

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 concentrat.

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 progresie a bolii sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH).

Cancer pulmonar fără celule mici

LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) cu exprimare a PD-L1 (în $\geq 50\%$ din celulele tumorale), fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, care au:

- NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard sau
- NSCLC metastazat.

LIBTAYO în asociere cu chimioterapie pe bază de platină este indicat în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu NSCLC cu expresie a PD-L1 (în $\geq 1\%$ din celulele tumorale) fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, care au:

- NSCLC local avansat și care nu sunt candidați eligibili pentru chimio-radioterapie standard sau
- NSCLC metastazat.

Cancer de col uterin

LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacientelor adulte cu cancer de col uterin recurent sau metastazat și care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină.

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 NSCLC

Pacienții cu NSCLC trebuie evaluați pentru tratament în funcție de expresia tumorală a 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 recomandate ale tratamentului

Reacție adversă ^a	Severitate ^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Pneumonită	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea LIBTAYO.	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea progresivă a 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 progresivă a dozei

Reacție adversă ^a	Severitate ^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Colită	Gradul 2 sau 3	Se oprește temporar administrarea LIBTAYO.	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea progresivă a 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 progresivă a 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 progresivă a dozei
Hepatită	Gradul 2 cu AST sau ALT >3 și $\leq 5 \times \text{LSVN}$ sau bilirubină totală $>1,5$ și $\leq 3 \times \text{LSVN}$	Se oprește temporar administrarea LIBTAYO.	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea progresivă a 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 inițiale după încheierea etapei de scădere progresivă a dozei de corticosteroid	
	Gradul ≥ 3 cu AST sau ALT $>5 \times \text{LSVN}$ sau Bilirubină totală $>3 \times \text{LSVN}$	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea progresivă a dozei
Hipotiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește 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 oprește 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	
Tiroidită	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea LIBTAYO.	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea LIBTAYO atunci când tiroidita revine la gradul 0 până la 1 sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	

Reacție adversă ^a	Severitate ^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Hipofizită	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea LIBTAYO.	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea progresivă a 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 progresivă a dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Insuficiență suprarenală	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea LIBTAYO.	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea progresivă a 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 progresivă a 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 oprește temporar administrarea LIBTAYO.	Se inițiază tratamentul cu antihiperglicemiant, 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 (SSJ) ori necroliză epidermică toxică (NET)	Se oprește temporar administrarea LIBTAYO.	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea progresivă a dozei
		Se reia administrarea LIBTAYO dacă reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea progresivă a 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 progresivă a dozei

Reacție adversă ^a	Severitate ^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Reacție adversă cutanată mediată imun sau alte reacții adverse mediate imun la pacienți cărora li s-a administrat anterior idelalisib	Gradul 2	Se oprește 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 progresivă a 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 progresivă a dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	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 progresivă a dozei
Nefrită însoțită de disfuncție renală	Valori crescute ale creatininei de gradul 2	Se oprește temporar administrarea LIBTAYO.	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea progresivă a dozei
		Se reia administrarea LIBTAYO dacă nefrita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea progresivă a 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 progresivă a dozei
Alte reacții adverse mediate imun (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contra-gazdă, sindrom Guillain-Barré, inflamație la nivelul	Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacție	Se oprește 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 progresivă a dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	

Reacție adversă ^a	Severitate ^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
sistemului nervos central, poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, encefalită, miastenia gravis, neuropatie periferică, miocardită, pericardită, trombocitopenie imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, mialgie, polimialgie reumatică, sindrom Sjögren, prurit, keratită, gastrită mediată imun, stomatită și limfohistiocitoză hemofagocitară)	– 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 – Limfohistiocitoză hemofagocitară confirmată – 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 progresivă a 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. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

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. Reacțiile adverse mediate imun se pot manifesta în orice moment în timpul tratamentului cu cemiplimab; cu toate acestea, după întreruperea tratamentului cu cemiplimab este posibil să apară reacții adverse mediate imun.

Ghidurile pentru reacțiile adverse mediate imun se aplică pentru cemiplimab, indiferent dacă este administrat ca monoterapie sau în asociere cu chimioterapie.

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 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).

La pacienții cu boală autoimună (AID) preexistentă, datele din studiile observaționale sugerează că riscul de reacții adverse mediate imun în urma tratamentului cu inhibitori ai punctelor de control ale sistemului imunitar poate fi crescut în comparație cu riscul la pacienții fără AID preexistent. În plus, exacerbările AID subiacente au fost frecvente, dar majoritatea au fost ușoare și ușor de gestionat.

Pneumonită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat cemiplimab, a fost observată pneumonita mediată imun, care prin definiție necesită utilizarea de corticosteroizi în absența unei etiologii diferite confirmate, inclusiv cazuri letale (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 antihiperglicemiante 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 erupție 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, inclusiv un caz letal, 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, miozită și miocardită (vezi pct. 4.8 pentru alte reacții adverse mediate imun).

Cistita neinfecțioasă a fost raportată în cazul altor inhibitori ai PD-1/PD-L1.

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 greă-contra-gază.

Limfohistiocitoza hemofagocitară (LHH) a fost raportată la pacienții cărora li se administrează cemiplimab (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor clinice ale LHH. Dacă LHH este confirmată, administrarea cemiplimab trebuie întreruptă, iar tratamentul pentru LHH trebuie inițiat (vezi pct. 4.2).

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, SP 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 (FC) 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 măsuri contraceptive eficiente 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 eficientă, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cemiplimab se excretă în laptele uman. Există informații suficiente cu privire la excreția anticorpilor (inclusiv IgG4) sunt excretați în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

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 oboseală 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).

Cemiplimab în monoterapie

Siguranța cemiplimab în monoterapie a fost evaluată în cadrul a 5 studii clinice, efectuate la 1 281 de pacienți cu tumori maligne solide în stadiu avansat, cărora li s-a administrat cemiplimab în monoterapie. Durata mediană de expunere la cemiplimab a fost de 28 de săptămâni (interval: 2 zile până la 144 de săptămâni).

Reacțiile adverse mediate imun au apărut la 21% dintre pacienții tratați cu cemiplimab în studiile clinice, inclusiv reacții adverse de gradul 5 (0,3%), gradul 4 (0,6%), gradul 3 (5,7%) și gradul 2 (11,2%). Reacțiile adverse mediate imun au determinat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 4,6% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse mediate imun au fost hipotiroidism (6,8%), hipertirodism (3,0%), pneumonită (2,6%), hepatită (2,4%), colită (2,0%) și reacții adverse cutanate mediate imun (1,9%) (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).

Evenimentele adverse au fost grave la 32,4% dintre pacienți.

Evenimentele adverse au avut drept rezultat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 9,4% 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).

Cemiplimab în asociere cu chimioterapie pe bază de platină

Siguranța cemiplimab în asociere cu chimioterapie pe bază de platină a fost evaluată într-un studiu clinic efectuat la 465 de pacienți cu NSCLC local avansat sau metastazat. Durata mediană de expunere a fost de 38,5 săptămâni (10 zile până la 102,6 săptămâni) în grupul cu cemiplimab și chimioterapie și de 21,3 săptămâni (4 zile până la 95 de săptămâni) în grupul cu chimioterapie.

Reacțiile adverse mediate imun au apărut la 18,9% dintre pacienți, inclusiv reacții adverse de gradul 5 (0,3%), gradul 3 (2,6%) și gradul 2 (7,4%). Reacțiile adverse mediate imun au determinat oprirea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 1,0% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse mediate imun au fost hipotiroidismul (7,7%), hipertirodismul (5,1%), creșterea concentrației sanguine a hormonului stimulator tiroidian (4,2%), reacții adverse cutanate mediate imun (1,9%), pneumonita mediată imun (1,9%) și scăderea concentrației sanguine a hormonului de stimulare tiroidiană (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).

Evenimentele adverse au fost grave la 25,3% dintre pacienți.

Evenimentele adverse au avut drept rezultat oprirea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 5,1% dintre pacienți.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 2 prezintă incidența reacțiilor adverse în setul de date privind siguranța în cazul utilizării în monoterapie și la pacienții tratați cu cemiplimab în asociere cu chimioterapie. Reacțiile adverse sunt enumerate 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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse cunoscute că apar la pacienții tratați cu cemiplimab în monoterapie sau cu componentele terapiei combinate administrate separat pot apărea și în cazul terapiei cu aceste medicamente administrate în asociere.

Tabelul 2: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse la pacienții tratați cu cemiplimab în monoterapie și cu cemiplimab în asociere cu chimioterapie

Aparate, sisteme și organe Termen preferat	Cemiplimab în monoterapie		Cemiplimab în asociere cu chimioterapie	
	Orice grad %	Gradul 3-5 (%)	Orice grad %	Gradul 3-5 (%)
Infecții și infestări				

	Cemiplimab în monoterapie			Cemiplimab în asociere cu chimioterapie		
Aparate, sisteme și organe Termen preferat	Orice grad %		Gradul 3-5 (%)	Orice grad %		Gradul 3-5 (%)
Infecții ale tractului respirator superior ^a	Foarte frecvente	10,9	0,4			
Infecții ale tractului urinar ^b	Frecvente	8,4	2,3			
Tulburări hematologice și limfatice						
Anemie	Foarte frecvente	15,0	5,2	Foarte frecvente	43,6	9,9
Neutropenie				Foarte frecvente	15,4	5,8
Trombocitopenie				Foarte frecvente	13,1	2,6
Limfohistiocitoză hemofagocitară ^d	Cu frecvență necunoscută	--	--			
Tulburări ale sistemului imunitar						
Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Frecvente	3,3	<0,1	Mai puțin frecvente	0,3	0
Trombocitopenie ^e	Mai puțin frecvente	0,9	0			
Sindrom Sjögren	Mai puțin frecvente	0,2	0			
Rejet în cazul transplantului de organe solide ^d	Cu frecvență necunoscută	--	--			
Tulburări endocrine						
Hipotiroidism	Frecvente	6,8	<0,1	Frecvente	7,7	0,3
Hipertiroidism ^e	Frecvente	3,0	<0,1	Frecvente	5,1	0
Tiroidită ^f	Mai puțin frecvente	0,6	0	Mai puțin frecvente	0,6	0
Hipofizită ^g	Mai puțin frecvente	0,5	0,2			
Insuficiență suprarenală	Mai puțin frecvente	0,5	0,5			
Diabet zaharat de tip 1 ^h	Rare	<0,1	<0,1	Mai puțin frecvente	0,3	0
Tulburări ale sistemului nervos						
Cefalee	Frecvente	8,0	0,3			
Neuropatie periferică ⁱ	Frecvente	1,3	<0,1	Foarte frecvente	21,2	0
Meningită ^j	Rare	<0,1	<0,1			
Encefalită	Rare	<0,1	<0,1			
<i>Miastenia gravis</i>	Rare	<0,1	0			
Encefalomielită paraneoplazică	Rare	<0,1	<0,1			
Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică	Rare	<0,1	0			
Tulburări oculare						
Keratită	Rare	<0,1	0			
Uveită	Rare	<0,1	<0,1			
Tulburări cardiace						

	Cemiplimab în monoterapie			Cemiplimab în asociere cu chimioterapie		
Aparate, sisteme și organe Termen preferat	Orice grad %		Gradul 3-5 (%)	Orice grad %		Gradul 3-5 (%)
Miocardită ^k	Mai puțin frecvente	0,5	0,3			
Pericardită ^l	Mai puțin frecvente	0,3	0,2			
Tulburări vasculare						
Hipertensiune arterială ^m	Frecvente	5,7	2,6			
Tulburări metabolice și de nutriție						
Scădere a apetitului alimentar	Foarte frecvente	13,0	0,6	Foarte frecvente	17,0	1,0
Hiperglicemie				Foarte frecvente	17,6	1,9
Hipoalbuminemie				Foarte frecvente	10,3	0,6
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale						
Tuse ⁿ	Foarte frecvente	10,8	0,2			
Dispnee ^o	Frecvente	9,7	1,2	Foarte frecvente	12,8	2,2
Pneumonită ^p	Frecvente	3,3	1,1	Frecvente	4,2	0,6
Tulburări gastro-intestinale						
Greață	Foarte frecvente	14,7	0,2	Foarte frecvente	25,0	0
Diaree	Foarte frecvente	16,3	0,7	Foarte frecvente	10,6	1,3
Constipație	Foarte frecvente	12,3	0,2	Foarte frecvente	13,8	0,3
Durere abdominală ^q	Foarte frecvente	11,5	0,7			
Vărsături	Frecvente	9,9	0,2	Foarte frecvente	12,2	0
Colită ^r	Frecvente	2,0	0,8			
Stomatită	Frecvente	1,8	<0,1	Frecvente	1,0	0,3
Gastrită ^s	Mai puțin frecvente	0,2	0			
Tulburări hepatobiliare						
Hepatită ^t	Frecvente	2,7	1,8			
Tulburări psihice						
Insomnie				Foarte frecvente	10,9	0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat						
Erupție cutanată tranzitorie ^u	Foarte frecvente	21,4	1,6	Foarte frecvente	12,5	1,3
Prurit ^v	Foarte frecvente	12,7	0,2	Frecvente	3,5	0
Keratoză actinică	Frecvente	3,7	0			
Alopecie				Foarte frecvente	36,9	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv						
Durere musculo-scheletică ^w	Foarte frecvente	28,3	1,8	Foarte frecvente	26,9	1,3
Artrită ^x	Mai puțin frecvente	0,9	0,2	Frecvente	1,0	0
Miozită ^y	Mai puțin frecvente	0,3	<0,1			

	Cemiplimab în monoterapie			Cemiplimab în asociere cu chimioterapie		
Aparate, sisteme și organe Termen preferat	Orice grad %		Gradul 3-5 (%)	Orice grad %		Gradul 3-5 (%)
Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	0,2	0			
Polimialgie reumatică	Mai puțin frecvente	0,2	0			
Tulburări renale și ale căilor urinare						
Nefrită ^z	Frecvente	1,2	0,2	Frecvente	2,6	0
Cistită neinfecțioasă	Cu frecvență necunoscută	--	--			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare						
Fatigabilitate ^{aa}	Foarte frecvente	29,9	2,6	Foarte frecvente	23,4	3,8
Pirexie ^{bb}	Frecvente	8,7	0,2			
Edem ^{cc}	Frecvente	7,9	0,4			
Investigații diagnostice						
Valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei	Frecvente	4,6	0,5	Foarte frecvente	16,3	2,2
Valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei	Frecvente	4,4	0,7	Foarte frecvente	14,7	0,3
Valori crescute ale concentrației sanguine a fosfatazei alcaline	Frecvente	1,9	0,2	Frecvente	4,5	0
Valori serice crescute ale creatininei	Frecvente	1,6	0	Frecvente	8,7	0
Concentrații sanguine crescute ale hormonului stimulator tiroidian	Mai puțin frecvente	0,8	0	Frecvente	4,2	0
Valori serice crescute ale transaminazelor	Mai puțin frecvente	0,4	<0,1			
Valori crescute ale bilirubinemiei	Mai puțin frecvente	0,4	<0,1	Frecvente	1,6	0,3
Concentrații sanguine scăzute ale hormonului stimulator tiroidian	Rare	<0,1	0	Frecvente	1,6	0
Scădere în greutate				Foarte frecvente	11,2	1,3
Valori crescute ale gama-glutamyltransferazei				Mai puțin frecvente	0,6	0,3

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

- Infecția tractului respirator superior include infecție a tractului respirator superior, rinofaringită, sinuzită, infecție a tractului respirator, rinită, infecție virală a tractului respirator superior, infecție virală a tractului respirator, faringită, laringită, rinită virală, sinuzită acută, tonsilită și traheită.
- Infecția tractului urinar include infecție a tractului urinar, cistită, pielonefrită, infecție renală, pielonefrită acută, urosepsis, cistită bacteriană, infecție a tractului urinar cu *Escherichia*, pielocistită, infecție bacteriană a tractului urinar și infecție a tractului urinar cu *Pseudomonas*.
- Trombocitopenia include trombocitopenie și trombocitopenie imună.
- Eveniment apărut după punerea pe piață.
- Hipotiroidismul include hipotiroidism și hipotiroidism mediat imun.
- Tiroidita include tiroidită și tiroidită autoimună.
- Hipofizita include hipofizită și hipofizită limfocitară.
- Diabetul zaharat de tip 1 include cetoacidoză diabetică și diabet zaharat de tip 1.
- Neuropatia periferică include neuropatie senzorială periferică, neuropatie periferică, parestezie, polineuropatie, nevrită și neuropatie motorie periferică.
- Meningita include meningită aseptică.
- Miocardita include miocardită, miocardită autoimună și miocardită mediată imun.

- l. Pericardita include pericardită autoimună și pericardită.*
- m. Hipertensiunea arterială include hipertensiune arterială și crize hipertensive.*
- n. Tusea include tuse, tuse productivă și sindromul tusigen al căilor respiratorii superioare.*
- o. Dispneea include dispnee și dispnee de efort.*
- p. Pneumonita include pneumonită, boală pulmonară mediată imun, boală pulmonară interstițială și fibroză pulmonară.*
- q. Durerea abdominală include durere abdominală, durere la nivelul abdomenului superior, distensie abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior, disconfort abdominal și durere gastrointestinală.*
- r. Colita include colită, colită autoimună, enterocolită și enterocolită mediată imun.*
- s. Gastrita include gastrită și gastrită mediată imun.*
- t. Hepatita include hepatită autoimună, hepatită mediată imun, hepatită, hepatotoxicitate, hiperbilirubinemie, afecțiune hepatocelulară, insuficiență hepatică și disfuncție hepatică.*
- u. Erupție cutanată tranzitorie include erupție cutanată tranzitorie, erupție maculo-papuloasă, dermatită, eritem, erupție cutanată pruriginoasă tranzitorie, urticarie, erupție cutanată eritematoasă tranzitorie, dermatită buloasă, dermatită acneiformă, erupție cutanată maculară tranzitorie, psoriazis, erupție cutanată papuloasă tranzitorie, eczemă dishidrotică, pemfigoid, dermatită autoimună, dermatită alergică, dermatită atopică, erupție cutanată indusă de medicament, eritem nodos, reacție cutanată, toxicitate cutanată, dermatită exfoliativă, dermatită exfoliativă generalizată, dermatită psoriaziformă, eritem polimorf, erupție cutanată exfoliativă tranzitorie, dermatită mediată imun, lichen plan și parapsoriazis.*
- v. Pruritul include prurit și prurit alergic.*
- w. Durere musculo-scheletică include artralgie, dorsalgie, durere la nivelul extremităților, mialgie, cervicalgie, durere toracică musculo-scheletică, durere la nivelul oaselor, durere musculo-scheletică, durere la nivelul coloanei vertebrale, rigiditate musculo-scheletică și disconfort musculo-scheletic.*
- x. Artrita include artrită, poliartrită și artrită autoimună.*
- y. Miozita include miozită și dermatomiozită.*
- z. Nefrita include afecțiune renală acută, nefrită mediată imun, nefrita tubulo-interstițială, insuficiență renală și nefropatie toxică.*
- aa. Fatigabilitatea include fatigabilitate, astenie și stare generală de rău.*
- bb. Pirexia include pirexie, hipertermie și hiperpirexie.*
- cc. Edemul include edem periferic, edem facial, tumefiere periferică, tumefiere facială, edem localizat, edem generalizat și tumefiere.*

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile adverse selectate descrise mai jos se bazează pe profilul de siguranță al cemiplimab la 1 281 de pacienți în studii clinice cu monoterapie.

Aceste reacții adverse selectate au fost consecvente atunci când cemiplimab a fost administrat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie.

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

Pneumonită mediată imun

Pneumonita mediată imun a apărut la 33 (2,6%) dintre cei 1 281 de pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 4 pacienți (0,3%) cu pneumonită de gradul 4, 8 pacienți (0,6%) cu pneumonită de gradul 3. Pneumonita mediată imun a avut ca rezultat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 17 (1,3%) dintre cei 1 281 de pacienți. În cazul celor 33 de pacienți cu pneumonită mediată imun, valoarea mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 2,7 luni (interval: 7 zile până la 22,2 luni), iar durata mediană de evoluție a pneumonitei a fost de 1,1 luni (interval: 5 zile până la 16,9 luni). La douăzeci și șapte (81,8%) din cei 33 de pacienți, s-a administrat tratament cu corticosteroizi în doze mari, pentru o durată cu valoarea mediană de 15 zile (interval: 1 zi până la 5,9 luni). Remiterea pneumonitei s-a produs la 20 (60,6%) dintre cei 33 de pacienți, la momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Colită mediată imun

Diareea sau colita mediate imun au apărut la 25 (2,0%) dintre cei 1 281 de pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 10 pacienți (0,8%) cu diaree sau colită de gradul 3, mediate imun. Diareea sau colita mediate imun au avut ca rezultat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 5 (0,4%) dintre cei 1 281 de pacienți. În cazul a 25 de pacienți cu diaree sau colită mediate imun, durata mediană până la debut a fost de 3,8 luni (interval: 1 zi până la 16,6 luni), iar durata mediană a diareii sau colitei mediate imun a fost de 2,1 luni de zile (interval: 4 zile până la 26,8 luni). Tratamentul cu corticosteroizi în doze mari a fost administrat la nouăsprezece (76,0%) din cei 25 de pacienți cu diaree sau colită mediate imun, pentru o durată cu valoarea mediană de 22 de zile (interval: 2 zile până la 5,2 luni). Remiterea diareii sau a colitei mediate imun s-a produs la 14 (56,0%) din cei 25 de pacienți, la momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Hepatită mediată imun

Hepatita mediată imun a apărut la 31 (2,4%) dintre cei 1 281 de pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 1 pacient (<0,1%) cu hepatită de gradul 5, 4 pacienți (0,3%) cu hepatită de gradul 4 și 21 de pacienți (1,6%) cu hepatită mediată imun, de gradul 3. Hepatita mediată imun a avut ca rezultat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 18 (1,4%) dintre cei 1 281 de pacienți. La cei 31 de pacienți cu hepatită mediată imun, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 2,8 luni (interval: 7 zile până la 22,5 luni), iar durata mediană a hepatitei a fost de 2,3 luni (interval: 5 zile până la 8,7 luni). La douăzeci și șapte de pacienți din 31 de pacienți (87,1%) cu hepatită mediată imun s-au administrat corticosteroizi în doză mare pentru o durată cu valoarea mediană de 24 de zile (interval: 2 zile până la 3,8 luni). Remiterea hepatitei s-a produs la 12 (38,7%) dintre cei 31 de pacienți în momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Endocrinopatii mediate imun

Hipotiroidismul a apărut la 87 (6,8%) dintre cei 1 281 de pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 1 pacient (<0,1%) cu hipotiroidism de gradul 3. Trei pacienți (0,2%) din cei 1 281 de pacienți au întrerupt tratamentul cu cemiplimab ca urmare a hipotiroidismului. La cei 87 de pacienți cu hipotiroidism, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 4,0 luni (interval: 15 zile până la 18,9 luni), cu o durată medie de 9,2 luni (interval: 1 zi până la 37,1 luni). Remiterea hipotiroidismului s-a produs la 5 (5,7%) din cei 87 de pacienți în momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Hipertiroidismul a apărut la 39 (3,0%) dintre cei 1 281 de pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 1 pacient (<0,1%) cu hipertiroidism de gradul 3 și 11 pacienți (0,9%) cu hipertiroidism de gradul 2. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul cu cemiplimab ca urmare a hipertiroidismului. La cei 39 de pacienți cu hipertiroidism, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 1,9 luni (interval: 20 zile până la 23,8 luni), cu o durată mediană de 1,9 luni (interval: 9 zile până la 32,7 luni). Remiterea hipertiroidismului s-a produs la 22 (56,4%) din cei 39 de pacienți în momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Tiroidita a apărut la 8 (0,6%) dintre cei 1 281 de pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 4 pacienți (0,3%) cu tiroidită de gradul 2. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul cu cemiplimab ca urmare a tiroiditei. Remiterea tiroiditei s-a produs la 1 pacient (12,5%) din 8 pacienți în momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Insuficiența suprarenală a apărut la 6 (0,5%) dintre cei 1 281 de pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 6 pacienți (0,5%) cu insuficiență suprarenală de gradul 3. Unul (<0,1%) dintre cei 1 281 de pacienți a întrerupt tratamentul cu cemiplimab ca urmare a insuficienței suprarenale. La cei 6 pacienți cu insuficiență suprarenală, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 7,5 luni (interval: 4,2 luni până la 18,3 luni) și o durată mediană de 2,9 luni (interval: 22 de zile până la 6,1 luni). La doi dintre cei 6 pacienți (33,3%) li s-au administrat corticosteroizi în doză mare. Remiterea insuficienței suprarenale s-a produs la 1 pacient (16,7%) din 6 pacienți în momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Hipofizita mediată imun a apărut la 7 pacienți (0,5%) dintre cei 1 281 de pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 3 pacienți (0,2%) cu hipofizită mediată imun de grad 3. Unul (<0,1%) dintre cei 1 281 de pacienți a întrerupt tratamentul cu cemiplimab ca urmare a hipofizitei. La cei 7 pacienți cu hipofizită, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 7,4 luni (interval: 2,5 luni până la 10,4 luni), cu o durată mediană de 2,7 luni (interval: 9 zile până la 34,9 luni). La trei dintre cei 7 pacienți (42,9%) li s-au administrat corticosteroizi în doză mare. Remiterea hipofizitei s-a produs la 1 pacient (14,3%) din 7 pacienți în momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Diabetul zaharat de tip 1, fără o etiologie alternativă, a apărut la 1 pacient (<0,1%) dintre cei 1 281 de pacienți (de gradul 4).

Reacții adverse cutanate mediate imun

Reacțiile adverse cutanate mediate imun au apărut la 24 (1,9%) dintre cei 1 281 de pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 11 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 3 (0,2%) dintre cei 1 281 de pacienți. La cei 24 pacienți cu reacții adverse cutanate mediate imun, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 2,0 luni (interval: 2 zile până la 17,0 luni), iar valoarea mediană a duratei de evoluție a fost de 2,9 luni (interval: 8 zile până la 38,8 luni). La șaptesprezece pacienți (70,8%) din 24 de pacienți cu reacții adverse cutanate mediate imun au fost administrați corticosteroizi în doză mare, durata mediană a tratamentului fiind de 10 zile (interval: 1 zi până la 2,9 luni). Remiterea reacțiilor cutanate s-a produs la 17 (70,8%) dintre cei 24 pacienți, la momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor.

Nefrită mediată imun

Nefrita mediată imun a apărut la 9 (0,7%) dintre cei 1 281 de pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab, incluzând 1 pacient (<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 2 pacienți (<0,2%) dintre cei 1 281 de pacienți. În cazul celor 9 pacienți cu nefrită mediată imun, durata mediană a perioadei de timp până la debut a fost de 2,1 luni (interval: 14 zile până la 12,5 luni), iar valoarea mediană a duratei de evoluție a nefritei a fost de 1,5 luni (interval: 9 zile până la 5,5 luni). În cazul a șase pacienți (66,7%) din 9 pacienți cu nefrită mediată imun a fost administrat tratament cu corticosteroizi în doze mari, pentru o durată cu valoarea mediană de 18 zile (interval: 3 zile până la 1,3 luni). Remiterea nefritei s-a produs la 7 (77,8%) dintre cei 9 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% (dacă nu este specificat altfel) la cei 1 281 de 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 aseptică, encefalomielită paraneoplazică (gradul 5), poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, encefalită, *miastenia gravis*, neuropatie periferică^a

Tulburări cardiace: Miocardită^b (gradul 5), pericardită^c

Tulburări ale sistemului imunitar: Trombocitopenia imună

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: Artralgie (1,2%), artrită^d, astenie musculară, mialgie, miozită^e (gradul 4), polimialgie reumatică, sindrom Sjögren

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: Prurit

Tulburări oculare: Keratită, uveită^f (gradul 4)

Tulburări gastro-intestinale: Stomatită, gastrită mediată imun

^a include nevrită, neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică și polineuropatie

^b include miocardită autoimună, miocardită mediată imun și miocardită

^c include pericardită autoimună și pericardită

^d include artrită, artrită mediată imun și poliartrită

^e include miozită și dermatomiozită

^f raportată în studiile clinice în afara setului de date cumulate

Următoarele reacții adverse mediate imun suplimentare au fost observate la pacienții cărora li se administra terapie combinată în studiile clinice: vasculită, sindrom Guillain-Barré, inflamație la nivelul sistemului nervos central și meningită (de gradul 4), fiecare cu frecvență rară.

Efecte asupra clasei de inhibitori ai punctelor de control imunitar

În cursul tratamentului cu alți inhibitori ai punctelor de control imunitar s-au raportat cazuri cu următoarele reacții adverse, care pot apărea și în cursul tratamentului cu cemiplimab: boală celiacă, insuficiență pancreatică exocrină.

Reacții asociate cu administrarea perfuziei

Reacțiile asociate cu administrarea perfuziei au apărut la 94 (7,3%) dintre cei 1 281 de pacienți tratați cu cemiplimab în monoterapie, incluzând 2 pacienți (0,2%) cu reacții asociate cu administrarea perfuziei de gradul 3 și 4. Reacția asociată cu administrarea perfuziei a determinat întreruperea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 1 pacient (<0,1%). Simptomele frecvente ale reacției asociate cu administrarea perfuziei includ greață, hipertermie și vomă. La momentul atingerii datei limită fixate pentru colectarea datelor, nouăzeci și trei din 94 de pacienți (98,9%) s-au recuperat după reacția asociată cu administrarea perfuziei.

Imunogenitate

La fel ca toate celelalte proteine cu efect terapeutic, cemiplimab este asociat cu un potențial de imunogenitate. În studiile clinice cu 1 029 de pacienți tratați cu cemiplimab, 2,1% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi anti-cemiplimab în cursul tratamentului, cu aproximativ 0,3% dintre pacienți prezentând titruri persistente de anticorpi. Nu a fost observată prezența anticorpilor neutralizanți. Nu au existat dovezi privind modificarea profilului farmacocinetic 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 prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

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, inhibitori PD-1/PD-L1 (receptor al morții celulare programate - 1/ligand al morții programate - 1), codul ATC: L01FF06.

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 (*Programmed cell death-1*, PD-1) și îi blochează interacțiunea cu liganzii acestuia, PD-L1 și PD-L2. Cuplarea PD-1 cu liganzii săi PD-L1 și PD-L2, 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, multicentric, care a înrolat 193 de pacienți cu CCCSm sau CCCSla în Grupuri de la 1 la 3, cu o durată mediană totală combinată de urmărire de 15,7 luni. Durata mediană de urmărire a fost de 18,5 luni în cazul grupului de tratament cu cemiplimab 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni (Q2W) pentru CCCSm (Grupul 1), de 15,5 luni în cazul grupului de tratament cu 3 mg/kg la Q2W pentru CCCSla (Grupul 2) și de 17,3 luni în cazul grupului de tratament cu cemiplimab 350 mg Q3W pentru CCCSm (Grupul 3). În grupul adițional de 165 de pacienți cu CCCS avansat (CCCSm și CCCSla) tratați cu cemiplimab 350 mg la interval de 3 săptămâni (Q3W), durata mediană de urmărire a fost de 8,7 luni (Grupul 6).

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 (SP) 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 (i.v.) până la progresia bolii, apariția toxicității inacceptabile sau încheierea tratamentului planificat [3 mg/kg la Q2W timp de 96 săptămâni (Grupurile 1 și 2) sau 350 mg la Q3W timp de 54 săptămâni (Grupul 3)]. 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 evaluare a 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 (RC) 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 Cercetare și Tratament în domeniul Cancerului (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) (*EORTC Quality of Life Questionnaire-C30*, EORTC QLQ-C30).

În analiza eficacității la 193 de pacienți diagnosticați cu CCCS avansat în cadrul Studiului 1540 Grupurile 1 la 3, 115 erau diagnosticați cu CCCSm, iar 78 cu CCCSla. 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; SP ECOG a fost 0 (44,6%) și 1 (55,4%). La 33,7% dintre pacienți se administrase sistemic anterior minimum o terapie oncologică, la 81,3% 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 bazate pe analiza finală a Studiului 1540 Grupurile 1 până la 3.

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

Criterii finale de evaluare a eficacității	CCCSm cemiplimab: 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni (Grupul 1 de tratament) (N = 59) RCI	CCCSla 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	50,8%	44,9%	46,4%
ÎI 95% pentru RRO	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)
Răspuns complet (RC) ^b	20,3%	12,8%	19,6%
Răspuns parțial (RP)	30,5%	32,1%	26,8%
Boală stabilă (BS)	15,3%	34,6%	14,3%
Boală progresivă (BP)	16,9%	12,8%	25,0%
Durata răspunsului (DR)^a			
Valoare mediană ^c (luni) (ÎI 95%)	NA (20,7; NE)	41,9 (20,5; 54,6)	41,3 (40,8; 46,3)
Interval (luni)	2,8-38,9	1,9-54,6	4,2-46,3
Pacienți care prezintă DR ≥6 luni, %	93,3%	88,6%	96,2%
Intervalul de timp până la apariția răspunsului la tratament (TPR)			
Interval median (luni) (min: max)	1,9 (1,7; 21,8)	2,1 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 22,8)
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP)^{a, c}			
6 luni (ÎI 95%)	66,4% (52,5; 77,1)	72,4% (60,1; 81,5)	60,7% (46,7; 72,1)
12 luni (ÎI 95%)	53,8% (40,0; 65,8)	60,8% (47,8; 71,5)	53,4% (39,5; 65,4)
Supraviețuire generală (SG)^a			
12 luni (ÎI 95%)	81,3% (68,7; 89,2)	91,8% (82,6; 96,2)	72,5% (58,6; 82,5)

ÎI: interval de încredere; RCI: Revizuire efectuată la nivel central, în mod independent; NA: valoarea nu a fost atinsă; NE: neevaluabil.

a. În grupurile de tratament 1, 2 și 3, valorile mediane ale perioadelor de urmărire a evoluției au fost 18,5; 15,5 și respectiv 17,3 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.

CBC

Eficacitatea și siguranța cemiplimab la pacienții cu CBCla sau CBCm, care prezintă progresia bolii în timpul terapiei cu IHH, nu tolerează terapia IHH anterioară sau prezintă doar BS după 9 luni de terapie cu IHH (cu excepția pauzelor de tratament) au fost evaluate în cadrul Studiului 1620, un studiu clinic deschis, multicentric, nerandomizat. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună care au 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 (SP) definit conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG) ≥ 2 .

Pacienților li s-a administrat cemiplimab în doză de 350 mg intravenos (i.v.) 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. Tratamentul a continuat 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 la interval de 12 săptămâni în timpul ciclurilor 6 până la 9. Criteriile finale principale de evaluare a eficacității au fost RRO confirmat și DR, potrivit evaluării prin RCI. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus RRO și DR, în funcție de EMI, SFP, SG, RC, conform evaluării RCI, și timpul până la răspuns. La pacienții cu CBCm fără leziuni țintă vizibile extern, RRO a fost determinat prin RECIST 1.1. 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, efectuate de RCI, ale datelor radiologice (RECIST 1.1) și ale datelor obținute prin fotografie medicală digitală (criterii OMS).

Un total de 138 de pacienți cu CBC avansat a fost inclus în analiza privind eficacitatea în cadrul Studiului 1620, dintre care 84 pacienți erau diagnosticați cu CBCla, iar 54 pacienți cu CBCm.

În grupul CBCla, vârsta mediană a fost de 70,0 ani (interval: 42 de ani până la 89 de 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; SP ECOG a fost 0 (61%) și 1 (39%); la optzeci și trei la sută (83%) dintre pacienți se efectuase anterior cel puțin o intervenție chirurgicală oncologică și la 35% dintre pacienți se efectuaseră anterior peste 3 intervenții chirurgicale oncologice (mediană: 3,0 intervenții, interval: 1 până la 43); la 50% dintre pacienți li se efectuase anterior cel puțin o radioterapie (RT) oncologică (mediană: 1,0 RT, interval: 1 până la 6).

În grupul CBCm, vârsta mediană a fost de 63,5 ani (interval: 38 de ani până la 90 de ani): 27 de pacienți (50%) au avut vârsta <65 de ani și 27 de pacienți (50%) au avut 65 de ani sau mai mult. Pacienții de sex masculin au fost în număr de 38 (70%), iar 47 (87%) de pacienți au fost caucazieni; SP ECOG a fost 0 (67%) și 1 (33%). La optzeci și cinci la sută (85%) dintre pacienți se efectuase anterior cel puțin o intervenție chirurgicală oncologică și la 28% dintre pacienți se efectuaseră anterior peste 3 intervenții chirurgicale oncologice (mediană: 2,0 intervenții, interval: 1 până la 8); la 59% dintre pacienți li se efectuase anterior cel puțin o radioterapie (RT) oncologică (mediană: 1,0 RT, interval: 1 până la 4).

Toți cei 138 de pacienți au fost tratați anterior cu un IHH, iar 12% (16/138) 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 54 de pacienți cu CBCm, 76% (41/54) dintre pacienți au întrerupt terapia cu IHH din cauza evoluției bolii, 33% (18/54) dintre pacienți au întrerupt terapia cu IHH din cauza intoleranței și 6% (3/54) 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 în carcinomul bazocelular local avansat și metastazat

Criterii finale de evaluare a eficacității	CBCla	CBCm
	cemiplimab 350 mg la interval de 3 săptămâni	cemiplimab: 350 mg la interval de 3 săptămâni
	N = 84	N = 54
	RCI	RCI
Cel mai bun răspuns general (BRG)^{a,b,c}		
Rată de răspuns obiectiv (RRO: RC+RP) (Î 95%)	27 (32,1%) (22,4, 43,2)	12 (22,2%) (12,0, 35,6)
Rată de răspuns complet (RC) ^d (Î 95%)	6 (7,1%) (2,7, 14,9)	1 (1,9%) (0,0, 9,9)
Rată de răspuns parțial (RP)	21 (25,0%)	11 (20,4%)
Rată de boală progresivă (BP)	9 (10,7%)	16 (29,6%)
Durata răspunsului (DR)	N=27 respondenți	N=12 respondenți
Valoare mediană ^e (luni) (Î 95%)	NA (15,5, NE)	16,7 (9,8, NE)
Interval (observat) (luni)	2,1 - 36,8+	9,0 - 25,8+
Pacienți care prezintă DR ≥6 luni, % ^e (Î 95%)	88,5% (68,4, 96,1)	100,0% (100, 100)
Intervalul de timp până la apariția răspunsului la tratament (TPR)	N=27 respondenți	N=12 respondenți
Interval median (luni)	4,3	3,1
Interval	(2,1 - 21,4)	(2,0 - 10,5)

Î: interval de încredere; +: semnifică faptul că se afla în curs de desfășurare la ultima evaluare; RCI: Revizuire centrală independentă; NA: valoarea nu a fost atinsă; NE: nu se poate evalua.

- a. Valorile mediane ale perioadelor de monitorizare: CBCla: 15,9 luni, CBCm: 8,4 luni.
- b. 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.
- c. Include 3 pacienți CBCm 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 RP pentru 1 pacient și BS pentru 2 pacienți.
- d. Pentru pacienții cu CBC local avansat din Studiul 1620 a fost necesară biopsia pentru a se confirma răspunsul complet.
- e. 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.

NSCLC

Cemiplimab ca monoterapie în tratamentul de primă linie al NSCLC

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 dubletă de platină la pacienții cu NSCLC avansat local, care nu au fost candidați pentru chimioterapie definitivă, sau cu NSCLC metastazat care au prezentat expresie PD-L1 tumorală ≥50%, folosind testarea pharmDx PD-L1 IHC 22C3.

Au fost înregistrați în total 710 pacienți.

Studiul a exclus pacienții cu mutații genomice EGFR, ALK sau ROS1, scor de performanță ECOG (SP) ≥ 2 , afecțiuni medicale care necesită imunosupresie sistemică, infecție necontrolată cu virusul hepatitei B (VHB) sau hepatitei C (VHC) 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.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (non-scuamos vs scuamos) și de regiunea geografică (Europa, Asia sau Restul Lumii). Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra cemiplimab 350 mg intravenos (i.v.) o dată la 3 săptămâni timp de până la 108 săptămâni sau la alegerea investigatorului următoarele regimuri de chimioterapie cu dubletă de platină pentru 4 sau 6 cicluri: paclitaxel + cisplatină sau carboplatină; gemcitabine + cisplatină sau carboplatină; sau pemetrexed + cisplatină sau carboplatină urmată de întreținere opțională cu pemetrexed (Acest regim nu a fost recomandat pentru pacienții cu NSCLC scuamos).

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 independentă de analiză (CIA) 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 CIA 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 CIA, 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 (SFP), conform evaluării de CIA 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 de 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 SP ECOG 0 și 1 la 27%, respectiv 73% dintre aceștia și 12% aveau istoric de metastaze cerebrale. Caracteristicile bolii au fost avansat local (16%), metastazat (84%), scuamos (44%) și non-scuamos (56%).

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic la nivelul SG 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 de evaluare a eficacității ^a	Cemiplimab 350 mg o dată la 3 săptămâni N = 356	Chimioterapie N = 354
Supraviețuire generală (SG)		
Număr de decese, n (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Mediană în 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 ^d	0,0022	
Rata de SG la 12 luni (Î 95%) ^b	70% (64, 75)	56% (49, 62)
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP)		
Număr de evenimente, n (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Mediană în 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 SFP la 12 luni (ÎI 95%) ^b	38% (32, 44)	7% (4, 11)
Rata de răspuns obiectiv (%)^c		
RRO (ÎI 95%)	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
Mediană (luni) ^b	21,0	6,0
Interval (luni)	(1,9+, 23,3+)	(1,3+, 16,5+)
Pacienți cu DR urmărit ≥ 6 luni, %	69%	41%

ÎI: interval de încredere; NE: nu se poate evalua; +: Răspuns în curs

a. Valorile mediane ale perioadelor de urmărire: cemiplimab: 13,1 luni; chimioterapie: 13,1 luni.

b. În funcție de estimarea Kaplan-Meier.

c. În funcție de modelul de pericole proporțional stratificat.

d. În funcție de valoarea p bilaterală.

e. În funcție de intervalul exact de încredere Clopper-Pearson

Figura 1: SG în Studiul 1624 în NSCLC

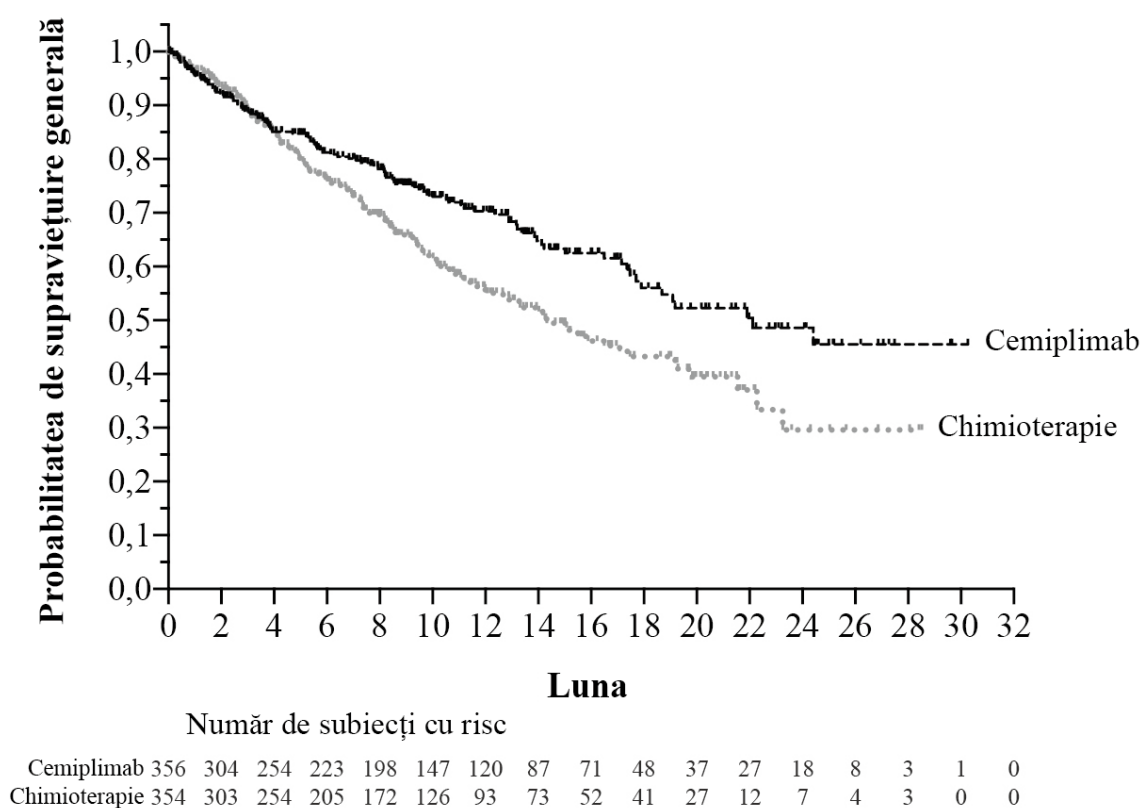
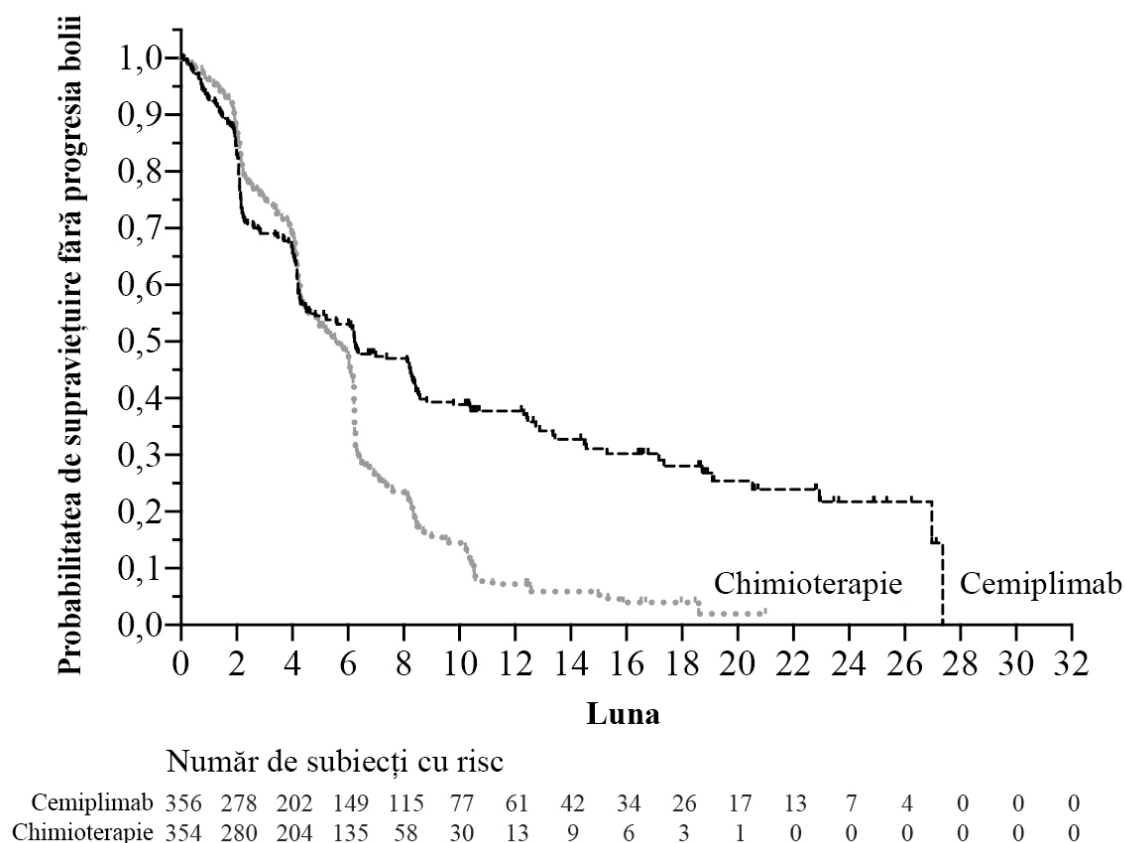


Figura 2: SFP în Studiul 1624 în NSCLC



Cemiplimab în asociere cu chimioterapie pe bază de platină în tratamentul de primă linie al NSCLC

Eficacitatea și siguranța cemiplimab în asociere cu chimioterapia pe bază de platină au fost evaluate în Studiul 16113, un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat activ, la care au participat 466 de pacienți cu NSCLC local avansat, care nu erau eligibili pentru chimio-radioterapia definitivă sau cu NSCLC metastazat, indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1 și care nu au utilizat anterior tratament sistemic pentru NSCLC metastazat. Pentru înrolarea în Studiul 16113 nu a fost necesară testarea pentru aberații tumorale genomice, altele decât EGFR, ALK sau ROS1.

Pacienți cu aberații tumorale genomice EGFR, ALK sau ROS1, afecțiuni care au necesitat imunosupresie sistemică, infecție activă cu virusul hepatitei B (VHB) sau cu virusul hepatitei C (VHC), infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) necontrolată sau cu boală autoimună în curs sau recentă care necesită terapie sistemică nu au fost eligibili. Pacienții cu antecedente de metastaze cerebrale au fost eligibili dacă au fost tratați adecvat și statusul neurologic a revenit la valoarea inițială cu cel puțin 2 săptămâni înainte de randomizare. Nu a fost necesară confirmarea radiologică a stabilității sau a răspunsului.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (non-scuamos comparativ cu scuamos) și expresia PD-L1 (<1% față de 1% până la 49% față de $\geq 50\%$) conform testului VENTANA PD-L1 (SP263). Pacienții au fost randomizați (2:1) fie în grupul cu administrare intravenoasă (i.v.) de cemiplimab 350 mg la interval de 3 săptămâni, timp de 108 săptămâni, plus chimioterapie pe bază de platină la interval de 3 săptămâni pentru 4 cicluri sau în grupul cu administrare intravenoasă (i.v.) de placebo la interval de 3 săptămâni, timp de 108 săptămâni, plus chimioterapie pe bază de platină la interval de 3 săptămâni, timp de 4 cicluri.

Tratamentul cu cemiplimab sau administrarea de placebo au fost continuate până la apariția progresiei bolii definite de RECIST 1.1, până la apariția toxicității inacceptabile sau până la 108 săptămâni. Tratamentul cu chimioterapie a fost administrat timp de 4 cicluri, urmat de menținerea terapiei cu pemetrexed, conform indicațiilor clinice sau până la apariția progresiei bolii definite RECIST 1.1 sau a toxicității inacceptabile. Chimioterapia din Studiul 16113 a constat în carboplatină sau cisplatină în asocieră cu paclitaxel sau pemetrexed, cu terapie de întreținere obligatorie pentru schemele cu pemetrexed. Evaluarea statusului tumorii a fost efectuată la interval de 9 săptămâni, începând cu săptămâna 9, în timpul anului 1 și la interval de 12 săptămâni, începând cu săptămâna 55, în timpul anului 2. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea generală (SG). Criteriile finale secundare conform evaluării de CIA în regim orb, folosind RECIST 1.1 au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și rata de răspuns obiectiv (RRO).

Dintre cei 466 de pacienți, 327 (70%) au prezentat expresia tumorală PD-L1 ($\geq 1\%$ din celulele tumorale). Dintre aceștia, 217 pacienți erau în grupul de tratament cu cemiplimab în asocieră cu chimioterapie și 110 pacienți în grupul cu administrare de placebo și chimioterapie. Caracteristicile inițiale a celor 327 de pacienți cu expresia tumorală PD-L1 $\geq 1\%$ din celulele tumorale au fost: vârsta mediană 62 de ani (38% aveau vârsta de 65 de ani sau peste), 83% au fost de sex masculin, 87% au fost caucazieni, un scor de performanță ECOG 0 și 1 la 16% și, respectiv, 83% și 6% aveau istoric de metastaze cerebrale; 51% dintre pacienți erau fumători actuali, 34% erau foști fumători și 15% nu au fumat niciodată (mai puțin de 100 de țigări per viață). Caracteristicile bolii au fost: avansat local (14%), metastazat (86%), scuamos din punct de vedere histologic (45%) și non-scuamos din punct de vedere histologic (55%).

La analiza primară în populația totală, cu durată mediană a urmăririi de 16,4 luni, studiul a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG la pacienții randomizați la cemiplimab în asocieră cu chimioterapie, comparativ cu placebo în asocieră cu chimioterapie.

În Tabelul 6 și Figura 3 sunt prezentate rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu expresia tumorală PD-L1 $\geq 1\%$.

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea pentru cancerul pulmonar fără celule mici din Studiul 16113 (la pacienții cu expresia tumorală PD-L1 $\geq 1\%$)^a

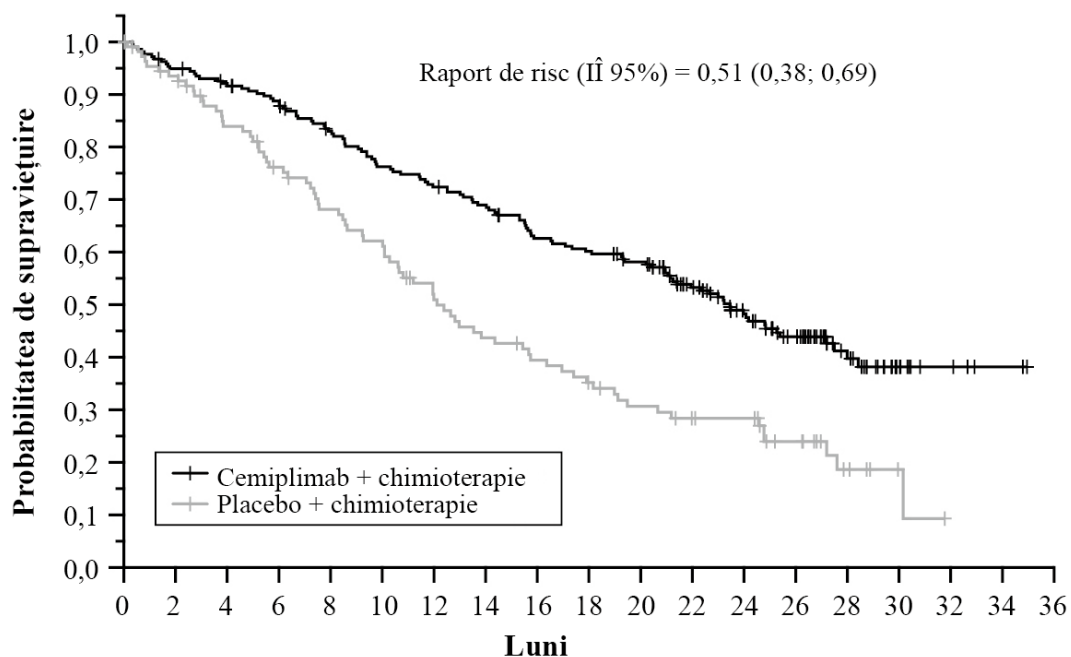
Criterii finale de evaluare a eficacității ^a	Cemiplimab în asociere cu chimioterapie N = 217	Placebo și chimioterapie N = 110
Supraviețuire generală (SG)		
Număr de decese, n (%)	78 (35,9)	55 (50,0)
Mediană în luni (ÎI 95%) ^b	21,9 (17,3, NE)	12,6 (10,3, 16,4)
Raport de risc (ÎI 95%) ^c	0,55 (0,39, 0,78)	
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP)		
Număr de evenimente, n (%)	134 (61,8)	86 (78,2)
Mediană în luni (ÎI 95%) ^b	8,5 (6,7, 10,7)	5,5 (4,3, 6,2)
Raport de risc (ÎI 95%) ^c	0,48 (0,36, 0,63)	
Rata de răspuns obiectiv (RRO) (%)		
RRO (ÎI 95%) ^d	47,9 (41,1, 54,8)	22,7 (15,3, 31,7)
Rata de răspuns complet (RC)	2,8	0
Rata de răspuns parțial (RP)	45,2	22,7
Durata de răspuns (DR)		
Mediană, luni ^b (interval)	15,6 (1,7, 18,7+)	4,9 (1,9, 18,8+)

ÎI: interval de încredere; NE: nu se poate evalua; +: Răspuns în curs (Data limită fixată pentru colectarea datelor – 14 iunie 2021)

- a. Valorile mediane ale perioadelor de urmărire: cemiplimab și chimioterapie: 15,9 luni; placebo și chimioterapie: 16,1 luni.
- b. În funcție de estimarea Kaplan-Meier.
- c. În funcție de modelul de pericol proporțional stratificat.
- d. În funcție de intervalul exact de încredere Clopper-Pearson

La momentul analizei finale prespecificate, pacienții cu expresia tumorală PD-L1 $\geq 1\%$ randomizați la cemiplimab în asociere cu chimioterapie, la o durată mediană de urmărire de 27,9 luni, au continuat să prezinte o supraviețuire semnificativă clinic și un beneficiu de supraviețuire fără progresie a bolii, comparativ cu chimioterapia administrată singură.

Figura 3: SG în Studiul 16113 în NSCLC (la pacienții cu expresia tumorală PD-L1 $\geq 1\%$) – Analiză finală^a

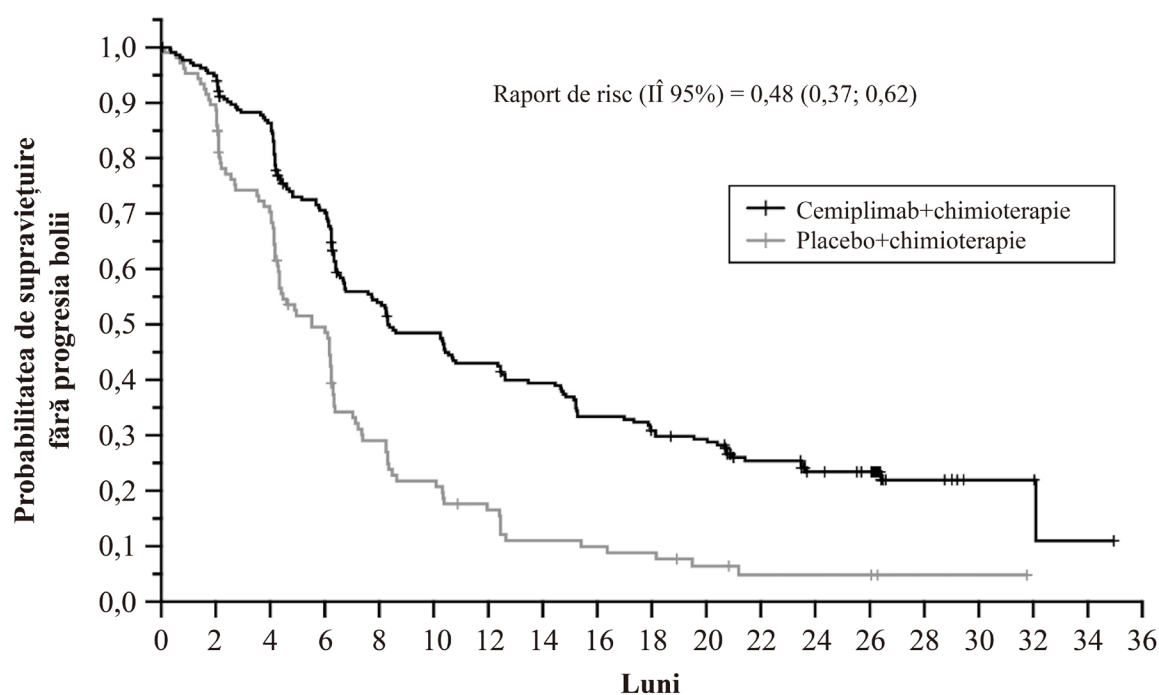


Număr de subiecți cu risc

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

^a Pe baza analizei de SG finale specificate de protocol (Data limită fixată pentru colectarea datelor – 14 iunie 2022)

Figura 4: SFP în Studiul 16113 în NSCLC (la pacienții cu expresia tumorală PD-L1 $\geq 1\%$) – (Analiză finală)^a



Număr de subiecți cu risc																	
Cemiplimab + chimioterapie	217	203	182	146	109	97	86	78	66	60	56	41	32	29	10	3	3
Placebo + chimioterapie	110	95	72	49	28	21	15	10	9	8	5	3	3	3	1	1	0

^a Pe baza analizei de SFP bolii finale specificate de protocol (Data limită fixată pentru colectarea datelor – 14 iunie 2022)

Cancer de col uterin

Eficacitatea și siguranța cemiplimab la paciențele cu cancer de col uterin recurent sau metastazat, ale căror tumori au progresat în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină, cu sau fără bevacizumab, au fost evaluate în cadrul Studiului 1676, un studiu clinic deschis, multicentric, randomizat. Paciențele au fost înrolate indiferent de statutul expresiei tumorale PD-L1. Studiul a exclus paciențe cu boală autoimună care au necesitat tratament sistemic cu medicamente imunosupresoare într-un interval de 5 ani și tratament prealabil cu anticorpi anti-PD-1/PD-L1.

Factorii de stratificare pentru analiza eficacității au fost regiunea geografică (America de Nord, Asia, Restul Lumii) și histologia (histologie scuamoasă [CSC], adenocarcinom/histologii adenoscuamoase [AC]). Randomizarea a fost, de asemenea, stratificată în funcție de faptul dacă paciențele au utilizat sau nu tratament prealabil cu bevacizumab și starea de performanță conform ECOG. Paciențele au fost randomizate (1:1) pentru a li se administra intravenos cemiplimab 350 mg la interval de 3 săptămâni sau chimioterapie intravenoasă, cu pemetrexed, topotecan, irinotecan, gemcitabină sau vinorelbină, la alegerea investigatorului, timp de până la 96 de săptămâni.

Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau finalizarea tratamentului planificat. Evaluările tumorii au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 24 de săptămâni și la interval de 12 săptămâni ulterior. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea generală (SG) în CSC urmat de populația totală. Criteriile finale secundare au inclus SFP, RRO conform RECIST 1.1 și DR în funcție de evaluarea medicului investigator.

Vârsta mediană a fost 51 de ani (de la 22 până la 87 de ani); 63% au fost caucaziene, 29% asiatice, 3,5% aparțineau rasei negre; 49% au utilizat tratament prealabil cu bevacizumab, 47% aveau un scor de performanță SP ECOG 0 și 53% aveau un scor de performanță SP ECOG 1; 78% aveau CSC și 22% aveau AC, 94% aveau boală metastazată; 57% au utilizat anterior o linie de tratament pentru boală recurentă sau metastazată și 43% au utilizat anterior >1 linie de tratament pentru boală recurentă sau metastazată. Durata mediană a urmăririi pentru analiza primară în populația totală a fost de 18,2 luni.

Cemiplimab a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG atât în CSC, cât și în populația totală, comparativ cu chimioterapia.

În Tabelul 7, Figura 5 și Figura 6 sunt prezentate rezultatele privind eficacitatea.

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea pentru cancerul de col uterin din Studiul 1676

	Histologie scuamoasă (CSC) (N=477)		Populația totală (N=608)	
Criterii finale de evaluare a eficacității	cemiplimab 350 mg la interval de 3 săptămâni (n=239)	chimioterapie (n=238)	cemiplimab 350 mg la interval de 3 săptămâni (n=304)	chimioterapie (n=304)
Supraviețuire generală (SG) ^a				
Număr de decese, n (%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)
Mediană în luni (Î 95%) ^b	11,1 (9,2, 13,4)	8,8 (7,6, 9,8)	12,0 (10,3, 13,5)	8,5 (7,5, 9,6)
Raport de risc (Î 95%) ^c	0,73 (0,58, 0,91)		0,69 (0,56, 0,84)	
Valoare p ^d	0,00306		0,00011	
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP) ^a				
Număr de evenimente, n (%)	197 (82,4%)	214 (89,9%)	253 (83,2%)	269 (88,5%)
Mediană în luni (Î 95%) ^b	2,8 (2,6, 4,0)	2,9 (2,7, 3,9)	2,8 (2,6, 3,9)	2,9 (2,7, 3,4)
Raport de risc (Î 95%) ^c	0,71 (0,58, 0,86)		0,75 (0,62, 0,89)	
Valoare p ^d	0,00026		0,00048	
Rata de răspuns obiectiv (%) ^a				
RRO (Î 95%) ^c	17,6 (13,0, 23,0)	6,7 (3,9, 10,7)	16,4 (12,5, 21,1)	6,3 (3,8, 9,6)
Durata de răspuns (DR) ^a	N=42	N=16	N=50	N=19
Mediană (luni) ^b (Î 95%)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (4,2, 7,7)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (5,1, 7,7)

a. Valorile mediane ale perioadelor de urmărire: 18,2 luni. (Data limită fixată pentru colectarea datelor – 04 ianuarie 2021)

b. În funcție de estimarea Kaplan-Meier.

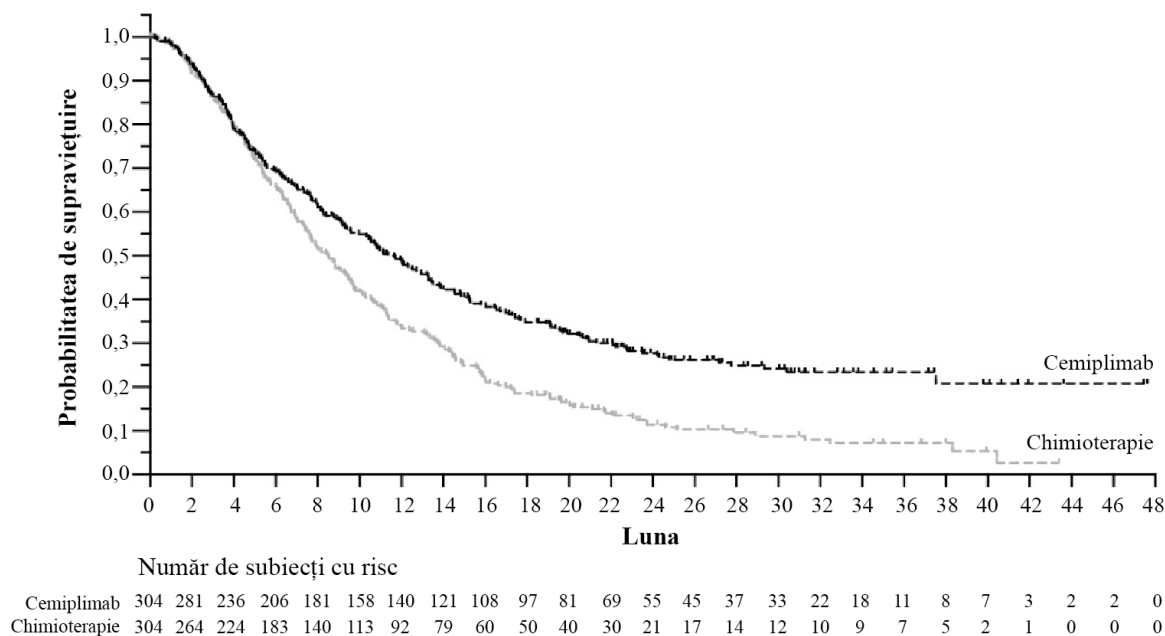
c. În funcție de modelul de risc stratificat în funcție de histologie și regiunea geografică.

d. Valoarea p unilaterală pe baza modelului de risc stratificat (cemiplimab față de chimioterapie)

e. În funcție de intervalul exact de încredere Clopper-Pearson.

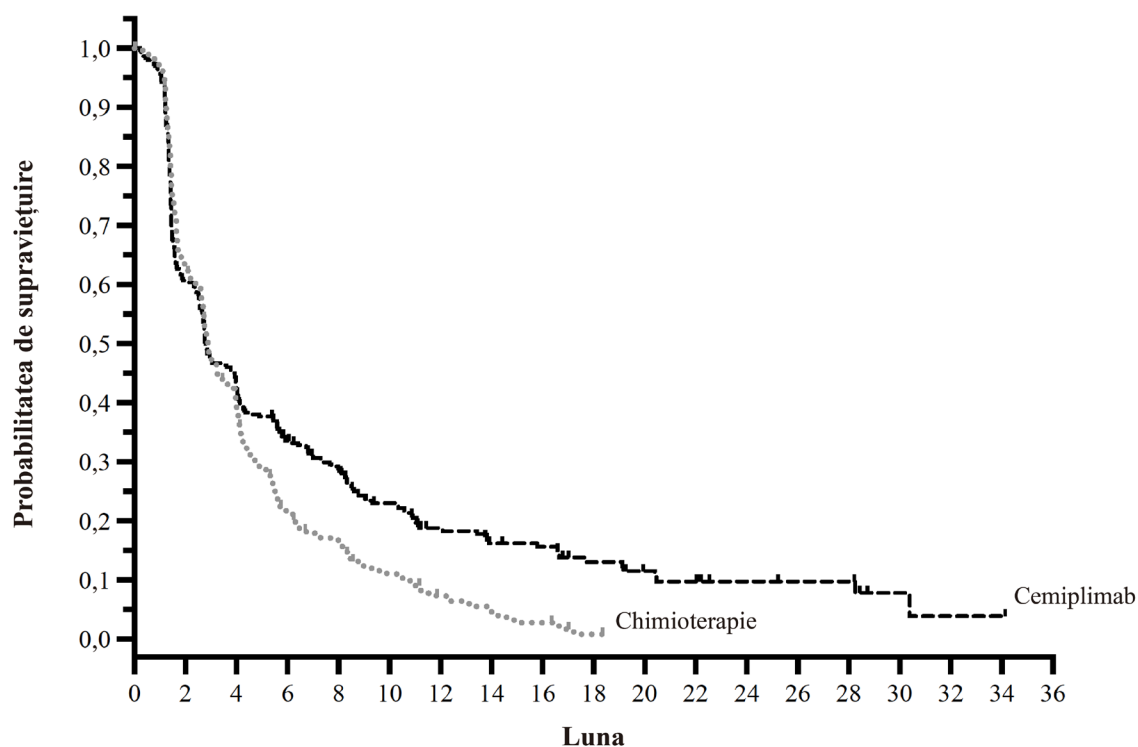
Într-o analiză exploratorie actualizată a SG (data limită fixată pentru colectarea datelor – 04 ianuarie 2022), la o durată mediană a urmăririi de 30,2 luni, cemiplimab a demonstrat un beneficiu continuu de supraviețuire, comparativ cu chimioterapia (RR: 0,66, II 95% [0,55, 0,79]) (vezi Figura 5).

Figura 5: SG în Studiul 1676 în cancerul de col uterin – Populația totală (Analiza actualizată)^a



^a. Pe baza rezultatelor unei analize actualizate a SG, care a fost efectuată la un an după analiza primară.

Figura 6: SFP în Studiul 1676 în cancerul de col uterin – Populația totală (Analiza primară)



Număr de subiecți cu risc

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

Analize de subgrup:

Într-o analiză de subgrup a supraviețuirii globale, în funcție de histologie, bazată pe analiza SG exploratorie actualizată, raportul de risc (RR) pentru grupul CSC a fost de 0,69 (ÎI 95%: 0,56, 0,85), iar pentru grupul AC a fost de 0,55 (ÎI 95%: 0,36, 0,81).

S-a efectuat o analiză exploratorie de subgrup a supraviețuirii în funcție de statusul expresiei celulelor tumorale (TC) PD-L1, utilizând o analiză de studiu clinic (testul VENTANA PD-L1 SP263). Dintre cele 608 paciente înrolate, 42% dintre paciente au avut probe care au fost testate pentru PD-L1. Dintre aceste probe, 64% au fost PD-L1 $\geq 1\%$ și 36% au fost PD-L1 $< 1\%$. În cadrul analizei exploratorii actualizate a SG cu valorile mediane ale perioadelor de urmărire a evoluției de 30,2 luni, RR pentru PD-L1 $\geq 1\%$ a fost 0,70 (ÎI 95%: 0,48, 1,01) și RR pentru PD-L1 $< 1\%$ a fost 0,85 (ÎI 95%: 0,53, 1,36).

Vârstnici

Monoterapie

Dintre cei 1 281 de pacienți cărora li s-a administrat cemiplimab în monoterapie în studiile clinice, 52,2% (669/1 281) au avut vârsta sub 65 de ani, 25,9% (332/1 281) au avut vârsta cuprinsă între 65 de ani și mai puțin de 75 de ani, iar 21,9% (280/1 281) 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 mai tineri. 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 tratați cu cemiplimab în monoterapie.

Terapie în asociere

Dintre cei 312 pacienți tratați cu cemiplimab în asociere cu chimioterapie, 59% (184/312) au avut vârsta sub 65 de ani, 35,3% (110/312) au avut vârsta cuprinsă între 65 de ani și mai puțin de 75 de ani și 5,8% (18/312) au avut vârsta de 75 de ani sau peste.

Per total nu au fost observate diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții vârstnici și pacienții mai tineri tratați cu cemiplimab în asociere cu chimioterapie pe bază de platină.

Copii și adolescenți

Eficacitatea, siguranța și farmacocinetica cemiplimab au fost evaluate la 57 de pacienți copii, adolescenți și adulți tineri cu tumori solide și ale SNC recidivate sau refractare, gliom difuz cu infiltrare a trunchiului cerebral (DIPG) nou diagnosticat, gliom de grad înalt (HGG) nou diagnosticat sau HGG recurent în studiul 1690. Studiul, un studiu în regim deschis, multicentric, a constat din două faze, Faza 1 și Faza de eficacitate, desfășurate în paralel.

În Faza 1, au fost evaluate siguranța și farmacocinetica cemiplimab în monoterapie la 25 de pacienți (cu vârsta de la 0 la 18 ani): 8 pacienți cu tumori solide recidivate sau refractare și 17 pacienți cu tumori ale SNC recidivate sau refractare. La șaisprezece pacienți cu tumori solide sau ale SNC s-a administrat o doză de cemiplimab de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni și la 9 pacienți cu tumori ale SNC li s-a administrat o doză de cemiplimab de 4,5 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. În Faza de eficacitate, au fost evaluate eficacitatea și siguranța cemiplimab în asociere cu radioterapie la 32 de pacienți (cu vârsta de la 3 la 25 de ani) cu tumori ale SNC; 11 pacienți cu DIPG nou diagnosticat, 12 pacienți cu HGG nou diagnosticat și 9 pacienți cu HGG recurent. Tuturor pacienților cu vârsta de minim 12 ani li s-a administrat o doză de cemiplimab de 3 mg/kg, iar pacienților cu vârsta între 3 și până la 12 ani li s-a administrat o doză de cemiplimab de 4,5 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. Cemiplimab a fost administrat cu ajutorul unei perfuzii intravenoase timp de 30 de minute.

Eficacitatea cemiplimab în asociere cu radioterapie nu a fost stabilită la populațiile studiate, deoarece nu a fost demonstrată o ameliorare a SG sau SFP din datele anterioare.

Nu au fost identificate riscuri sau semnale de siguranță noi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Date privind concentrația plasmatică de la 1 063 de pacienți cu tumori solide diverse, cărora li s-a administrat intravenos cemiplimab, au fost combinate într-o analiză FC populațională.

În cazul dozei de 350 mg administrate la interval de 3 săptămâni (Q3W), concentrațiile medii de cemiplimab la starea de echilibru farmacocinetic au variat între o valoare a C_{trough} de 59 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 tumori solide, expunerea la doze de 350 mg cemiplimab administrat la interval de 3 săptămâni (Q3W) în condițiile stării de echilibru este similară cu expunerea la doze de 3 mg/kg administrate la interval de 2 săptămâni (Q2W).

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 5,9 litri. T_{max} median 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 0,25 l/zi. Aparent, clearance-ul total scade cu aproximativ 11% în timp, rezultând o valoare a clearance-ului la starea de echilibru farmacocinetic (Cl_{se}) de 0,22 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 22 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 FC 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.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica la populația de copii și adolescenți a fost estimată pe baza unui model de FC actualizat pentru populație, care conținea date de FC provenite de la 1227 de pacienți cu diverse tumori solide cărora li s-a administrat intravenos cemiplimab în monoterapie, cumulate cu datele de FC provenite de la 55 de pacienți adulți tineri cu vârsta între 1 și 24 de ani, cărora li s-a administrat cemiplimab intravenos la doze de 3 mg/kg sau 4,5 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, cu sau fără radioterapie. Expunerea la pacienții copii și adolescenți a fost comparabilă cu cea a adulților cărora li s-a administrat cemiplimab intravenos 350 mg la fiecare 3 săptămâni, cu o expunere ușor mai mare observată la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 ani cărora li s-a administrat o doză de 4,5 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. În ansamblu, cea mai scăzută mediană estimată a $C_{trough,ss}$ și cea mai mare valoare a $C_{max,ss}$ pentru toți pacienții copii și adolescenți s-a încadrat în intervalul observat pentru pacienții adulți cărora li s-a administrat intravenos o doză de 350 mg la fiecare 3 săptămâni.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra expunerii la cemiplimab a fost evaluat cu ajutorul unei analize FC 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; $n = 7$). 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 FC 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 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-PD-1/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
4 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
Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă soluția diluată nu este administrată imediat, perioadele și condițiile de păstrare în uz, înainte de utilizare, sunt în responsabilitatea utilizatorului.

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată după cum urmează:

- 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.
sau
- în frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, timp de maximum 10 zile 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.

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 condițiile 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: 01 iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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**

**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 privind siguranța 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.

**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.

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, polisorbat 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(ELE) 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 nementionate 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 vi se administreze 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.
- 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 acționat bine sau nu a fost bine tolerat.
- unui tip de cancer pulmonar numit cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), în stadiu avansat.
- unui tip de cancer numit cancer de col uterin care s-a agravat în timpul sau după chimioterapie.

LIBTAYO poate fi administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul NSCLC. Este important să citiți și prospectele pentru chimioterapia specifică care vi se administrează. Dacă aveți întrebări despre aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

LIBTAYO acționează ajutând sistemul dumneavoastră imunitar să lupte împotriva cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze 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.

LIBTAYO acționează asupra sistemului dvs. imunitar. Poate provoca inflamație în anumite părți ale corpului. Riscul dvs. de apariție a acestor reacții adverse poate fi mai mare dacă aveți deja o boală autoimună (o afecțiune în care organismul atacă propriile celule). De asemenea, puteți prezenta exacerbări frecvente ale bolii dvs. autoimune, care, în majoritatea cazurilor, sunt ușoare.

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, inclusiv cetoacidoză diabetică (prezența de acid în sânge, produs din cauza diabetului)
- Probleme cu rinichii (nefrită și insuficiență renală)
- Probleme la nivelul sistemului nervos central (cum ar fi meningită)
- Reacții legate de administrarea perfuziei
- Probleme la nivelul mușchilor (inflamație a mușchilor denumită miozită)
- Inflamația mușchiului inimii (miocardită)
- O boală în care sistemul imunitar produce prea multe celule normale care luptă împotriva infecțiilor, numite histiocite și limfocite, care pot cauza diverse simptome (limfohistiocitoză hemofagocitară) (vezi „Reacții adverse posibile” pentru lista semnelor și simptomelor)
- Probleme în alte zone ale organismului (vezi „Reacții adverse posibile”)

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 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 ratați 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 înmănat 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 ulceratii 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 scaune 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 vânătăi 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 sau de cetoacidoză diabetică**, cum sunt senzație de foame sau sete mai accentuată ca de obicei, nevoie de a urina mai des, scădere în greutate, durere de stomac, senzație de oboseală sau stare de rău, respirație rapidă și profundă, confuzie, somnolență neobișnuită, miros dulce al respirației, un gust dulce sau metalic în gură, sau un miros diferit al urinei sau al transpirației.
- **Probleme cu rinichii (nefrită și insuficiență renală)**, cum sunt eliminarea unor cantități de urină mai puțin frecvent ca de obicei, urinare cu sânge, glezne umflate și senzație de foame mai redusă 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 inima bate neregulat 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, mărirea ficatului și/sau splinei, mărirea ganglionilor limfatici.

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

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

- senzație de oboseală
- durere musculară sau osoasă
- erupții trecătoare pe piele
- diaree (scaune moi)
- număr scăzut de eritrocite
- greață
- poftă de mâncare scăzută
- mâncărime
- constipație
- tuse
- durere de stomac (durere abdominală)
- infecția tractului respirator superior.

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

- vărsături
- senzație de lipsă de aer
- febră
- infecția tractului urinar
- dureri de cap
- umflare (edem)
- probleme cu glanda tiroidă (hipertiroidism și hipotiroidism)

- tensiune arterială mare
- valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge
- zone de piele groasă, solzoasă sau cu cruste (keratoză actinică)
- tuse, inflamație la nivelul plămânilor
- reacții legate de administrarea perfuziei
- inflamație la nivelul ficatului
- inflamație la nivelul intestinelor (diaree, mai multe borborisme ca de obicei, scaune de culoare neagră sau cu aspect de gudron, dureri de burtă (abdomen) severe sau sensibilitate la nivelul abdomenului)
- inflamație la nivelul gurii
- 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.

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

- dureri articulare, umflare la nivelul articulațiilor, poliartrită și lichid la nivelul articulațiilor
- vânătăi pe piele sau sângerări
- inflamație la nivelul tiroidei
- inflamație la nivelul mușchiului inimii, care se poate manifesta prin dificultate la respirație, bătăi neregulate ale inimii, senzație de oboseală sau dureri în piept
- 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
- uscăciune la nivelul multor zone ale organismului, de la gură la ochi, nas, gât și straturile superficiale ale pielii.
- inflamație la nivelul mușchilor, care poate include durere sau slăbiciune musculară (miozită) și poate fi asociată cu o erupție trecătoare pe piele (dermatomiozită)
- inflamație a mucoasei stomacului
- durere sau rigiditate musculară (polimialgie reumatică)

Rare (pot apărea până la 1 din 1 000 persoane):

- 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, sau cetoacidoză diabetică
- dureri, iritație, mâncărime sau înroșire la nivelul ochilor, inflamație, vedere neclară, sensibilitate la lumină însoțită de disconfort (uveită și keratită)
- o inflamație trecătoare la nivelul nervilor, care provoacă durere, slăbiciune și paralizie la nivelul extremităților
- o afecțiune în care mușchii devin slăbiți și obosesc cu ușurință, dureri musculare

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

- rejet de alogrefă la pacienți cu transplant de organe.
- inflamație a vezicii urinare. Semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior.
- limfohistiocitoză hemofagocitară. O boală în care sistemul dumneavoastră imunitar produce prea multe celule normale care luptă împotriva infecțiilor, numite histiocite și limfocite. Simptomele pot include mărirea a ficatului și/sau splinei, erupție pe piele, mărirea ganglionilor limfatici, probleme respiratorii, apariția de vânătăi cu ușurință, probleme renale și cardiace.
- boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten).

- lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină).

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

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

- număr scăzut de eritrocite
- cădere a părului
- durere musculară sau osoasă
- greață
- senzație de oboseală
- inflamație la nivelul nervilor, care provoacă furnicături, amorțeală, slăbiciune sau durere însoțită de senzație de arsură la nivelul brațelor sau picioarelor
- valori crescute ale zahărului în sânge
- senzație de foame redusă
- valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge
- scădere a numărului de globule albe (neutrofile)
- constipație
- scădere a numărului de trombocite
- dificultăți la respirație
- erupție trecătoare pe piele
- vărsături
- pierdere în greutate
- probleme cu somnul
- diaree (scaune moi)
- niveluri scăzute în sânge ale unei proteine numite „albumină”.

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

- valori anormale la testele funcției rinichilor
- probleme cu glanda tiroidă (hipertiroidism și hipotiroidism)
- tuse, inflamație la nivelul plămânilor
- mâncărime
- inflamație la nivelul rinichilor
- 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)
- dureri articulare, umflare la nivelul articulațiilor, poliartrită și lichid la nivelul articulațiilor.

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

- inflamație la nivelul tiroidei
- reacții legate de administrarea perfuziei
- 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.

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

- boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)
- lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină).

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 prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). 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 punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă soluția diluată nu este administrată imediat, perioadele și condițiile de păstrare în uz, înainte de utilizare, sunt în responsabilitatea utilizatorului.

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată după cum urmează:

- 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.
sau
- în frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, timp de maximum 10 zile din momentul pregătirii soluției perfuzabile și până la încheierea administrării perfuziei. Soluția diluată trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare.

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, polisorbitat 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

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: 8 800 33598

България

Medison Pharma Bulgaria Ltd.
Тел.: 008002100419

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: 80065169

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: 800 004 4845

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: 00800 44146336

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

Polska

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

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

Hrvatska

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

România

Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Slovenija

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

Ísland

Regeneron Ireland DAC

Sími: 800 4431

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.

Tel: 0800 123 255

Italia

Regeneron Italy S.r.l.

Tel: 800180052

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC

Puh/Tel: 0800 772223

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: 800 925 47

Sverige

Regeneron Ireland DAC

Tel: 0201 604786

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA

Tel: 8000 5874

Acest prospect a fost revizuit în:

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 7 ml (350 mg) 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.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă soluția diluată nu este administrată imediat, perioadele și condițiile de păstrare în uz, înainte de utilizare, sunt în responsabilitatea utilizatorului.

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată după cum urmează:

- 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.
sau
- în frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, timp de maximum 10 zile 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, aprotogen, 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 ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru cemiplimab, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind riscul crescut de reacții adverse mediate imun (EAmi) la pacienții cu boală autoimună preexistentă din literatura științifică și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că relația dintre cemiplimab și un risc crescut de EAmi la pacienții cu boală autoimună preexistentă este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile privind produsul cemiplimab trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru cemiplimab, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin cemiplimab este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.