pacienții s-au recuperat după reacția asociată cu administrarea perfuziei.

Imunogenitate

Ca și toate celelalte proteine cu efect terapeutic, cemiplimab este asociat cu un potențial de imunogenitate. În studiile clinice cu pacienți tratați cu cemiplimab, 2,2% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi anti-cemiplimab în cursul tratamentului, cu aproximativ 0,4% dintre pacienți prezentând titruri persistente de anticorpi. Nu a fost observată prezența anticorpilor neutralizanți. Nu au existat dovezi privind modificarea profilului PK sau a celui de siguranță în cazul apariției anticorpilor anti-cemiplimab.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacienții trebuie strict monitorizați pentru a observa orice semne și simptome de reacții adverse și trebuie instituit tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC33.

Mecanism de acțiune

Cemiplimab este un anticorp monoclonal integral uman de tip imunoglobulină G4 (IgG4), care se fixează pe receptorul 1 al apoptozei celulare programate (PD-1, *Programmed cell death-1*) și îi blochează interacțiunea cu liganzii acestuia, PD-L1 și PD-L2. Cuplarea PD-1 cu liganzii săi PD-L1 și PD-L2 la, care sunt exprimați de către celulele care prezintă antigen și posibil de către celulele tumorale și/sau alte celule din micromediul tumoral, determină inhibarea funcțiilor limfocitelor T, precum proliferarea, secreția de citokine și activitatea citotoxică. Cemiplimab potențează răspunsurile limfocitelor T, inclusiv răspunsul anti-tumoral, prin blocarea fixării PD-1 la liganzii PD-L1 și PD-L2.

Eficacitate și siguranță clinică

CCCS

În studiul clinic R2810-ONC-1540 (Studiul 1540), au fost evaluate eficacitatea și siguranța cemiplimab la pacienții cu CCCSm (la nivel ganglionar sau la distanță) sau CCCSla, care nu au fost candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ. Studiul 1540 a fost un studiu de fază 2, deschis, multi-centric, care a înrolat 193 de pacienți cu CCCSm sau CCCSla, cu o durată mediană totală combinată de urmărire de 9,4 luni. Durata mediană de urmărire a fost de 16,5 luni în cazul grupului de tratament cu cemiplimab 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni (Q2W) pentru CCCSm, de 9,3 luni în cazul grupului de tratament cu 3 mg/kg la Q2W pentru CCCSla și de 8,1 luni în cazul grupului de tratament cu cemiplimab 350 mg Q3W pentru CCCSm.

Au fost excluși pacienții cu oricare dintre următoarele afecțiuni: boală autoimună care a necesitat tratament sistemic cu medicamente imunosupresoare într-un interval de 5 ani; transplant de organe solide în antecedente; pneumonită în antecedente - ultimii 5 ani; tratament anterior cu anticorpi anti-PD-1/PD-L1 sau cu un alt inhibitor al punctelor de control imunitar; infecție activă care necesită tratament, inclusiv infecție cunoscută cu virusul imunodeficienței umane sau infecție activă cu virusul hepatitei B sau hepatitei C; leucemie limfocitară cronică (LLC); metastaze cerebrale sau scor de performanță (PS) definit conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) ≥ 2 .

În cadrul studiului 1540, pacienților li s-a administrat cemiplimab intravenos (IV) până la progresia bolii, apariția toxicității inacceptabile sau încheierea tratamentului planificat [3 mg/kg la Q2W timp de 96 săptămâni sau 350 mg la Q3W timp de 54 săptămâni]. Dacă pacienții cu boală local avansată au prezentat un răspuns suficient la tratament, a fost permisă efectuarea intervenției chirurgicale în scop curativ. Evaluările răspunsului tumoral au fost efectuate la interval de 8 sau 9 săptămâni (pentru pacienții la care s-a administrat doza de 3 mg/kg la Q2W, sau, respectiv, doza de 350 mg la Q3W). Criteriul final principal de evaluarea eficacității în cadrul studiului 1540 a fost Rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmat, potrivit evaluării prin revizuire centrală independentă (RCI). La pacienții cu CCCSm, fără leziuni vizibile macroscopice, RRO a fost determinată pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului tumoral în cazul tumorilor solide (RECIST 1.1). La pacienții cu leziuni țintă vizibile macroscopice (CCCSla și CCCSm), RRO a fost determinată pe baza unui criteriu final compus, care a inclus evaluări integrate, pe baza RCI, ale datelor radiologice (RECIST 1.1) și datelor obținute prin fotografie medicală digitală (criterii OMS). Criteriul final secundar cheie de evaluare a fost durata răspunsului (DR), în funcție de evaluarea efectuată la nivel central, în mod independent (RCI). Alte criterii secundare cheie au inclus RRO și DR în funcție de evaluarea medicului investigator (EMI), supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) pe baza evaluării efectuate la nivel central, în mod independent (RCI) și a evaluării efectuate de medicul investigator (EMI), supraviețuirea generală (SG), rata de răspuns complet (RRC) în funcție de evaluarea efectuată la nivel central, în mod independent (RCI), precum și modificarea scorurilor privind rezultatele raportate de către pacienți conform Chestionarului pentru evaluarea calității vieții elaborat de Organizația Europeană pentru

Sunt prezentate rezultatele obținute la 193 de pacienți în cadrul studiului 1540. Dintre cei 193 de pacienți, 115 erau diagnosticați cu CCCSm, iar 78 cu CCCSlă. Vârsta mediană a fost de 72 ani (interval: 38 ani până la 96 ani); 78 de pacienți (40,4%) au avut vârsta de 75 de ani sau mai mult, 66 de pacienți (34,2%) au avut vârsta cuprinsă între 65 de ani și mai puțin de 75 de ani, iar 49 de pacienți (25,4%) au avut vârsta sub 65 de ani. Pacienții de sex masculin au fost în total 161 (83,4%), iar 187 (96,9%) de pacienți au fost caucazieni; PS ECOG a fost 0 (44,6%) și 1 (55,4%). La 33,7% dintre pacienți se administrase sistemic anterior minimum o terapie oncologică, la 90,2% dintre pacienți se efectuase anterior o intervenție chirurgicală oncologică și la 67,9% dintre pacienți se efectuase anterior radioterapie. Dintre pacienții cu CCCSm, 76,5% au prezentat metastaze la distanță, iar 22,6% au prezentat exclusiv metastaze ganglionare.

În tabelul 3 sunt prezentate rezultatele privind eficacitatea obținute în cadrul Studiului 1540.

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea – Studiul 1540 – CCCS metastatic în funcție de grupul de studiu, CCCS local avansat

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea – Studiul 1540 – CCCS metastatic în funcție de grupul de tratament, CCCS local avansat Criterii finale principale de evaluare a eficacității	CCCSm cemiplimab: 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni (Grupul 1 de tratament) (N = 59) RCI	CCCSlă cemiplimab: 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni (Grupul 2 de tratament) (N = 78) RCI	CCCSm cemiplimab: 350 mg la interval de 3 săptămâni (Grupul 3 de tratament) (N=56) RCI
Rată de răspuns obiectiv confirmat (RRO)^a			
RRO	49,2%	43,6%	41,1%
ÎI 95% pentru RRO	(35,9; 62,5)	(32,4; 55,3)	(28,1; 55,0)
Răspuns complet (RC) ^b	16,9%	12,8%	5,4%
Răspuns parțial (RP)	32,2%	30,8%	35,7%
Boală stabilă (BS)	15,3%	35,9%	14,3%
Boală progresivă (BP)	16,9%	11,5%	25,0%
Durata răspunsului (DR)^a			
Valoare mediană ^c (luni)	NA	NA	NA
Interval (luni)	2,8-21,6+	1,9-24,2+	2,1-11,1+
Pacienți care prezintă DR ≥ 6 luni, %	93,1%	67,6%	65,2%
Intervalul de timp până la apariția răspunsului la tratament (TPR)			
Interval median (luni) Interval (min: max)	1,9 (1,7; 9,1)	1,9 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 8,3)
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP)^{a, c}			
6 luni (ÎI 95%)	65,8% (51,8; 76,7)	71,5% (58,9; 80,9)	59,3% (45,0; 71,0)
12 luni (ÎI 95%)	52,9% (39,0; 65,0)	58,1% (43,7; 70,0)	47,4% (29,6; 63,3)
Supraviețuire (SG)generală^a			
12 luni (ÎI 95%)	81,3% (68,7; 89,2)	93,2% (84,4; 97,1)	76,1% (56,9; 87,6)

Data limită fixată pentru colectarea datelor a fost 20 septembrie 2018 pentru pacienții din grupurile de tratament 1 și 3, iar pentru pacienții din grupul 2 de tratament – data limită fixată pentru colectarea datelor a fost 10 octombrie 2018.

ÎI: interval de încredere; RCI: Revizuire efectuată la nivel central, în mod independent; NA: valoarea nu a fost atinsă; +: semnifică faptul că se afla în curs de desfășurare la ultima evaluare; Q2W: la interval de 2 săptămâni; Q3W: la interval de 3 săptămâni.

- a. În grupurile de tratament 1, 2 și 3, precum și în total, valorile mediane ale perioadelor de urmărire a evoluției au fost 16,5; 9,3 și respectiv 8,1 luni.
- b. Include doar pacienții cu vindecare completă a leziunilor cutanate anterioare; pacienții cu CCCSla din Studiul 1540 au necesitat biopsie pentru confirmarea RC la tratament.
- c. În funcție de estimarea Kaplan Meier

Eficacitate și statusul PD L1

Activitatea clinică a fost observată indiferent de statusul expresiei PD L1 la nivel tumoral. Relația dintre statusul PD și eficacitate a fost analizată *post-hoc* la pacienți cu probe tisulare disponibile. În total, în studiile 1423 și 1540, rezultatele PD L1 la testul imunohistochimic au fost disponibile pentru 75 de pacienți cu CCCS avansat. Dintre cei 22 de pacienți cu CCCS avansat și PD L1 <1%, RRO în cazul RCI a fost de 40,9% (9/22). Dintre cei 53 de pacienți cu CCCS avansat și PD L1 ≥ 1%, RRO a fost de 54,7% (29/53). La cei 21 de pacienți cu CCCSm, RRO a fost de 60% (3/5) la pacienții cu PD L1 <1% și 56,3% (9/16) la pacienții cu PD L1 ≥ 1%. La 54 de pacienți cu CCCSla, RRO a fost de 35,3% (6/17) la pacienții cu PD L1 <1% și 54,1% (20/37) la pacienții cu PD L1 ≥ 1%.

CBC

În cadrul unui studiu clinic, Studiul 1620, un studiu deschis, multicentric, nerandomizat, au fost evaluate eficacitatea și siguranța cemiplimab la pacienții cu CBCla sau CBCm, care prezintă simptome de, nu tolerează terapia IHH anterioară sau prezintă doar BS după 9 luni cu terapie IHH (cu excepția pauzelor de tratament). Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună care a necesitat tratament sistemic cu medicamente imunosupresoare într-un interval de 5 ani; transplant de organe solide în antecedente; tratament prealabil cu anticorpi anti-PD 1/PD L1 sau cu un alt inhibitor al punctelor de control imunitar; infecție cu HIV, virusul hepatitei B sau hepatitei C; sau scor de performanță (PS) definit conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≥ 2.

Pacienților li s-a administrat cemiplimab de 350 mg intravenos (IV) o dată la 3 săptămâni timp de 5 cicluri de 9 săptămâni, urmate de 4 cicluri de 12 săptămâni, până la 93 de săptămâni de tratament, până la progresia bolii, apariția toxicității inacceptabile sau încheierea tratamentului planificat. Evaluările răspunsului tumoral au fost efectuate la interval de 9 săptămâni în timpul ciclurilor 1 până la 5 și de 5 până la 12 săptămâni în timpul ciclurilor 6 până la 9. Criteriul final principal de evaluare a eficacității au fost RRO confirmat și DR, potrivit evaluării prin RCI. Criteriul final secundar cheie de evaluare a inclus RRO și DR, în funcție de EMI, SPB, SG, RRC la RCI și timpul de răspuns. La pacienții cu leziuni țintă vizibile macroscopic (CBCla și CBCm), RRO a fost determinată pe baza unui criteriu final compus, care a inclus evaluări integrate, pe baza RCI, ale datelor radiologice (RECIST 1.1) și datelor obținute prin fotografie medicală digitală (criterii OMS).

Un total de 119 pacienți cu CBC a fost inclus în analiza privind eficacitatea în cadrul studiului 1620, dintre care 84 erau diagnosticați cu CBCla, iar 35 cu CBCm.

În grupul CBCla, vârsta mediană a fost de 70,0 ani (interval: 42 ani până la 89 ani): 31 de pacienți (37%) au avut vârsta < 65 de ani și 53 de pacienți (63%) au avut 65 de ani sau mai mult. Pacienții de sex masculin au fost în număr de 56 (67%), iar 57 (68%) de pacienți au fost caucazieni; PS ECOG a fost 0 (61%) și 1 (39%). La 83% dintre pacienți se efectuase anterior o intervenție chirurgicală oncologică și la 35% dintre pacienți se efectuase anterior peste 3 intervenții chirurgicale oncologice (medie: 3,0 intervenții, interval: 1 până la 43); la 50% din pacienți li se efectuase anterior cel puțin o radioterapie (RT) oncologică (medie: 1,0 RT, interval: 1 până la 6).

În grupul CBCm, vârsta mediană a fost de 65,0 ani (interval: 38 ani până la 90 ani): 17 pacienți (49%) au avut vârsta < 65 de ani și 18 pacienți (51%) au avut 65 de ani sau mai mult. Pacienții de sex masculin au fost în număr de 25 (71%), iar 28 (80%) de pacienți au fost caucazieni; PS ECOG a fost 0 (57%) și 1 (43%). La 80% dintre pacienți se efectuase anterior o intervenție chirurgicală oncologică și

la 37% dintre pacienți se efectuase anterior peste 3 intervenții chirurgicale oncologice (medie: 3,0 intervenții, interval: 1 până la 7); la 63% din pacienți li se efectuase anterior cel puțin o radioterapie (RT) oncologică (medie: 1,0 RT, interval: 1 până la 4).

Toți cei 119 pacienți au fost tratați anterior cu un IHH, iar 11% (13/119) dintre pacienți au fost tratați anterior atât cu vismodegib cât și cu sonidegib (ca linii de tratament separate). Din cei 84 de pacienți cu CBCla, 71% (60/84) dintre pacienți au întrerupt terapia cu IHH din cauza evoluției bolii, 38% (32/84) dintre pacienți au întrerupt terapia cu IHH din cauza intoleranței și 2% (2/84) au întrerupt doar din cauza lipsei de răspuns. Din cei 35 de pacienți cu CBCm, 77% (27/35) dintre pacienți au întrerupt terapia cu IHH din cauza evoluției bolii, 31% (11/35) dintre pacienți au întrerupt terapia cu IHH din cauza intoleranței și 9% (3/35) au întrerupt doar din cauza lipsei de răspuns. Investigatorii ar putea selecta mai mult de un motiv pentru întreruperea terapiei anterioare cu IHH pentru un anumit pacient.

În Tabelul 4 sunt prezentate rezultatele privind eficacitatea.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea în Studiul 1620

Criterii finale principale de evaluare a eficacității	CBCla cemiplimab 350 mg la interval de 3 săptămâni N = 84 RCI	CBCm cemiplimab: 350 mg la interval de 3 săptămâni N = 35 EMI
Cel mai bun răspuns general (BRG)^{a,b,c}		
(Rată de răspuns obiectiv (RRO: RRC+RP) (ÎI 95%)	27 (32,1%) (22,4, 43,2)	10 (28,6%) (14,6, 46,3)
Rată de răspuns complet (RC) ^d (ÎI 95%)	6 (7,1%) (2,7, 14,9)	1 (2,9%) (0,1, 14,9)
Rată de răspuns parțial (RP)	21 (25,0%)	9 (25,7%)
Rată de boală progresivă (BP)	9 (10,7%)	9 (25,7%)
Durata răspunsului (DR)	N=27 respondenți	N=10 respondenți
Valoare mediană ^e (luni) (ÎI 95%)	NA (15,5, NE)	NA (4,3, NE)
Interval (observat) (luni)	1,9 – 25,8+	4,3 – 25,1+
Pacienți care prezintă DR ≥ 6 luni, % (ÎI 95%)	91,7% (70,6, 97,8)	90,0% (47,3, 98,5)
Intervalul de timp până la apariția răspunsului la tratament (TPR)	N=27 respondenți	N=10 respondenți
Interval median (luni)	4,3	4,1
Interval	(2,1 - 21,4)	(2,1 – 8,2)

ÎI: interval de încredere; +: semnifică faptul că se afla în curs de desfășurare la ultima evaluare; Q3W: la interval de 3 săptămâni; RCI: Revizuire efectuată la nivel central, în mod independent; EMI - evaluarea medicului investigator; NA: valoarea nu a fost atinsă; NE: nu se poate evalua.

- Valorile mediane ale perioadelor de monitorizare a evoluției: CBCla: 15,9 luni, CBCm: 8,5 luni.
- Include 2 pacienți CBCla care au îndeplinit criteriile de includere doar pe baza „Nu este mai bine decât boala stabilă (BS) după 9 luni de terapie cu IHH”. Rezultatele BRG în funcție de RCI au fost BS pentru 1 pacient și NE pentru 1 pacient.
- Include 3 pacienți CBCm care au îndeplinit criteriile de includere doar pe baza „Nu este mai bine decât BS după 9 luni de terapie cu IHH”. Rezultatele BRG în funcție de EMI au fost RP pentru 1 pacient și BP pentru 2 pacienți.
- Pentru pacienții cu CBC local avansat din Studiul 1620 a fost necesară biopsia pentru a se confirma răspunsul complet.
- În funcție de estimarea Kaplan Meier

Eficacitate și statusul PD L1

Activitatea clinică a fost observată indiferent de statusul expresiei PD L1 la nivel tumoral.

CPFCM

În cadrul unui studiu clinic, Studiul 1624, un studiu randomizat, deschis, multicentric, au fost evaluate eficacitatea și siguranța cemiplimab comparativ cu chimioterapia pe bază de platină la pacienții cu CPFCM avansat local, care nu au fost candidați pentru chimioterapie definitivă, sau cu CPFCM metastazic care au prezentat expresie PD-L1 tumorală $\geq 50\%$, folosind testarea pharmDx PD-L1 IHC 22C3.

Au fost înregistrați 710 pacienți.

Studiul a exclus pacienții cu aberații tumorale genomice EGFR, ALK sau ROS1, scor de performanță ECOG (PS) ≥ 2 , afecțiuni medicale care necesită imunosupresie sistemică, infecție necontrolată cu virusul hepatitei B (HBV) sau hepatitei C (HVC) sau al imunodeficienței umane (HIV), istoric de boală pulmonară interstițială, care nu au fost niciodată fumători sau care au avut o boală autoimună care a necesitat tratament sistemic într-un interval de 2 ani. Tratamentul metastazelor cerebrale a fost permis, iar pacienții s-au putut înscrie dacă au fost tratați corespunzător și au revenit din punct de vedere neurologic la nivelul de bază timp de cel puțin 2 săptămâni anterior randomizării. Nu a fost necesară confirmarea radiologică a stabilității sau răspunsului.

Tratamentul cu cemiplimab a continuat până s-a ajuns la boală progresivă definită de RECIST 1.1, toxicitate inacceptabilă sau până la 108 săptămâni. Pacienților care au prezentat boală progresivă definită de RECIST 1.1 evaluată de comisia de analiză independentă (CAI) în urma terapiei cu cemiplimab li s-a permis să continue tratamentul cu cemiplimab cu o completare de 4 cicluri de chimioterapie specifică histologic până s-a observat o nouă evoluție. Pacienților care au prezentat boală progresivă definită de RECIST 1.1 evaluată de CAI în urma terapiei cu cemiplimab li s-a permis să continue tratamentul cu cemiplimab până s-a observat o nouă evoluție, o toxicitate inacceptabilă sau până la 108 săptămâni. Din cei 203 pacienți randomizați pentru a primi chimioterapie, care au prezentat o evoluție a bolii definită de RECIST 1.1 evaluată de CAI, 150 (73,9%) de pacienți au trecut la tratamentul cu cemiplimab. Evaluarea statusului tumorii a fost efectuată la fiecare 9 săptămâni. Criteriile finale principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea generală (SG) și supraviețuirea fără progresia bolii (SPG), conform evaluării de CAI în orb, folosind RECIST 1.1. Un criteriu final secundar cheie a fost rata de răspuns obiectiv (RRO).

Din cei 710 pacienți, caracteristicile inițiale au fost, vârsta mediană 63 ani: 45% au avut vârsta de 65 de ani sau peste), 85% au fost de sex masculin, 86% au fost caucazieni, un scor de performanță PS ECOG 0 și 1 la 27%, respectiv 73% dintre aceștia și 12% aveau istoric de metastaze cerebrale. Caracteristicile bolii au fost avansat local (16%), metastazic (84%), scuamos (44%) și non-scuamos (56%).

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic la nivelul SG și SPB la pacienții randomizați cu cemiplimab comparativ cu chimioterapia.

În Tabelul 5, Figura 1 și Figura 2 sunt prezentate rezultatele privind eficacitatea.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea pentru cancerul pulmonar fără celule mici din studiul 1624

Criterii finale principale de evaluare a eficacității ^a	Cemiplimab 350 mg o dată la 3 săptămâni N = 356	Chimioterapie N = 354
Supraviețuire generală (SG)		
Număr de decese (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Medie pe luni (Î 95%) ^b	22,1 (17,7, NE)	14,3 (11,7, 19,2)
Raport de risc (Î 95%) ^c	0,68 (0,53, 0,87)	
Valoare-p ^c	0,0022	

Rata de SG la 12 luni (95% CI) ^b	70% (64, 75)	56% (49, 62)
Supraviețuire fără progresia bolii (SPB)		
Număr de evenimente (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Medie pe luni (Î 95%) ^b	6,2 (4,5, 8,3)	5,6 (4,5, 6,1)
Raport de risc (Î 95%) ^c	0,59 (0,49, 0,72)	
Rata de SPB la 12 luni (95% CI) ^b	38% (32,44)	7% (4,11)
Rata de răspuns obiectiv (%)^e		
RRO (95% CI)	36,5 (31,5, 41,8)	20,6 (16,5, 25,2)
Rata de răspuns complet (RC)	3,1	0,8
Rata de răspuns parțial (RP)	33,4	19,8
Durata de răspuns	N=130 respondenți	N=73 respondenți
Medie (luni) ^b	21,0	6,0
Interval (luni)	(1,9 +, 23,3+)	6,0 (1,3+, 16,5+)
Pacienți cu DR ≥ 6 luni, %	69%	41%

+ : Răspuns în curs

f. Valorile mediane ale perioadelor de monitorizare a evoluției: cemiplimab: 11,3 luni; chimioterapie: 13,1 luni.

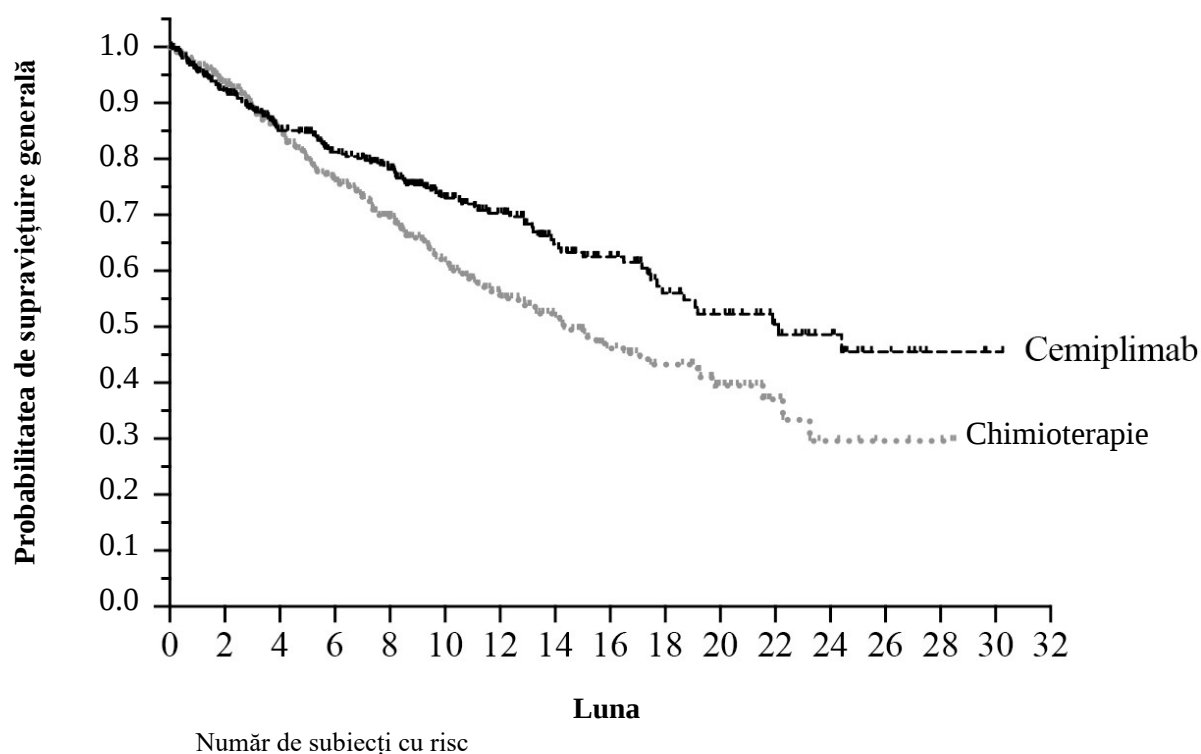
g. În funcție de estimarea Kaplan Meier.

h. În funcție de modelul de pericole proporțional stratificat.

i. În funcție de valoarea p dublă.

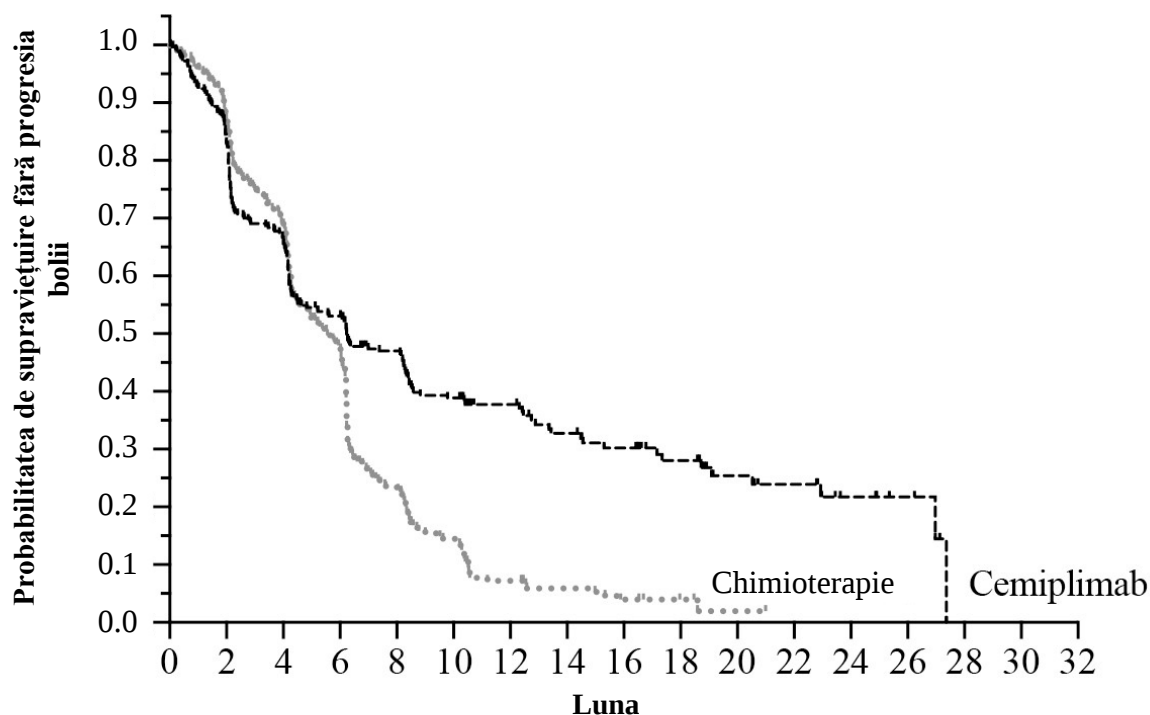
j. În funcție de intervalul de încredere Clopper-Pearson

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru SG



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

Figura 2: Curba Kaplan-Meier pentru SPB



Număr de subiecți cu risc

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

Vârstnici

Dintre cei 816 pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab în studiile clinice, 45,8% (374/816) au avut vârsta sub 65 de ani, 31,9% (260/816) au avut vârsta cuprinsă între 65 de ani și mai puțin de 75 de ani, iar 22,3% (182/816) au avut vârsta de 75 de ani sau mai mult.

Per total, nu au fost observate diferențe în ceea ce privește eficacitatea între pacienții vârstnici și pacienții A existat o tendință spre o frecvență mai ridicată a reacțiilor adverse grave și întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani și subiecții mai tineri.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu cemiplimab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tuturor afecțiunilor incluse în categoria tumorilor maligne, cu excepția țesutului hematopoietic și limfatic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Date privind concentrația plasmatică de la 1062 de pacienți cu tumori solide diverse, cărora li s-a administrat cemiplimab, au fost combinate într-o analiză PK populațională. În cazul regimurilor de tratament cu doze de 1 mg/kg până la 10 mg/kg administrate Q2W și cu doza de 350 mg Q3W, s-a observat că cinetica cemiplimab este liniară și proporțională cu doza, ceea ce sugerează saturarea căii mediate de țintă în intervalul dintre doze.

În cazul dozei de 350 mg administrate Q3W, concentrațiile medii de cemiplimab la starea de echilibru farmacocinetic au variat între o valoare a C_{min} de 61 mg/l și o concentrație de 171 mg/l la încheierea administrării perfuziei (C_{max}). Expunerea la medicament în condițiile stării de echilibru farmacocinetic se realizează după aproximativ 4 luni de tratament. La pacienții cu CCCS, expunerea la doze de 350 mg cemiplimab administrat Q3W (N=53) în condițiile stării de echilibru este similară cu expunerea la doze de 3 mg/kg Q2W (N=135).

Absorbție

Cemiplimab este administrat pe cale intravenoasă și de aceea biodisponibilitatea sa este integrală.

Distribuție

Cemiplimab se distribuie în principal la nivelul sistemului vascular, cu un volum de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) de 5,3 litri T_{max} medie apare la încheierea administrării perfuziei de 30 de minute.

Metabolizare

Studii specifice privind metabolizarea nu au fost efectuate, întrucât cemiplimab este o proteină. Se anticipează că cemiplimab se degradează la peptide cu greutate moleculară mică și aminoacizi individuali.

Eliminare

Eliminarea cemiplimab este liniară în cazul dozelor de 1 mg/kg până la 10 mg/kg, administrate la interval de două săptămâni. Valoarea clearance-ului cemiplimab după administrarea primei doze este de aproximativ 0,29 l/zi. Aparent, clearance-ul total scade cu aproximativ 29% în timp, rezultând o valoare a clearance-ului la starea de echilibru farmacocinetic (Cl_{se}) de 0,20 l/zi; scăderea Cl nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic. În intervalul de doze recomandate, timpul de înjumătățire plasmatică la starea de echilibru este de 20,3 zile.

Liniaritate/Non-liniaritate

La regimurile terapeutice cu administrarea unor doze de 1 mg/kg până la 10 mg/kg, la interval de două săptămâni, farmacocinetica cemiplimab este liniară și proporțională cu doza, sugerând saturarea căii mediate de țintă sistemice.

Grupe speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică populațională sugerează că următorii factori nu au efecte semnificative clinic asupra expunerii la cemiplimab: vârstă, sex, greutate corporală, rasă, tip de neoplazie, valori ale albuminemiei, insuficiență renală și insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra expunerii la cemiplimab a fost evaluat cu ajutorul unei analize PK populaționale la pacienți cu insuficiență renală ușoară (Cl_{cr} 60 până la 89 ml/minut; n = 396), moderată (Cl_{cr} 30 până la 59 ml/minut; n=166) sau insuficiență renală severă (Cl_{cr} 15 până la 29 ml/minut; n = 74). Nu s-au constatat diferențe clinic importante din perspectiva expunerii la cemiplimab în cazul pacienților cu insuficiență renală și al pacienților cu funcție renală normală. Cemiplimab nu a fost studiat la pacienți cu $Cl_{cr} < 21$ ml/minut (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra expunerii la cemiplimab a fost evaluat cu ajutorul analizei PK populaționale la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (n = 22) (bilirubină totală [BT] cu valori care depășesc de 1,0 până la 1,5 ori limita superioară a valorilor limită normale [LSVN] și orice valori serice ale aspartat aminotransferazei [AST]) și la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (n=3)

(bilirubina totală >1,5 ori LSVN până la de 3,0 ori LSVN) și orice AST; nu s-au constatat diferențe clinic importante în ceea ce privește expunerea la cemiplimab, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Cemiplimab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Nu există date suficiente la pacienții cu insuficiență hepatică severă pentru a stabili recomandări privind dozele (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii pentru a testa potențialul de carcinogenitate sau genotoxicitate al cemiplimab. Nu au fost efectuate studii cu cemiplimab privind efectele asupra funcției de reproducere la animale (vezi pct. 4.6). Potrivit raportărilor din literatura de specialitate, calea de semnalizare PD-1/PD-L1 joacă un rol în evoluția sarcinii prin menținerea toleranței imunologice, iar studiile au arătat că blocarea receptorului PD-1 are ca rezultat întreruperea precoce a sarcinii. Creșterea frecvenței de apariție a avortului spontan și/sau a resorbției sarcinii la animale cu expresie limitată a PD-L1 (anticorpi monoclonali knock-out sau anti--PD1/PD-L1) a fost demonstrată atât la șoarece, cât și la maimuță. Aceste specii de animale au o interfață materno-fetală similară cu cea întâlnită la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Monoclorhidrat monohidrat de L-histidină
Zaharoză
L-prolină
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis
3 ani.

După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, după ce flaconul este deschis, medicamentul trebuie diluat și administrat în perfuzie imediat (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind diluția medicamentului înainte de administrare).

După pregătirea perfuziei

După pregătire, soluția diluată se administrează imediat. Dacă soluția diluată nu este administrată imediat, aceasta poate fi păstrată temporar, fie:

- la temperatura camerei, de până la 25°C, timp de maximum 8 ore de la momentul preparării soluției perfuzabile și până la încheierea administrării perfuziei.
Fie
- în frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, timp de maximum 24 de ore din momentul pregătirii soluției perfuzabile și până la încheierea administrării perfuziei. A nu se congela. Soluția diluată trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiții de păstrare după prima deschidere a flaconului sau diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

LIBTAYO este disponibil în flacoane de 10 ml din sticlă incoloră de tip I, prevăzute cu dop din cauciuc clorobutilic de culoare gri, cu strat FluroTec și un capac etanș cu capsă detașabilă.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Preparare și administrare

- Înainte de administrare, se inspectează vizual medicamentul pentru a identifica eventuale particule și modificări de culoare. LIBTAYO este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la gălbuie, care poate conține urme fine de particule, al căror aspect variază de la translucid până la alb.
- Flaconul trebuie eliminat dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule străine, altele decât urme fine de particule, al căror aspect variază de la translucid până la alb.
- A nu se agita flaconul.
- Se extrag 7 ml (350 mg) din flaconul de LIBTAYO și se transferă într-o pungă de perfuzie intravenoasă care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Se amestecă soluția diluată prin manevre blânde de răsturnare. A nu se agita soluția. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie cuprinsă între 1 mg/ml și 20 mg/ml.
- LIBTAYO se administrează în perfuzie intravenoasă, cu durata de 30 de minute, prin intermediul unui set de perfuzie prevăzut cu filtru steril, apirogen, cu nivel redus de fixare a proteinelor, dispus în linie sau adăugat (cu dimensiunea porilor cuprinsă între 0,2 microni și 5 microni).
- A nu se administra concomitent cu alte medicamente pe aceeași linie de perfuzie intravenoasă.

LIBTAYO este destinat numai pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1376/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 iunie 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 mai 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Statele Unite ale Americii

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea LIBTAYO în fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină cu autoritatea națională competentă conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care este comercializat LIBTAYO, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/persoanele care îi îngrijesc, despre care se anticipează că prescriu și utilizează LIBTAYO, au acces la/li se înmânează următorul pachet educațional:

- **Un ghid pentru pacient**

- **Un card de avertizare al pacientului**

- **Ghidul pentru pacient** trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Descrierea principalelor semne sau simptome ale reacțiilor adverse mediate imun (pneumonită, colită, hepatită, endocrinopatii, reacții adverse cutanate mediate imun, nefrite și alte reacții adverse mediate imun) și ale reacțiilor asociate cu administrarea perfuziei, precum și importanța faptului că pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului curant dacă apar simptomele respective.
- Importanța faptului că nu trebuie încercată auto-administrarea unui tratament în cazul apariției oricăror simptome, fără ca pacienții să se adreseze mai întâi profesionistului din domeniul sănătății care îi tratează.
- Importanța faptului că pacienții trebuie să poarte asupra lor în permanență cardul de avertizare al pacientului și trebuie să prezinte acest card profesioniștilor din domeniul sănătății, alții decât cei care prescriu medicamentul, la toate vizitele medicale (de exemplu profesioniștii din domeniul asistenței medicale de urgență).
- O atenționare potrivit căreia toate reacțiile adverse la medicament (RAM) cunoscute sau suspectate pot fi, de asemenea, raportate autorităților locale de reglementare.

- **Cardul de avertizare al pacientului** trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Un mesaj de atenționare adresat profesioniștilor din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în situații de urgență, care precizează că pacientul este tratat cu LIBTAYO.
- Descrierea principalelor semne sau simptome ale reacțiilor adverse mediate imun (pneumonită, colită, hepatită, endocrinopatii, reacții adverse cutanate mediate imun, nefrite și alte reacții adverse mediate imun) și ale reacțiilor asociate cu administrarea perfuziei, precum și importanța informării imediate a medicului curant în cazul apariției de simptome.
- Datele de contact ale medicului care a prescris LIBTAYO.

- **Obligația de a lua măsuri post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiul postautorizare privind eficacitatea (PAES): pentru a descrie încă o dată eficacitatea și siguranța clinică a cemiplimab în CCSm, DAPP trebuie să transmită analiza primară pentru CCSm și raportul de studiu final pentru studiul 1620, cu evaluarea ratei de răspuns obiectiv și durata de răspuns a cemiplimab la pacienții cu CCSm care au prezentat evoluție a bolii pe tratament cu inhibitor al căii Hedgehog sau care nu au tolerat terapia cu inhibitor al căii Hedgehog anterioară.	

Transmiterea raportului final pentru studiul clinic	30 iunie 2024
---	---------------

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța cemiplimab în tratamentul pacienților cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat, care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ, DAPP trebuie să furnizeze datele intermediare ale unui studiu cu un singur braț de tratament, efectuat la același grup de pacienți [studiul 1540, grupul 6]. DAPP trebuie să evalueze biomarkerii pentru a confirma că expresia PD-L1 nu are valoare predictivă pentru eficacitate. Studiul trebuie să se desfășoare în conformitate cu un protocol convenit.	31 martie 2023
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța cemiplimab pentru tratamentul pacienților cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat, care nu sunt candidați pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ, DAPP trebuie să prezinte raportul final de studiu pentru grupurile 1-3 din studiul pivot 1540, de fază 2.	31 octombrie 2022

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
cemiplimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml conține cemiplimab 50 mg.
Fiecare flacon conține cemiplimab 350 mg în 7 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, monoclorhidrat monohidrat de L-histidină, L-prolină, polisorbitat 80, zaharoză și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

concentrat pentru soluție perfuzabilă
350 mg/7 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă
Numai pentru o singură utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1376/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

LIBTAYO 350 mg concentrat steril
cemiplimab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

350 mg/7 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

cemiplimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați la dumneavoastră Cardul de avertizare al pacientului, pe toată durata tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este LIBTAYO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LIBTAYO
3. Cum vi se administrează LIBTAYO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează LIBTAYO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este LIBTAYO și pentru ce se utilizează

LIBTAYO este un medicament împotriva cancerului, a cărui substanță activă, numită cemiplimab, este un anticorp monoclonal.

LIBTAYO este utilizat la adulți pentru tratamentul

- unui tip de cancer de piele numit carcinom cutanat cu celule scuamoase (CCCS) în stadiu avansat sau CCCS.
- unui tip de cancer de piele numit carcinom bazocelular (CBC) în stadiu avansat pentru care ați primit tratament cu un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog iar acest tratament nu a produs efecte sau nu a fost bine tolerat.
- unui tip de cancer pulmonar numit cancer pulmonar fără celule mici (CPFCM)

LIBTAYO acționează ajutând sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați LIBTAYO

Nu trebuie să vi se administreze LIBTAYO dacă:

- sunteți alergic la cemiplimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă credeți că sunteți alergic sau nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să vi se administreze LIBTAYO.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze LIBTAYO, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- aveți o boală autoimună (o afecțiune în care organismul dumneavoastră atacă celulele proprii)
- ați avut un transplant de organ sau ați beneficiat sau intenționați să beneficiați de un transplant medular cu măduvă osoasă de la o altă persoană (transplant alogenic de celule stem hematopoietice)
- aveți probleme cu plămânii sau cu respirația
- aveți probleme cu ficatul
- aveți probleme cu rinichii
- aveți diabet zaharat
- aveți orice alte afecțiuni medicale.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte să vi se administreze LIBTAYO.

Aveți grijă la reacțiile adverse

LIBTAYO poate provoca unele reacții adverse grave, pe care trebuie să le raportați imediat medicului dumneavoastră. Aceste probleme pot apărea în orice moment pe parcursul tratamentului sau chiar și după ce tratamentul s-a încheiat. Este posibil să aveți mai mult de o reacție adversă în același timp.

Aceste reacții adverse grave includ:

- Probleme la nivelul pielii
- Probleme cu plămânii (pneumonită)
- Probleme cu intestinul (colită)
- Probleme cu ficatul (hepatită)
- Probleme cu glandele care secretă hormoni – în special glandele tiroidă, hipofiză, suprarenală și pancreasul
- Diabet zaharat de tip 1
- Probleme cu rinichii (nefrită și insuficiență renală)
- Probleme la nivelul sistemului nervos central (cum ar fi meningită)
- Reacții legate de administrarea perfuziei
- Probleme în alte zone ale organismului (vezi „Reacții adverse posibile”)
- Probleme la nivelul mușchilor (inflamație a mușchilor denumită miozită)

Aveți grijă la aceste reacții adverse pe tot parcursul tratamentului cu LIBTAYO. Vezi „Reacții adverse posibile” la pct. 4. Dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră vă poate administra alte medicamente pentru a opri reacțiile mai severe și pentru a reduce simptomele. De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate amâna administrarea următoarei doze de LIBTAYO sau vă poate opri tratamentul.

Copii și adolescenți

LIBTAYO nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

LIBTAYO împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat oricare dintre următoarele medicamente:

- un medicament împotriva cancerului numit idelalisib
- medicamente care slăbesc sistemul imunitar - exemplele includ corticosteroizi, cum ar fi prednison. Aceste medicamente pot influența efectul LIBTAYO. Cu toate acestea, după ce vi se administrează LIBTAYO, medicul dumneavoastră vă poate administra corticosteroizi pentru a reduce reacțiile adverse pe care le puteți avea la LIBTAYO.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

- LIBTAYO vă poate vătăma copilul nenăscut.
- Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă pe parcursul tratamentului cu LIBTAYO.
- Dacă puteți să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă pentru a evita sarcina:
 - pe parcursul tratamentului cu LIBTAYO și
 - timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze.
- Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele de contracepție pe care trebuie să le utilizați în această perioadă.

Alăptarea

- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.
- Nu alăptați pe parcursul tratamentului cu LIBTAYO și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze.
- Nu se cunoaște dacă LIBTAYO trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

LIBTAYO nu are nicio influență sau are o influență minoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți obosit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când nu vă simțiți mai bine.

3. Cum vi se administrează LIBTAYO

- LIBTAYO vă va fi administrat într-un spital sau clinică – sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cancerului.
- LIBTAYO este administrat prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă).
- Perfuzia va dura circa 30 de minute.
- LIBTAYO este administrat de obicei la interval de 3 săptămâni.

Doza de medicament care vi se va administra

Doza recomandată de LIBTAYO este de 350 mg.

Medicul dumneavoastră va decide ce doză de LIBTAYO vi se va administra și câte cure de tratament vă sunt necesare.

Medicul dumneavoastră vă va testa sângele pentru a depista anumite reacții adverse pe parcursul tratamentului.

Dacă ratați o vizită la medic

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră pentru a face o nouă programare. Este foarte important să nu omiteți nicio doză de medicament.

Dacă opriți administrarea LIBTAYO

Nu opriți tratamentul cu LIBTAYO decât dacă ați discutat despre acest lucru cu medicul dumneavoastră. Acest lucru este necesar deoarece încetarea tratamentului poate opri efectul medicamentului.

Cardul de avertizare al pacientului

Informațiile din acest prospect pot fi găsite în Cardul de avertizare al pacientului pe care vi l-a înmânat medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest card de avertizare al pacientului și să îl arătați partenerului dumneavoastră sau persoanelor care vă îngrijesc.

Dacă aveți orice întrebări legate de tratament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul le va discuta cu dumneavoastră și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului.

LIBTAYO acționează asupra sistemului imunitar și poate provoca inflamație în anumite părți ale organismului dumneavoastră (vezi afecțiunile enumerate la pct. 2 „Aveți grijă la reacțiile adverse”). Este posibil ca inflamația să provoace vătămări grave în organism și să necesite tratament sau veți fi nevoit să opriți tratamentul cu LIBTAYO. Unele afecțiuni inflamatorii pot duce, de asemenea, la deces.

Solicitați imediat asistență medicală de urgență dacă aveți oricare dintre următoarele semne sau simptome sau dacă acestea se agravează:

- **Probleme la nivelul pielii**, cum sunt erupții sau mâncărime, vezicule pe piele sau ulcerări în gură sau la nivelul altor mucoase.
- **Probleme cu plămânii (pneumonită)**, cum sunt tuse cu debut recent sau agravată, dificultate la respirație sau durere la nivelul pieptului.
- **Probleme cu intestinele (colită)**, cum sunt diaree frecventă, adesea cu sânge sau mucus, mai multe mișcări ale intestinului ca de obicei, scaune de culoare neagră sau cu aspect de gudron și dureri de burtă (abdomen) severe sau sensibilitate la nivelul abdomenului.
- **Probleme cu ficatul (hepatită)**, cum sunt îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, greață sau vărsături severe, dureri de burtă (abdomen) resimțite în partea dreaptă, senzație de somnolență, urină de culoare închisă (culoarea ceaiului), sângerare sau vânătași care apar mai ușor decât în mod normal, precum și senzație de foame mai puțin intensă decât de obicei.
- **Probleme cu glandele care secretă hormoni**, cum sunt durere de cap care nu trece sau dureri de cap neobișnuite, bătăi rapide ale inimii, transpirație crescută, senzație de frig sau de cald mai intensă ca de obicei, oboseală accentuată, amețeli sau leșin, creștere în greutate sau scădere în greutate, senzație de foame sau sete mai intensă ca de obicei, pierdere a părului, constipație, îngroșare a vocii, tensiune arterială foarte mică, eliminare a unor cantități de apă mai des ca de obicei, greață sau vărsături, dureri de burtă (abdomen), modificări ale dispoziției sau comportamentului (cum ar fi scădere a apetitului sexual, iritabilitate sau pierderi de memorie).
- **Simptome de diabet zaharat de tip 1**, cum sunt senzație de foame sau sete mai accentuată ca de obicei, nevoie de a urina mai des, scădere în greutate și senzație de oboseală.
- **Probleme cu rinichii (nefrită și insuficiență renală)**, cum sunt eliminarea unor cantități de apă mai puțin frecvent ca de obicei, urinare cu sânge, glezne umflate și senzație de foame mai puțin intensă decât în mod obișnuit.
- **Reacții legate de administrarea perfuziei (uneori pot fi severe sau pot pune viața în pericol)**, cum sunt frisoane, tremurături sau febră, mâncărimi sau erupții pe piele, înroșire sau umflare a feței, dificultate la respirație sau respirație șuierătoare, senzație de amețeală sau senzație de leșin și dureri de spate sau de gât, greață, vărsături sau durere abdominală.
- **Probleme în alte zone ale organismului**, cum sunt
 - **Probleme la nivelul sistemului nervos central** cum sunt dureri de cap sau gât înțepenit, febră, senzație de oboseală sau slăbiciune, frisoane, vărsături, confuzie, probleme de memorie sau stare de somnolență, convulsii, vederea sau auzirea unor lucruri care nu există în realitate (halucinații), slăbiciune musculară severă, furnicături, senzație de amorțeală, slăbiciune sau durere însoțită de senzație de arsură la nivelul brațelor sau picioarelor, paralizie la nivelul extremităților
 - **Probleme cu mușchii și articulațiile** cum sunt durere sau umflare la nivelul articulațiilor, durere musculară, slăbiciune sau rigiditate musculară

- **Probleme cu ochii** cum sunt modificări ale vederii, dureri sau înroșire la nivelul ochilor, sensibilitate la lumină
- **Probleme cu inima și cu circulația sângelui** cum sunt modificări ale bătăilor inimii, bătăi rapide ale inimii, senzația că o bătaie a inimii este absentă sau senzație de bătăi puternice ale inimii, dureri în piept, dificultate la respirație
- **Alte probleme:** uscăciune la nivelul multor zone ale organismului, de la gură la ochi, nas, gât și straturile superficiale ale pielii, vânătăi pe piele sau sângerare.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice efectuate la pacienți cărora li s-a administrat tratament cu cemiplimab:

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere musculară sau osoasă
- senzație de oboseală
- erupții trecătoare pe piele
- diaree (scaune moi)
- mâncărime
- număr scăzut de eritrocite
- poftă de mâncare scăzută
- tuse
- greață
- constipație

infecția tractului respirator superior

Frecvente (pot apărea până la 1 din 10 persoane):

- scurtare a respirației
- durere de stomac (durere abdominală)
- cefalee
- probleme cu glanda tiroidă (hipertiroidism și hipotiroidism)
- tuse, inflamație la nivelul plămânilor
- vărsături
- tensiune arterială mare
- infecția tractului urinar
- valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge
- reacții legate de administrarea perfuziei
- inflamație la nivelul ficatului
- inflamație la nivelul intestinelor (diaree, mai multe mișcări ale intestinului ca de obicei, scaune de culoare neagră sau cu aspect de gudron, dureri de burtă (abdomen) severe sau sensibilitate la nivelul abdomenului) valori anormale la testele funcției rinichilor
- .
- inflamație la nivelul nervilor, care provoacă furnicături, amorțeală, slăbiciune sau durere însoțită de senzație de arsură la nivelul brațelor sau picioarelor
- inflamație la nivelul rinichilor
- dureri articulare, umflare la nivelul articulațiilor, poliartrită și lichid la nivelul articulațiilor
- dificultăți la respirație
- inflamație la nivelul gurii
- .

Mai puțin frecvente (pot apărea până la 1 din 100 persoane):

- inflamație la nivelul mușchiului inimii, care se poate manifesta prin dificultate la respirație, bătăi neregulate ale inimii, senzație de oboseală sau dureri în piept
- inflamație la nivelul tiroidei
- scădere a secreției hormonilor produși de glandele suprarenale
- slăbiciune musculară
- inflamație la nivelul glandei pituitare (hipofiza) situate la baza creierului

- inflamație la nivelul membranei care căptușește inima
- a de la nivelul creierului uscăciune la nivelul multor zone ale organismului, de la gură la ochi, nas, gât și straturile superficiale ale pielii
- inflamație la nivelul membranelor cerebrale și măduvei spinării, care poate fi determinată de infecție
- diabet zaharat de tip 1, care poate include senzație de foame sau sete mai accentuată ca de obicei, nevoia de a urina mai des, scădere în greutate și senzație de oboseală dureri, iritație, mâncărime sau înroșire la nivelul ochilor; sensibilitate la lumină însoțită de disconfort
- durere sau rigiditate musculară (polimialgie reumatică) inflamație la nivelul mușchilor, care poate include durere sau slăbiciune musculară (miozită)
- o inflamație trecătoare la nivelul nervilor, care provoacă durere, slăbiciune și paralizie la nivelul extremităților afectate în care mușchii devin slăbiți și oboresc cu ușurință, dureri musculare

până Alte reacții adverse care au fost raportate (cu frecvență necunoscută):

- rejet de alogrefă la pacienți cu transplant de organe

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează LIBTAYO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Din momentul pregătirii prin diluare în punga de perfuzie, LIBTAYO poate fi păstrat înainte de utilizare timp de maximum 8 ore, la temperaturi de până la 25°C și nu mai mult de 24 de ore la frigider (2°C - 8°C). Dacă sunt păstrate la frigider, flacoanele și/sau pungile de perfuzie trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

Nu păstrați soluția perfuzabilă rămasă pentru a o reutiliza. Soluția perfuzabilă rămasă nu trebuie reutilizată și trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține LIBTAYO

Substanța activă este cemiplimab:

- Un ml de concentrat conține cemiplimab 50 mg.
- Fiecare flacon conține cemiplimab 350 mg în 7 ml de concentrat.

Celelalte componente sunt L-histidină, monoclorhidrat monohidrat de L-histidină, L-prolină, zaharoză, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată LIBTAYO și conținutul ambalajului

LIBTAYO concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este disponibil sub formă de soluție sterilă limpede sau ușor opalescentă, incoloră până la gălbuie, care poate să conțină urme fine de particule a căror culoare variază de la translucid până la alb.

Fiecare cutie conține 1 flacon din sticlă cu 7 ml de concentrat.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în iunie 2021.

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare

Preparare

- Înainte de administrare, inspectați vizual medicamentul pentru a identifica eventuale particule și modificări de culoare. LIBTAYO este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la gălbuie, care poate conține urme fine de particule al căror aspect variază de la translucid până la alb.
- Flaconul trebuie eliminat dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule străine, altele decât urmele fine de particule al căror aspect variază de la translucid până la alb.
- A nu se agita flaconul.
- Extrageți volumul necesar din flaconul de LIBTAYO și transferați-l într-o pungă de perfuzie intravenoasă care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Amestecați soluția diluată prin manevre blânde de răsturnare. A nu se agita soluția. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie cuprinsă între 1 mg/ml și 20 mg/ml.
- LIBTAYO este destinat numai pentru o singură utilizare. A se elimina orice medicament neutilizat sau material rezidual în conformitate cu reglementările locale.

Păstrarea soluției diluate

LIBTAYO nu conține conservanți.

După preparare, administrați soluția diluată imediat. Dacă soluția diluată nu este administrată imediat, aceasta poate fi păstrată temporar, fie:

- la temperatura camerei, de până la 25°C, timp de maximum 8 ore de la momentul pregătirii soluției perfuzabile și până la încheierea administrării perfuziei.

Fie

- în frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, timp de maximum 24 de ore din momentul pregătirii soluției perfuzabile și până la încheierea administrării perfuziei. Soluția diluată trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare.

A nu se congela.

Administrare

- LIBTAYO se administrează pe cale intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute, prin intermediul unui set de perfuzie cu filtru steril, apirogen, cu nivel redus de fixare a proteinelor, dispus în linie sau adăugat (cu dimensiunea porilor cuprinsă între 0,2 microni și 5 microni).
- A nu se administra concomitent cu alte medicamente pe aceeași linie de perfuzie intravenoasă.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN
CONDIȚII EXCEPȚIONALE ȘI CEREREA PENTRU PROTECȚIA PENTRU PUNEREA PE
PIAȚĂ PE O PERIOADĂ DE UN AN, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **protecția pentru punerea pe piață pe o perioadă de un an**

CHMP a evaluat datele depuse spre examinare de către deținătorul autorizației de punere pe piață, luând în considerare dispozițiile articolului 14 alineatul (11) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și consideră că noua indicație terapeutică în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCla sau CBCm), care prezintă simptome de sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog aduce un beneficiu clinic semnificativ comparativ cu cele existente, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.