

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LIBTAYO 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 50 mg cemiplimab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg cemiplimab σε 7 ml διαλύματος.

Το cemiplimab παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε καλλιέργεια εναιωρήματος κυττάρων ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με pH 6,0 και ωσμωμοριακότητα μεταξύ 300 και 360 mmol/kg. Το διάλυμα μπορεί να περιέχει ίχνη διάφανων έως λευκών σωματιδίων σε ένα φιαλίδιο μιας χρήσης.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος

Το LIBTAYO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μεταστατικού ή τοπικά προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος του δέρματος (mCSCC ή IaCSCC) σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία, που έχουν στόχο την ίαση.

#### Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα

Το LIBTAYO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος (IaBCC ή mBCC) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου ή έχουν δυσανεξία σε αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog (HH).

#### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Το LIBTAYO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση πρώτης γραμμής του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ενήλικες ασθενείς που εκφράζουν PD-L1 (σε  $\geq 50\%$  των νεοπλασματικών κυττάρων), χωρίς ανωμαλίες EGFR, ALK ή ROS1, οι οποίοι έχουν:

- τοπικά προχωρημένο NSCLC, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για οριστική χημειοακτινοθεραπεία ή
- μεταστατικό NSCLC.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να εποπτεύεται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

### Εξετάσεις PD-L1 για ασθενείς με NSCLC

Για τη μονοθεραπεία με cemiplimab, οι ασθενείς πρέπει να επιλέγονται βάσει της έκφρασης του PD-L1 του όγκου με τη χρήση εγκεκριμένης εξέτασης (βλ. παράγραφο 5.1).

### Δοσολογία

#### Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση είναι 350 mg cemiplimab, κάθε 3 εβδομάδες (Q3W) χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μέσα σε 30 λεπτά.

Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

#### Τροποποιήσεις της δόσης

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης. Ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση ή οριστική διακοπή των δόσεων με βάση την ασφάλεια και την ανοχή κάθε ασθενούς. Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται στον Πίνακα 1.

Λεπτομερείς οδηγίες για τη διαχείριση των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στον Πίνακα 1. (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.8).

**Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας**

Ανεπιθύμητη ενέργεια <sup>a</sup>	Σοβαρότητα <sup>b</sup>	Τροποποίηση της δόσης	Πρόσθετη παρέμβαση
<b>Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες</b>			
Πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η πνευμονίτιδα έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 ή 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου	
	Βαθμού 3 ή 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 2	Οριστική διακοπή της θεραπείας	Αρχική δόση 2 έως 4 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
Κολίτιδα	Βαθμού 2 ή 3	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η κολίτιδα ή η διάρροια έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 ή 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου	
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3	Οριστική διακοπή της θεραπείας	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία

			μείωση
Ηπατίτιδα	Βαθμού 2 με AST ή ALT >3 και ≤5×ULN ή ολική χολερυθρίνη >1,5 και ≤3×ULN	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η ηπατίτιδα έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 ή 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ή εάν η AST ή η ALT έχει επανέρθει στην αρχική τιμή μετά την ολοκλήρωση της βαθμιαίας μείωσης των κορτικοστεροειδών	
	Βαθμού ≥3 με AST ή ALT >5×ULN ή ολική χολερυθρίνη >3×ULN	Οριστική διακοπή της θεραπείας	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
Υποθυρεοειδισμός	Βαθμού 3 ή 4	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Ξεκινήστε θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO όταν ο υποθυρεοειδισμός επανέλθει σε Βαθμό 0 ή 1 ή εάν κατά τα άλλα είναι κλινικά σταθερός	
Υπερθυρεοειδισμός	Βαθμού 3 ή 4	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Ξεκινήστε συμπτωματική αντιμετώπιση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO όταν ο υπερθυρεοειδισμός επανέλθει σε Βαθμό 0 ή 1 ή εάν κατά τα άλλα είναι κλινικά σταθερός	
Θυρεοειδίτιδα	Βαθμού 3 έως 4	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Ξεκινήστε συμπτωματική αντιμετώπιση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO όταν η θυρεοειδίτιδα επανέλθει σε Βαθμό 0 έως 1 ή εάν κατά τα άλλα είναι κλινικά σταθερή	
Υποφυσίτιδα	Βαθμού 2 έως 4	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης όπως κλινικά ενδείκνυται
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η υποφυσίτιδα έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 ή 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση ≤10 mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ή εάν κατά τα άλλα είναι κλινικά σταθερή	
Ανεπάρκεια των επινεφριδίων	Βαθμού 2 έως 4	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις

		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η ανεπάρκεια των επινεφριδίων έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 ή 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση $\leq 10$ mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ή εάν κατά τα άλλα είναι κλινικά σταθερή	
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1	Βαθμού 3 ή 4 (υπεργλυκαιμία)	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Ξεκινήστε θεραπεία με αντι-υπεργλυκαιμικούς παράγοντες όπως κλινικά ενδείκνυται
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO όταν ο σακχαρώδης διαβήτης επανέλθει σε Βαθμό 0 ή 1 ή εάν κατά τα άλλα είναι κλινικά σταθερός	
Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 2 με διάρκεια μεγαλύτερη της 1 εβδομάδας, Βαθμού 3 ή υποψία για σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η δερματική αντίδραση έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 ή 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση $\leq 10$ mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου	
	Βαθμού 4 ή επιβεβαιωμένο SJS ή TEN	Οριστική διακοπή της θεραπείας	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό δερματική αντίδραση ή άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με idelalisib	Βαθμού 2	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Ξεκινήστε αμέσως αντιμετώπιση, συμπεριλαμβανομένης αρχικής δόσης 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η δερματική αντίδραση ή άλλη σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 ή 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση $\leq 10$ mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου	
	Βαθμού 3 ή 4 (εξαιρουμένων των ενδοκρinoπαθειών) ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 2	Οριστική διακοπή της θεραπείας	Ξεκινήστε αμέσως αντιμετώπιση, συμπεριλαμβανομένης αρχικής δόσης 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
Νεφρίτιδα με νεφρική δυσλειτουργία	Βαθμού 2 αύξηση της κρεατινίνης	Αναστείλετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
		Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η νεφρίτιδα έχει βελτιωθεί και παραμένει σε Βαθμό 0 ή 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση $\leq 10$ mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου	
	Βαθμού 3 ή 4 αύξηση της κρεατινίνης	Οριστική διακοπή της θεραπείας	Αρχική δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου

			και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση
<p>Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβάνουν ενδεικτικά, αλλά όχι περιοριστικά, παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα, μηνιγγίτιδα, μυοσίτιδα, απόρριψη μεταμοσχευμένου συμπαγούς οργάνου, αντίδραση μοσχεύματος έναντι του ξενιστή, σύνδρομο Guillain-Barre, φλεγμονή κεντρικού νευρικού συστήματος, χρόνια φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυριζική νευροπάθεια, εγκεφαλίτιδα, μυασθένεια gravis, περιφερική νευροπάθεια, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, ανοσολογική θρομβοπενική πορφύρα, αγγειίτιδα, αρθραλγία, αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία, μυαλγία, ρευματική πολυμυαλγία, σύνδρομο Sjogren, κερατίτιδα, στοματίτιδα, θυρεοειδίτιδα)</p>	<p>Βαθμού 2 ή 3 με βάση τον τύπο της ανεπιθύμητης ενέργειας</p>	<p>Αναστεύετε προσωρινά τη χορήγηση του LIBTAYO</p>	<p>Ξεκινήστε συμπτωματική αντιμετώπιση συμπεριλαμβανομένης αρχικής δόσης 1 έως 2 mg/kg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις και στη συνέχεια βαθμιαία μείωση</p>
		<p>Ξεκινήστε ξανά τη χορήγηση του LIBTAYO εάν η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια έχει βελτιωθεί και παραμείνει σε Βαθμό 0 ή 1 μετά από βαθμιαία μείωση των κορτικοστεροειδών σε δόση <math>\leq 10</math> mg/ημέρα πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου</p>	
	<p>– Βαθμού 3 με βάση τον τύπο της ανεπιθύμητης ενέργειας ή Βαθμού 4 (εξαιρουμένων των ενδοκρinoπαθειών)</p> <p>– Βαθμού 3 ή 4 νευρολογική τοξικότητα</p> <p>– Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα ή περικαρδίτιδα</p> <p>– Υποτροπιάζουσα, Βαθμού 3 ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό</p> <p>– Εμμένουσες Βαθμού 2 ή 3 σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες διάρκειας 12 εβδομάδων και άνω (εξαιρουμένων των ενδοκρinoπαθειών)</p> <p>– Αδυναμία μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών σε 10 mg ή μικρότερη πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ημερησίως εντός 12 εβδομάδων</p>		<p>Οριστική διακοπή της θεραπείας</p>
<b>Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις<sup>a</sup></b>			
<p>Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση</p>	<p>Βαθμού 1 ή 2</p>	<p>Προσωρινή διακοπή ή επιβράδυνση του ρυθμού έγχυσης</p>	<p>Ξεκινήστε συμπτωματική αντιμετώπιση</p>
	<p>Βαθμού 3 ή 4</p>	<p>Οριστική διακοπή της θεραπείας</p>	

ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ULN: ανώτατο φυσιολογικό όριο

<sup>a</sup> Βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.8

<sup>b</sup> Η τοξικότητα θα πρέπει να διαβαθμίζεται σύμφωνα με την τρέχουσα έκδοση των Συνήθων Κριτηρίων Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο των ΗΠΑ (NCI CTCAE).

## Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Όλοι οι ιατροί που συνταγογραφούν το LIBTAYO θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τα εκπαιδευτικά υλικά και να ενημερώνουν τους ασθενείς σχετικά με την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, εξηγώντας τι πρέπει να κάνουν εάν εμφανίσουν οποιοδήποτε σύμπτωμα ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό και οποιαδήποτε αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Ο ιατρός θα παράσχει την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς σε κάθε ασθενή.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του LIBTAYO σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς. Η έκθεση στο cemiplimab είναι παρόμοια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2). Τα δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς  $\geq 75$  ετών υπό μονοθεραπεία με cemiplimab.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του LIBTAYO για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για το LIBTAYO σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, CLcr 15 έως 29 ml/min (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το LIBTAYO δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι ανεπαρκή για να γίνουν δοσολογικές συστάσεις (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Τρόπος χορήγησης

Το LIBTAYO προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών μέσω μίας ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης φίλτρο, ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο (μέγεθος πόρων 0,2 micron έως 5 micron).

Δεν πρέπει να συγχωρηθούν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Με το cemiplimab έχουν παρατηρηθεί σοβαρές και θανατηφόρες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8). Αυτές οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό αντιδράσεις μπορεί να αφορούν οποιοδήποτε οργανικό σύστημα. Οι περισσότερες σχετιζόμενες με το

ανοσοποιητικό αντιδράσεις εκδηλώνονται αρχικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με cemiplimab. Ωστόσο, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να εμφανιστούν και μετά τη διακοπή της θεραπείας με cemiplimab.

Μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που προσβάλουν περισσότερο του ενός οργανικά συστήματα, όπως μυοσίτιδα και μυοκαρδίτιδα ή μυασθένεια gravis, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με cemiplimab ή άλλους αναστολείς των PD-1/PD-L1.

Απαιτείται παρακολούθηση των ασθενών για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (εφόσον ενδείκνυται κλινικά) και κορτικοστεροειδή. Για πιθανολογούμενες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται ώστε να επιβεβαιωθεί η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια και να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, η χορήγηση του cemiplimab θα πρέπει να ανασταλεί προσωρινά ή να διακοπεί οριστικά (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα, που ορίζεται ως πνευμονίτιδα για την οποία απαιτείται χρήση κορτικοστεροειδών, χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας και θα πρέπει να αποκλείονται λοιπές αιτίες εκτός της σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδας. Οι ασθενείς με πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να αξιολογούνται με ακτινογραφική απεικόνιση, όπως ενδείκνυται βάσει της κλινικής εκτίμησης και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και χορήγηση κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό διάρροια ή κολίτιδα, που ορίζεται ως διάρροια ή κολίτιδα για την οποία απαιτείται χρήση κορτικοστεροειδών, χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα διάρροιας ή κολίτιδας και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab, αντι-διαρροϊκούς παράγοντες και κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα, που ορίζεται ως ηπατίτιδα για την οποία απαιτείται χρήση κορτικοστεροειδών, χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται βάσει της κλινικής εκτίμησης και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και χορήγηση κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές παθήσεις

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές παθήσεις, που ορίζονται ως ενδοκρινολογικές παθήσεις που εμφανίζονται κατά τη θεραπεία, χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Διαταραχές του θυρεοειδούς (υποθυρεοειδισμός/υπερθυρεοειδισμός/θυρεοειδίτιδα)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, έχουν παρατηρηθεί σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές του θυρεοειδούς. Η θυρεοειδίτιδα μπορεί να παρουσιαστεί με ή χωρίς μεταβολές στους ελέγχους της θυρεοειδικής λειτουργίας. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να ακολουθήσει τον υπερθυρεοειδισμό. Οι διαταραχές του θυρεοειδούς μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά



τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για μεταβολές στη θυρεοειδική λειτουργία στην αρχή της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται βάσει της κλινικής εκτίμησης (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (εφόσον ενδείκνυται) και τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab. Ο υπερθυρεοειδισμός θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### *Υποφυσίτιδα*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab έχει παρατηρηθεί σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό υποφυσίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υποφυσίτιδας και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab, κορτικοστεροειδή και ορμονική υποκατάσταση, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### *Ανεπάρκεια των επινεφριδίων*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab έχει παρατηρηθεί ανεπάρκεια των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ανεπάρκειας των επινεφριδίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά από αυτή και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab, κορτικοστεροειδή και ορμονική υποκατάσταση, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### *Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab έχει παρατηρηθεί σχετιζόμενος με το ανοσοποιητικό σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για υπεργλυκαιμία και για σημεία και συμπτώματα διαβήτη, όπως ενδείκνυται βάσει της κλινικής εκτίμησης και να αντιμετωπίζονται με από στόματος χορηγούμενους αντι-υπεργλυκαιμικούς παράγοντες ή ινσουλίνη και τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που ορίζονται ως δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτείται χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών, χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (SCAR), όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) (ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρα έκβαση) και άλλων δερματικών αντιδράσεων, όπως εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα και πεμφιγοειδές, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με cemiplimab (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις πιθανολογούμενων σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και θα πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και χορήγηση κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων ή σημείων SJS ή TEN, παραπέμψτε τον ασθενή για εξειδικευμένη φροντίδα για αξιολόγηση και θεραπεία και αντιμετωπίστε τον ασθενή με τροποποιήσεις της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Περιπτώσεις SJS, θανατηφόρου TEN και στοματίτιδας συνέβησαν μετά από 1 δόση cemiplimab σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί στο παρελθόν σε idelalisib, οι οποίοι συμμετείχαν σε μία κλινική μελέτη που αξιολογούσε το cemiplimab στο μη-Hodgkins λέμφωμα (NHL) και είχαν εκτεθεί πρόσφατα σε αντιβιοτικά που περιέχουν σουλφοναμίδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και κορτικοστεροειδή όπως περιγράφεται παραπάνω (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα, που ορίζεται ως νεφρίτιδα για την οποία απαιτείται χρήση κορτικοστεροειδών, χωρίς σαφή εναλλακτική αιτιολογία, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab (βλέπε παράγραφο 4.8). Παρακολουθήστε τους ασθενείς για μεταβολές στη

νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab έχουν παρατηρηθεί και άλλες θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με το ανοσοποιητικό, συμπεριλαμβανομένης της παρανεοπλασματικής εγκεφαλομυελίτιδας, της μηνιγγίτιδας και της μυοσίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.8 για άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αξιολογήστε τις πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και κορτικοστεροειδή σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.8).

Μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με το cemiplimab ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης σε λήπτες μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος από τη θεραπεία με το cemiplimab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου. Περιπτώσεις νόσου του μοσχεύματος κατά του ξενιστή έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με άλλους αναστολείς των PD-1/PD-L1 σε σχέση με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

#### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Το cemiplimab μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων και να αντιμετωπίζονται με τροποποιήσεις της θεραπείας με cemiplimab και κορτικοστεροειδή. Για ήπιες ή μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, η χορήγηση cemiplimab θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή να ελαττώνεται ο ρυθμός έγχυσης. Σε περίπτωση σοβαρών (Βαθμού 3) ή απειλητικών για τη ζωή (Βαθμού 4) σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, η έγχυση θα πρέπει να σταματά και η θεραπεία με cemiplimab να διακόπτεται οριστικά (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες

Ασθενείς που είχαν ενεργή λοίμωξη, ήταν ανοσοκατασταλμένοι, είχαν ιστορικό αυτοάνοσων νοσημάτων, ECOG PS  $\geq 2$  ή ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας δεν συμπεριλήφθηκαν. Για τον πλήρη κατάλογο ασθενών που αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες βλ. παράγραφο 5.1.

Εάν υπάρχει έλλειψη δεδομένων, το cemiplimab πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς, κατόπιν προσεκτικής εκτίμησης της σχέσης οφέλους-κινδύνων για τον ασθενή.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης (PK) μεταξύ φαρμάκων με το cemiplimab.

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν από την έναρξη της θεραπείας με cemiplimab, εκτός από φυσιολογικές δόσεις συστηματικών κορτικοστεροειδών ( $\leq 10\text{mg/}\text{ημέρα}$  πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου), θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της πιθανής επίδρασης τους στη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα του cemiplimab. Ωστόσο, μετά την έναρξη της θεραπείας με cemiplimab μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά για την αντιμετώπιση σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.2).

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το cemiplimab και για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών μετά την τελευταία δόση του cemiplimab.

### Κύηση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το cemiplimab. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του cemiplimab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αναστολή της οδού PD-1/PD-L1 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ανοσοεπαγώμενης απόρριψης του αναπτυσσόμενου εμβρύου με αποτέλεσμα τον εμβρυϊκό θάνατο (βλέπε παράγραφο 5.3).

Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG4 διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα και το cemiplimab είναι μια IgG4. Επομένως, το cemiplimab έχει τη δυνατότητα να περάσει από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβryo. Δεν συνιστάται η χρήση του cemiplimab κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν το κλινικό όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το cemiplimab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι γνωστό ότι τα αντισώματα (συμπεριλαμβανομένης της IgG4) απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το νεογέννητο/βρέφος που θηλάζει.

Εάν μία γυναίκα επιλέξει να λάβει θεραπεία με cemiplimab, θα πρέπει να της δοθεί η οδηγία να μη θηλάσει ενόσω λαμβάνει το cemiplimab και για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών μετά την τελευταία δόση.

### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις του cemiplimab στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη διάρκειας 3 μηνών για την αξιολόγηση της γονιμότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε σεξουαλικά ώριμους κυνομολόγους πιθήκους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στις παραμέτρους αξιολόγησης της γονιμότητας ή στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών και θηλυκών ζώων.

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το cemiplimab δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί κόπωση μετά τη θεραπεία με cemiplimab (βλέπε παράγραφο 4.8).

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Μπορεί να εμφανιστούν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες με το cemiplimab. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, υποχώρησαν μετά από την έναρξη κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή τη διακοπή του cemiplimab (βλέπε «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Η ασφάλεια του cemiplimab έχει αξιολογηθεί σε 816 ασθενείς με προχωρημένες συμπαγείς κακοήθειες που έλαβαν μονοθεραπεία με cemiplimab σε 4 κλινικές μελέτες. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στο cemiplimab ήταν 30,8 εβδομάδες (εύρος: 2 ημέρες έως 144 εβδομάδες).

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 22,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cemiplimab στις κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 5 (0,4%), Βαθμού 4 (0,7%), Βαθμού 3 (5,4%) και Βαθμού 2 (11,8%). Οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab στο 4,0% των ασθενών. Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες

ενέργειες ήταν υποθυρεοειδισμός (7,5%), υπερθυρεοειδισμός (3,3%), πνευμονίτιδα (3,2%), ηπατίτιδα (2,0%), κολίτιδα (2,2%) και σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (1,6%) (βλέπε «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω, Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση στην παράγραφο 4.4 και Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας στην παράγραφο 4.2).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σοβαρές στο 30,1% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab στο 8,1% των ασθενών.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), σε συνδυασμό με τη θεραπεία με το cemiplimab (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 2 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του cemiplimab ως μονοθεραπεία (N=816) ή αναφέρθηκαν κατά τη μετεγκριτική χρήση του cemiplimab. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2: Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν cemiplimab ως μονοθεραπεία**

Κατηγορία οργανικού συστήματος Προτιμώμενος όρος	Βαθμού 1-5 (Κατηγορία βάσει συχνότητας)	Βαθμού 1-5 (%)	Βαθμού 3-5 (%)
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος <sup>a</sup>	Πολύ συχνές	10,8	0,4
Ουρολοιμώξη	Συχνές	5,4	1,0
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Αναιμία	Πολύ συχνές	13,0	3,3
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση	Συχνές	3,2	0
Σύνδρομο Sjogren	Όχι συχνές	0,2	0
Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα	Όχι συχνές	0,1	0
Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου <sup>b</sup>	Μη γνωστές	--	--
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>			
Υποθυρεοειδισμός <sup>c</sup>	Συχνές	7,5	0
Υπερθυρεοειδισμός	Συχνές	3,3	0
Ανεπάρκεια των επινεφριδίων	Όχι συχνές	0,4	0,4
Θυρεοειδίτιδα <sup>d</sup>	Όχι συχνές	0,6	0
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 <sup>e</sup>	Όχι συχνές	0,1	0,1
Υποφυσίτιδα	Όχι συχνές	0,4	0,2
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Κεφαλαλγία	Συχνές	7,7	0,4
Περιφερική νευροπάθεια <sup>f</sup>	Συχνές	1,5	0,1
Μηνιγγίτιδα <sup>g</sup>	Όχι συχνές	0,1	0,1
Εγκεφαλίτιδα	Όχι συχνές	0,1	0,1
Μυασθένεια gravis	Όχι συχνές	0,1	0
Παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα	Όχι συχνές	0,1	0,1
Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζική νευροπάθεια	Όχι συχνές	0,1	0
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Κερατίτιδα	Όχι συχνές	0,1	0
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Μυοκαρδίτιδα <sup>h</sup>	Όχι συχνές	0,6	0,5
Περικαρδίτιδα <sup>i</sup>	Όχι συχνές	0,2	0,2
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Υπέρταση <sup>j</sup>	Συχνές	6,1	2,5
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	12,5	0,6

<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>			
Βήχας <sup>k</sup>	Πολύ συχνές	12,5	0,1
Δύσπνοια <sup>l</sup>	Συχνές	9,9	1,3
Πνευμονίτιδα <sup>m</sup>	Συχνές	4,2	1,2
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>			
Ναυτία	Πολύ συχνές	12,3	0,1
Διάρροια	Πολύ συχνές	16,7	0,5
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	10,8	0,2
Κοιλιακό άλγος <sup>n</sup>	Συχνές	9,7	0,6
Έμετος	Συχνές	7,4	0,1
Στοματίτιδα	Συχνές	1,5	0
Κολίτιδα <sup>o</sup>	Συχνές	2,2	1,0
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
Ηπατίτιδα <sup>p</sup>	Συχνές	2,2	1,3
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Εξάνθημα <sup>q</sup>	Πολύ συχνές	22,7	1,6
Κνησμός <sup>r</sup>	Πολύ συχνές	13,1	0,1
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Μυοσκελετικός πόνος <sup>s</sup>	Πολύ συχνές	29,8	1,6
Αρθρίτιδα <sup>t</sup>	Συχνές	1,0	0,1
Μυϊκή αδυναμία	Όχι συχνές	0,4	0
Μυοσίτιδα	Όχι συχνές	0,1	0
Ρευματική πολυμυαλγία	Όχι συχνές	0,1	0
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Νεφρίτιδα <sup>u</sup>	Συχνές	1,3	0,2
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Κόπωση <sup>v</sup>	Πολύ συχνές	28,1	2,3
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Αυξημένη ασπάρτική αμινοτρανσφεράση	Συχνές	4,8	0,9
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Συχνές	4,7	0,6
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Συχνές	2,3	0,2
Αυξημένη κρεατίνη αίματος	Συχνές	2,0	0
Αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος	Όχι συχνές	0,7	0
Αυξημένες τρανσαμινάσες	Όχι συχνές	0,6	0,1
Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Όχι συχνές	0,5	0,1
Μειωμένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη	Όχι συχνές	0,1	0

Η έκδοση 4.03 των NCI CTCAE χρησιμοποιήθηκε για την διαβάθμιση της τοξικότητας.

- <sup>a</sup> Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος περιλαμβάνει τη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, τη λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, τη ρινοφαρυγγίτιδα, την παραρρινοκολπίτιδα, τη φαρυγγίτιδα, τη ρινίτιδα και την ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

- b. Μετεγκριτικό συμβάν
- c. Ο υποθυρεοειδισμός περιλαμβάνει τον υποθυρεοειδισμό και τον σχετιζόμενο με το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμό.
- d. Η θυρεοειδίτιδα περιλαμβάνει την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και τη θυρεοειδίτιδα.
- e. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 περιλαμβάνει τη διαβητική κετοξέωση και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.
- f. Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει την περιφερική νευροπάθεια, την περιφερική αισθητική νευροπάθεια, την πολυνευροπάθεια, τη νευρίτιδα, την παραισθησία και την περιφερική κινητική νευροπάθεια.
- g. Η μηνιγγίτιδα περιλαμβάνει την άσηπτη μηνιγγίτιδα.
- h. Η μυοκαρδίτιδα περιλαμβάνει την αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα, τη σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα και τη μυοκαρδίτιδα.
- i. Η περικαρδίτιδα περιλαμβάνει την αυτοάνοση περικαρδίτιδα και την περικαρδίτιδα
- j. Η υπέρταση περιλαμβάνει την υπέρταση και την υπερτασική κρίση.
- k. Ο βήχας περιλαμβάνει τον βήχα, τον παραγωγικό βήχα και το σύνδρομο βήχα των ανώτερων αεραγωγών.
- l. Η δύσπνοια περιλαμβάνει τη δύσπνοια και τη δύσπνοια μετά από κόπωση.
- m. Η πνευμονίτιδα περιλαμβάνει την πνευμονίτιδα, τη σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα και τη διάμεση πνευμονοπάθεια.
- n. Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το άνω κοιλιακό άλγος, την κοιλιακή δυσφορία, το κάτω κοιλιακό άλγος και το γαστρεντερικό άλγος.
- o. Η κολίτιδα περιλαμβάνει την κολίτιδα, την εντεροκολίτιδα, τη σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδα και την αυτοάνοση κολίτιδα.
- p. Η ηπατίτιδα περιλαμβάνει την αυτοάνοση ηπατίτιδα, την ηπατοκυτταρική βλάβη, τη σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα, την ηπατική ανεπάρκεια, την ηπατίτιδα και την ηπατοτοξικότητα.
- q. Το εξάνθημα περιλαμβάνει το εξάνθημα, τη δερματίτιδα, την κνίδωση, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το ερύθημα, το ερυθματώδες εξάνθημα, το κνησμώδες εξάνθημα, την ψωρίαση, την αυτοάνοση δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την αλλεργική δερματίτιδα, την ατοπική δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, το φαρμακευτικό εξάνθημα, το δυσιδρωσικό έκζεμα, τον ομαλό λειχήνα, τη δερματική αντίδραση, την αποφολιδωτική δερματίτιδα, την παραψωρίαση, το πεμφιγοειδές, το κηλιδώδες εξάνθημα και το βλατιδώδες εξάνθημα.
- r. Ο κνησμός περιλαμβάνει τον κνησμό και τον αλλεργικό κνησμό.
- s. Ο μυοσκελετικός πόνος περιλαμβάνει την οσφυαλγία, την αρθραλγία, τον πόνο στα άκρα, τον μυοσκελετικό πόνο, τον μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, τον οστικό πόνο, τη μυαλγία, την αυχενάλγία, τον πόνο στη σπονδυλική στήλη, τη μυοσκελετική δυσκαμψία και τη μυοσκελετική δυσφορία.
- t. Η αρθρίτιδα περιλαμβάνει την αρθρίτιδα και την πολυαρθρίτιδα.
- u. Η νεφρίτιδα περιλαμβάνει τη νεφρίτιδα, την τοξική νεφροπάθεια, την οξεία νεφρική βλάβη και τη νεφρική ανεπάρκεια.
- v. Η κόπωση περιλαμβάνει την κόπωση, την εξασθένιση και την κακουχία.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται παρακάτω βασίζονται στην ασφάλεια του cemiplimab σε 816 ασθενείς υπό μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες.

#### Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4)

##### *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα*

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 26 (3,2%) από τους 816 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 4 (0,5%) ασθενών με Βαθμού 4 και 4 (0,5%) ασθενών με Βαθμού 3 πνευμονίτιδα. Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή του cemiplimab σε 11 (1,3%) από τους 816 ασθενείς. Στους 26 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 18 μήνες) και η διάμεση διάρκεια της πνευμονίτιδας ήταν 22 ημέρες (εύρος: 5 ημέρες έως 16,9 μήνες). Είκοσι δύο από τους 26 (84,6%) ασθενείς έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για διάμεσο διάστημα 11 ημερών (εύρος: 1 ημέρα έως 5,9 μήνες). Αποδρομή της πνευμονίτιδας είχε παρατηρηθεί σε 15 (57,7%) από τους 26 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

##### *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα*

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό διάρροια ή κολίτιδα εμφανίστηκε σε 18 (2,2%) από τους 816 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 7 (0,9%) ασθενών με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό διάρροια ή κολίτιδα. Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό διάρροια

ή κολίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή του cemiplimab σε 3 (0,4%) από τους 816 ασθενείς. Στους 18 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό διάρροια ή κολίτιδα, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 3,8 μήνες (εύρος: 21 ημέρες έως 15,5 μήνες) και η διάμεση διάρκεια της σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό διάρροιας ή κολίτιδας ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 6 ημέρες έως 10,0 μήνες). Δεκατρείς από τους 18 ασθενείς (72,2%) με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό διάρροια ή κολίτιδα έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για διάμεσο διάστημα 20 ημερών (εύρος: 5 ημέρες έως 5,2 μήνες). Αποδρομή της σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό διάρροιας ή κολίτιδας είχε παρατηρηθεί σε 8 (44,4%) από τους 18 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

#### *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα*

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε 16 (2,0%) από τους 816 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένου 1 (0,1%) ασθενούς με Βαθμού 5, 1 (0,1%) ασθενούς με Βαθμού 4 και 11 (1,3%) ασθενών με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα. Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή του cemiplimab σε 10 (1,2%) από τους 816 ασθενείς. Στους 16 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 22,5 μήνες) και η διάμεση διάρκεια της ηπατίτιδας ήταν 27,5 ημέρες (εύρος: 10 ημέρες έως 7,6 μήνες). Δεκατέσσερις (87,5%) ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για διάμεσο διάστημα 30 ημερών (εύρος: 6 ημέρες έως 3,1 μήνες). Αποδρομή της ηπατίτιδας είχε παρατηρηθεί σε 8 (50,0%) από τους 16 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

#### *Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές παθήσεις*

Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 61 (7,5%) από τους 816 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab. Ένας (0,1%) από τους 816 ασθενείς διέκοψε το cemiplimab λόγω υποθυρεοειδισμού. Στους 61 ασθενείς με υποθυρεοειδισμό, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,1 μήνες (εύρος: 15 ημέρες έως 18,9 μήνες) με διάμεση διάρκεια 7,9 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 23,3 μήνες). Αποδρομή του υποθυρεοειδισμού είχε παρατηρηθεί σε 5 (8,2%) από τους 61 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 27 (3,3%) από τους 816 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 7 (0,9%) ασθενών με Βαθμού 2 υπερθυρεοειδισμό. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε το cemiplimab λόγω υπερθυρεοειδισμού. Στους 27 ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 2,1 μήνες (εύρος: 20 ημέρες έως 23,8 μήνες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 1,9 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 24,5 μήνες). Αποδρομή του υπερθυρεοειδισμού είχε παρατηρηθεί σε 13 (48,1%) από τους 27 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Θυρεοειδίτιδα εμφανίστηκε σε 5 (0,6%) από τους 816 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 2 (0,2%) ασθενών με Βαθμού 2 θυρεοειδίτιδα. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε το cemiplimab λόγω θυρεοειδίτιδας. Αποδρομή της θυρεοειδίτιδας δεν είχε παρατηρηθεί σε κανέναν ασθενή κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Ανεπάρκεια των επινεφριδίων εμφανίστηκε σε 3 (0,4%) από τους 816 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 3 (0,4%) ασθενών με Βαθμού 3 ανεπάρκεια των επινεφριδίων. Ένας (0,1%) από τους 816 ασθενείς διέκοψε το cemiplimab λόγω ανεπάρκειας των επινεφριδίων. Στους 3 ασθενείς με ανεπάρκεια των επινεφριδίων, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 11,5 μήνες (εύρος: 4,2 μήνες έως 18,3 μήνες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 5,1 μήνες (εύρος: 4,9 μήνες έως 6,1 μήνες). Ένας από τους 3 ασθενείς (33,3%) έλαβε υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Αποδρομή της ανεπάρκειας των επινεφριδίων δεν είχε παρατηρηθεί σε κανέναν ασθενή κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.



Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό υποφυσίτιδα εμφανίστηκε σε 3 (0,4%) από τους 816 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 2 (0,2%) ασθενών με υποφυσίτιδα Βαθμού 3. Ένας (0,1%) από τους 816 ασθενείς διέκοψε το cemiplimab λόγω υποφυσίτιδας. Στους 3 ασθενείς με υποφυσίτιδα, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 4,6 μήνες (εύρος: 2,6 μήνες έως 7,4 μήνες) με διάμεση διάρκεια 23 ημέρες (εύρος: 9 ημέρες έως 1,5 μήνες). Ένας από τους 3 ασθενείς (33,3%) έλαβε υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Αποδρομή της υποφυσίτιδας δεν είχε παρατηρηθεί σε κανέναν ασθενή κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 χωρίς εναλλακτική αιτιολογία εμφανίστηκε σε 1 (0,1%) από τους 816 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου 1 (0,1%) ασθενούς με Βαθμού 4 σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

#### *Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 13 (1,6%) από τους 816 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένων 7 (0,9%) ασθενών με Βαθμού 3 σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab σε 1 (0,1%) από τους 816 ασθενείς. Στους 13 ασθενείς με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 1,2 μήνες (εύρος: 2 ημέρες έως 17,0 μήνες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 2,7 μήνες (εύρος: 13 ημέρες έως 12,5 μήνες). Οκτώ (61,5%) ασθενείς με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για διάμεσο διάστημα 15 ημερών (εύρος: 4 ημέρες έως 2,6 μήνες). Αποδρομή των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών είχε παρατηρηθεί σε 9 (69,2%) από τους 13 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

#### *Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα*

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 5 (0,6%) από τους 816 ασθενείς που λαμβάνουν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένου 1 (0,1%) ασθενούς με Βαθμού 5 και 1 (0,1%) ασθενούς με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα. Η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα οδήγησε σε οριστική διακοπή του cemiplimab σε 1 (0,1%) από τους 816 ασθενείς. Στους 5 ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 1,8 μήνες (εύρος: 14 ημέρες έως 5,6 μήνες) και η διάμεση διάρκεια της νεφρίτιδας ήταν 26 ημέρες (εύρος: 9 ημέρες έως 1,6 μήνες). Τέσσερις (80%) ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για διάμεσο διάστημα 16 ημερών (εύρος: 3 ημέρες έως 1,0 μήνας). Αποδρομή της νεφρίτιδας είχε παρατηρηθεί σε 4 (80%) από τους 5 ασθενείς κατά την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων.

#### *Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες*

Οι παρακάτω κλινικά σημαντικές, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν με επίπτωση μικρότερη από 1% στους 816 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με cemiplimab. Τα περιστατικά ήταν Βαθμού 3 ή χαμηλότερου, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά:

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** Μηνιγγίτιδα<sup>a</sup> (Βαθμού 4), παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτιδα (Βαθμού 5), χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζική νευροπάθεια, εγκεφαλίτιδα<sup>b</sup>, μυσθένεια gravis, περιφερική νευροπάθεια<sup>c</sup>

**Καρδιακές διαταραχές:** Μυοκαρδίτιδα<sup>d</sup>, περικαρδίτιδα<sup>e</sup>

**Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:** Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα

**Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:** Αρθραλγία, αρθρίτιδα<sup>f</sup>, μυϊκή αδυναμία, μυαλγία, μυοσίτιδα, ρευματική πολυμυαλγία, σύνδρομο Sjogren

**Οφθαλμικές διαταραχές:** Κερατίτιδα

**Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:** Στοματίτιδα

<sup>a</sup> περιλαμβάνεται η μηνιγγίτιδα και η άσηπτη μηνιγγίτιδα

<sup>b</sup> περιλαμβάνεται η εγκεφαλίτιδα και η μη λοιμώδης εγκεφαλίτιδα

<sup>c</sup> περιλαμβάνεται η νευρίτιδα και η περιφερική νευροπάθεια

<sup>d</sup> περιλαμβάνεται η αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα και η μυοκαρδίτιδα

<sup>e</sup> περιλαμβάνεται η αυτοάνοση περικαρδίτιδα και η περικαρδίτιδα

<sup>f</sup> περιλαμβάνεται η αρθρίτιδα και η πολυαρθρίτιδα

Οι παρακάτω πρόσθετες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού σε κλινικές μελέτες: αγγειίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barre και φλεγμονή κεντρικού νευρικού συστήματος, έκαστη με «σπάνια» συχνότητα.

#### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 63 (7,7%) από τους 816 ασθενείς που έλαβαν cemiplimab, συμπεριλαμβανομένου 1 (0,1%) ασθενούς με Βαθμού 3 σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις οδήγησαν σε οριστική διακοπή του cemiplimab σε 1 (0,1%) ασθενή. Τα πιο συχνά συμπτώματα αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση ήταν πυρεξία, ναυτία και εξάνθημα. Όλοι οι ασθενείς ανέκαμψαν από την σχετιζόμενη αντίδραση με την έγχυση.

#### Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας με το cemiplimab. Σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με cemiplimab, το 2,2% των ασθενών ανέπτυξαν αντισώματα κατά τη θεραπεία με περίπου 0,4% των ασθενών να εμφανίζουν εμμένουσες αντιδράσεις αντισώματος. Δεν έχουν παρατηρηθεί αντισώματα ουδετεροποίησης. Δεν υπάρχει ένδειξη μεταβολής του προφίλ PK ή του προφίλ ασφάλειας λόγω της ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του cemiplimab.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να ξεκινήσει κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα.  
Κωδικός ATC: L01XC33

#### Μηχανισμός δράσης

Το cemiplimab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) και αναστέλλει την αλληλεπίδρασή της με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Η πρόσδεση της PD-1 στους συνδέτες PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και ενδέχεται να εκφράζονται από νεοπλασματικά και/ή άλλα κύτταρα στο μικροπεριβάλλον του όγκου, οδηγεί σε αναστολή της λειτουργίας των T κυττάρων όπως είναι ο πολλαπλασιασμός, η έκκριση κυτταροκινών και η κυτταροτοξική δραστηριότητα. Το cemiplimab ενισχύει τις ανταποκρίσεις των T-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των αντινεοπλασματικών ανταποκρίσεων, μέσω αναστολής της πρόσδεσης της PD-1 στους συνδέτες PD-L1 και PD-L2.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### CSCC

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab σε ασθενείς με mCSCC (λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις) ή laCSCC οι οποίοι δεν ήταν υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία, που έχουν στόχο την ίαση μελετήθηκαν στην κλινική δοκιμή R2810-ONC-1540 (Μελέτη 1540). Η μελέτη 1540 ήταν μία φάσης 2, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν 193 ασθενείς με mCSCC ή laCSCC με συνδυασμένο διάμεσο διάστημα παρακολούθησης

9,4 μηνών συνολικά. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 16,5 μήνες για την ομάδα ασθενών με mCSCC που έλαβαν 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (Q2W), 9,3 μήνες για την ομάδα ασθενών με laCSCC που έλαβαν 3 mg/kg Q2W και 8,1 μήνες για την ομάδα ασθενών με mCSCC που έλαβαν 350 mg Q3W.

Ασθενείς με οποιοδήποτε από τα παρακάτω εξαιρέθηκαν: αυτοάνοσο νόσημα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εντός 5 ετών, ιστορικό μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου, ιστορικό πνευμονίτιδας εντός 5 ετών, προηγούμενη θεραπεία με anti-PD-1/PD-L1 ή άλλη ανοσοθεραπεία με αναστολέα ελέγχου, ενεργή λοίμωξη που απαιτεί θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης γνωστής λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας ή ενεργής λοίμωξης με ιό ηπατίτιδας B ή ηπατίτιδας C, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL), εγκεφαλικές μεταστάσεις ή λειτουργική ικανότητα (PS)  $\geq$  2 σύμφωνα με την Ανατολική Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα (ECOG).

Στη μελέτη 1540, οι ασθενείς έλαβαν cemiplimab ενδοφλεβίως (IV) έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας ή έως την ολοκλήρωση της προγραμματισμένης θεραπείας [3 mg/kg Q2W για 96 εβδομάδες ή 350 mg Q3W για 54 εβδομάδες]. Εάν οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο είχαν ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία, επιτρεπόταν η διενέργεια χειρουργικής επέμβασης με στόχο την ίαση. Αξιολογήσεις της ανταπόκρισης του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 8 ή 9 εβδομάδες (για ασθενείς που λαμβάνουν 3 mg/kg Q2W ή 350 mg Q3W, αντίστοιχα). Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης 1540 ήταν το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), όπως εκτιμήθηκε με ανεξάρτητη κεντρική εκτίμηση (ICR). Για τους ασθενείς με mCSCC χωρίς εξωτερικά ορατές στοχευόμενες βλάβες, το ORR προσδιορίστηκε βάσει των Κριτηρίων Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST 1.1). Για τους ασθενείς που είχαν εξωτερικά ορατές στοχευόμενες βλάβες (laCSCC και mCSCC), το ORR προσδιορίστηκε από ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο το οποίο περιλάμβανε τις εκτιμήσεις ICR των ακτινογραφικών δεδομένων (RECIST 1.1) και των ψηφιακών ιατρικών φωτογραφιών (κριτήρια WHO). Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR) βάσει ICR. Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το ORR και την DOR βάσει αξιολόγησης του ερευνητή (IA), η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) βάσει ICR και IA, η συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) βάσει ICR και η μεταβολή στις βαθμολογίες για τις αναφερόμενες από τον ασθενή εκβάσεις στο Ερωτηματολόγιο για την Ποιότητα Ζωής του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC QLQ-C30).

Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από 193 ασθενείς της μελέτης 1540. Από αυτούς τους 193 ασθενείς, 115 είχαν mCSCC και 78 είχαν laCSCC. Η διάμεση ηλικία ήταν 72 έτη (εύρος: 38 έως 96): 78 (40,4%) ασθενείς ήταν 75 ετών και άνω, 66 (34,2%) ασθενείς ήταν 65 έως κάτω των 75 ετών και 49 (25,4%) ασθενείς ήταν κάτω των 65 ετών. Συνολικά 161 (83,4 %) ασθενείς ήταν άνδρες και 187 (96,9%) ασθενείς ήταν λευκοί. Η βαθμολογία PS κατά ECOG ήταν 0 (44,6%) και 1 (55,4%). Τριάντα τρία και 7/10 τοις εκατό (33,7%) των ασθενών είχαν λάβει τουλάχιστον 1 αντινεοπλασματική συστηματική θεραπεία στο παρελθόν, 90,2% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση σχετιζόμενη με τον καρκίνο και 67,9% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία. Στους ασθενείς με mCSCC, 76,5% είχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις και 22,6% είχαν μόνο λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη 1540 παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα – Μελέτη 1540 – Μεταστατικό CSCC ανά ομάδα δοσολογίας, τοπικά προχωρημένο CSCC**

<b>Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας</b>	<b>mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Ομάδα 1) (N = 59)</b>	<b>laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg Q2W (Ομάδα 2) (N = 78)</b>	<b>mCSCC cemiplimab: 350 mg Q3W (Ομάδα 3) (N = 56)</b>

	ICR	ICR	ICR
<b>Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)<sup>a</sup></b>			
ORR	49,2%	43,6%	41,1%
95% CI για το ORR	(35,9, 62,5)	(32,4, 55,3)	(28,1, 55,0)
Πλήρης ανταπόκριση (CR) <sup>b</sup>	16,9%	12,8%	5,4%
Μερική ανταπόκριση (PR)	32,2%	30,8%	35,7%
Σταθερή νόσος (SD)	15,3%	35,9%	14,3%
Εξέλιξη της νόσου (PD)	16,9%	11,5%	25,0%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)</b>			
Διάρμεσος <sup>c</sup> (μήνες)	NR	NR	NR
Εύρος (μήνες)	2,8-21,6+	1,9 – 24,2+	2,1-11,1+
Ασθενείς με DOR ≥ 6 μήνες, %	93,1%	67,6%	65,2%
<b>Χρόνος έως την ανταπόκριση (TTR)</b>			
Διάρμεσος (μήνες), εύρος (ελάχιστο:μέγιστο)	1,9 (1,7: 9,1)	1,9 (1,8: 8,8)	2,1 (2,0: 8,3)
<b>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)<sup>a, c</sup></b>			
6 μήνες (95% CI)	65,8% (51,8, 76,7)	71,5% (58,9, 80,9)	59,3% (45,0, 71,0)
12 μήνες (95% CI)	52,9% (39,0, 65,0)	58,1% (43,7, 70,0)	47,4% (29,6, 63,3)
<b>Συνολική επιβίωση (OS)<sup>a, c</sup></b>			
12 μήνες (95% CI)	81,3% (68,7, 89,2)	93,2% (84,4, 97,1)	76,1% (56,9, 87,6)

Η ημερομηνία περικοπής των δεδομένων (cutoff) ήταν η 20<sup>η</sup> Σεπτεμβρίου 2018 για τους ασθενείς των Ομάδων 1 και 3 και η 10<sup>η</sup> Οκτωβρίου 2018 για τους ασθενείς της Ομάδας 2.

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ICR: ανεξάρτητη κεντρική εκτίμηση, NR: δεν έχει επιτευχθεί, +: υποδηλώνει ότι συνεχίζεται κατά την τελευταία αξιολόγηση, Q2W: κάθε 2 εβδομάδες, Q3W: κάθε 3 εβδομάδες

<sup>a</sup> Στις Ομάδες 1, 2 και 3, η συνολική διάρκεια παρακολούθησης ήταν 16,5, 9,3 και 8,1 μήνες, αντίστοιχα.

<sup>b</sup> Περιλαμβάνονται μόνο ασθενείς με πλήρη επούλωση προηγούμενης δερματικής συμμετοχής. Στους ασθενείς με laCSCC στη μελέτη 1540 χρειαζόταν η διενέργεια βιοψίας για την επιβεβαίωση της CR.

<sup>c</sup> Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier

#### Αποτελεσματικότητα και κατάσταση (status) PD-L1

Η κλινική δραστηριότητα παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την κατάσταση έκφρασης του PD-L1 του όγκου. Η σχέση μεταξύ της κατάστασης PD-L1 και της αποτελεσματικότητας αναλύθηκε post-hoc σε ασθενείς με διαθέσιμα δείγματα ιστού. Συνολικά στις μελέτες 1423 και 1540, αποτελέσματα ανοσοιστοχημείας για το PD-L1 ήταν διαθέσιμα για 75 ασθενείς με προχωρημένο CSCC. Στους 22 ασθενείς με προχωρημένο CSCC με PD-L1 <1%, το ORR βάσει ICR ήταν 40,9% (9/22). Στους 53 ασθενείς με προχωρημένο CSCC με PD-L1 ≥1%, το ORR ήταν 54,7% (29/53). Στους 21 mCSCC ασθενείς, το ORR ήταν 60% (3/5) σε ασθενείς με PD-L1 <1% και 56,3% (9/16) μεταξύ ασθενών με PD-L1 ≥1%. Στους 54 ασθενείς με laCSCC, το ORR ήταν 35,3% (6/17) σε ασθενείς με PD-L1 <1% και 54,1% (20/37) μεταξύ ασθενών με PD-L1 ≥1%.

#### BCC

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab σε ασθενείς με laBCC ή mBCC, οι οποίοι είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με HHI, είχαν δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με HHI ή δεν είχαν εμφανίσει βελτίωση μεγαλύτερη από SD μετά από 9 μήνες θεραπείας με HHI (μη περιλαμβανομένων των διακοπών της θεραπείας) αξιολογήθηκε στη μελέτη 1620, μια ανοικτή, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με αυτοάνοσο νόσημα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες εντός 5 ετών, ιστορικό μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου, προηγούμενη θεραπεία με anti-PD-1/PD-L1 ή άλλη

ανοσοθεραπεία με αναστολέα ελέγχου, λοίμωξη από HIV, ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C ή λειτουργική ικανότητα (PS)  $\geq 2$  κατά ECOG.

Οι ασθενείς έλαβαν cemiplimab 350 mg ενδοφλεβίως (IV) κάθε 3 εβδομάδες για 5 κύκλους των 9 εβδομάδων, ακολουθούμενους από 4 κύκλους των 12 εβδομάδων για έως και 93 εβδομάδες θεραπείας. Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή έως την ολοκλήρωση της προγραμματισμένης θεραπείας. Αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 9 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των κύκλων 1 έως 5 και κάθε 12 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των κύκλων 6 έως 9. Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ORR και η DOR, όπως εκτιμήθηκε μέσω ICR. Οι δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν το ORR και την DOR μέσω IA, την PFS, την OS, την CR μέσω ICR και τον χρόνο έως την ανταπόκριση. Για τους ασθενείς με mBCC χωρίς εξωτερικά ορατές στοχευόμενες βλάβες, το ORR προσδιορίστηκε βάσει των RECIST 1.1. Για τους ασθενείς που είχαν εξωτερικά ορατές στοχευόμενες βλάβες (laBCC και mBCC), το ORR προσδιορίστηκε από ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο, το οποίο περιλάμβανε τις εκτιμήσεις ICR των ακτινογραφικών δεδομένων (RECIST 1.1) και των ψηφιακών ιατρικών φωτογραφιών (κριτήρια WHO).

Συνολικά 119 ασθενείς με προχωρημένο BCC συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας της μελέτης 1620, 84 ασθενείς με laBCC και 35 ασθενείς με mBCC.

Στην ομάδα laBCC, η διάμεση ηλικία ήταν 70,0 έτη (εύρος: 42 έως 89): 31 (37%) ασθενείς ήταν <65 ετών και 53 (63%) ήταν 65 ετών και άνω. Συνολικά 56 (67%) ήταν άνδρες και 57 (68%) ήταν λευκοί. Η βαθμολογία PS κατά ECOG ήταν 0 (61%) και 1 (39%). Ογδόντα τρία τοις εκατό (83%) των ασθενών είχε υποβληθεί σε τουλάχιστον 1 σχετιζόμενη με το καρκίνο χειρουργική επέμβαση στο παρελθόν και 35% των ασθενών είχε υποβληθεί σε >3 σχετιζόμενες με το καρκίνο χειρουργικές επεμβάσεις στο παρελθόν (διάμεσος: 3,0 χειρουργικές επεμβάσεις, εύρος: 1 έως 43). Πενήντα τοις εκατό (50%) των ασθενών είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον 1 αντικαρκινική ακτινοθεραπεία (RT) (διάμεσος: 1,0 RT, εύρος: 1 έως 6).

Στην ομάδα mBCC, η διάμεση ηλικία ήταν 65,0 έτη (εύρος: 38 έως 90): 17 (49%) ασθενείς ήταν <65 ετών και 18 (51%) ήταν 65 ετών και άνω. Συνολικά 25 (71%) ήταν άνδρες και 28 (80%) ήταν λευκοί. Η βαθμολογία PS κατά ECOG ήταν 0 (57%) και 1 (43%). Ογδόντα τοις εκατό (80%) των ασθενών είχε υποβληθεί σε τουλάχιστον 1 σχετιζόμενη με το καρκίνο χειρουργική επέμβαση στο παρελθόν και 37% των ασθενών είχε υποβληθεί σε >3 σχετιζόμενες με το καρκίνο χειρουργικές επεμβάσεις στο παρελθόν (διάμεσος: 3,0 χειρουργικές επεμβάσεις, εύρος: 1 έως 7). Πενήντα τοις εκατό (63%) των ασθενών είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον 1 αντικαρκινική ακτινοθεραπεία (RT) (διάμεσος: 1,0 RT, εύρος: 1 έως 4).

Και οι 119 ασθενείς είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με HHI και 11% (13/119) των ασθενών είχε λάβει στο παρελθόν θεραπεία με vismodegib και sonidegib (ως χωριστές γραμμές θεραπείας). Από τους 84 ασθενείς με laBCC, 71% (60/84) των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με HHI λόγω εξέλιξης της νόσου, 38% (32/84) των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με HHI λόγω δυσανεξίας και 2% (2/84) διέκοψε τη θεραπεία αποκλειστικά λόγω έλλειψης ανταπόκρισης. Από τους 35 ασθενείς με mBCC, 77% (27/35) των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με HHI λόγω εξέλιξης της νόσου, 31% (11/35) των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με HHI λόγω δυσανεξίας και 9% (3/35) διέκοψε τη θεραπεία αποκλειστικά λόγω έλλειψης ανταπόκρισης. Οι ερευνητές μπορούσαν να επιλέξουν περισσότερους από έναν λόγους για τη διακοπή προηγούμενης θεραπείας με HHI για έναν μεμονωμένο ασθενή.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

<b>Πίνακας 4: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της μελέτης 1620</b>		
<b>Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας</b>	<b>laBCC</b>	<b>mBCC</b>
	<b>cemiplimab 350 mg Q3W</b>	<b>cemiplimab 350 mg Q3W</b>
	<b>N=84</b>	<b>N=35</b>
	<b>ICR</b>	<b>IA</b>

<b>Πίνακας 4: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της μελέτης 1620</b>		
<b>Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας</b>	<b>laBCC</b>	<b>mBCC</b>
	<b>cemiplimab 350 mg Q3W</b>	<b>cemiplimab 350 mg Q3W</b>
	<b>N=84</b>	<b>N=35</b>
	<b>ICR</b>	<b>IA</b>
<b>Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR)<sup>a, b, c</sup></b>		
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (BOR) <sup>e</sup> (ORR: CR+ PR) (95% CI)	27 (32,1%) (22,4, 43,2)	10 (28,6%) (14,6, 46,3)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) <sup>d</sup> (95% CI)	6 (7,1%) (2,7, 14,9)	1 (2,9%) (0,1, 14,9)
Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR)	21 (25,0%)	9 (25,7%)
Ποσοστό εξέλιξης της νόσου (PD)	9 (10,7%)	9 (25,7%)
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)</b>	<b>N=27 ανταποκριθέντες</b>	<b>N=10 ανταποκριθέντες</b>
Διάρκεια <sup>e</sup> (μήνες) <sup>b</sup> (95% CI)	NR (15,5, NE)	NR (4,3, NE)
Εύρος (παρατήρησης) (μήνες)	1,9 – 25,8+	4,3 – 25,1+
Ασθενείς με DOR ≥ 6 μήνες, % <sup>e</sup> (95% CI)	91,7% (70,6, 97,8)	90,0% (47,3, 98,5)
<b>Χρόνος έως την ανταπόκριση (TTR)</b>	<b>N=27 ανταποκριθέντες</b>	<b>N=10 ανταποκριθέντες</b>
Διάρκεια (μήνες) (Εύρος)	4,3 (2,1– 21,4)	4,1 (2,1 – 8,2)

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, +: υποδηλώνει ότι συνεχίζεται κατά την τελευταία αξιολόγηση, Q3W: κάθε 3 εβδομάδες, ICR: ανεξάρτητη κεντρική εκτίμηση, IA: αξιολόγηση του ερευνητή, NR: δεν έχει επιτευχθεί, NE: μη αξιολογήσιμο

a. Διάρκεια διάρκειας παρακολούθησης: laBCC: 15,9 μήνες, mBCC: 8,5 μήνες

b. Περιλαμβάνει 2 ασθενείς με laBCC που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής μόνο για «βελτίωση όχι μεγαλύτερη από σταθερή νόσο (SD) μετά από 9 μήνες υπό θεραπεία με HHI». Τα αποτελέσματα BOR βάσει ICR ήταν SD για 1 ασθενή και NE για 1 ασθενή.

c. Περιλαμβάνει 3 ασθενείς με mBCC που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής μόνο για «βελτίωση όχι μεγαλύτερη από SD μετά από 9 μήνες υπό θεραπεία με HHI». Τα αποτελέσματα BOR βάσει IA ήταν PR για 1 ασθενή και PD για 2 ασθενείς.

d. Στους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο BCC στη μελέτη 1620 χρειαζόταν η διενέργεια βιοψίας για την επιβεβαίωση της πλήρους ανταπόκρισης.

e. Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier.

#### Αποτελεσματικότητα και κατάσταση PD-L1

Η κλινική δραστηριότητα παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την κατάσταση έκφρασης του PD-L1 του όγκου.

#### NSCLC

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab σε σύγκριση με χημειοθεραπεία δύο παραγόντων με βάση την πλατίνα σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο NSCLC, οι οποίοι δεν ήταν υποψήφιοι για οριστική χημειοακτινοθεραπεία, ή με μεταστατικό NSCLC, οι οποίοι είχαν έκφραση PD-L1 στον όγκο ≥ 50% βάσει της δοκιμασίας PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, αξιολογήθηκαν στη μελέτη 1624, μια τυχαίοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη.

Εντάχθηκαν συνολικά 710 ασθενείς.

Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με γενετικές ανωμαλίες EGFR, ALK ή ROS1 στον όγκο, λειτουργική ικανότητα (PS) ≥ 2 κατά ECOG, παθήσεις που απαιτούσαν συστηματική ανοσοκαταστολή, μη ελεγχόμενη λοίμωξη από ηπατίτιδα Β (HBV) ή ηπατίτιδα C (HCV) ή ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ιστορικό διάρκειας πνευμονοπάθειας, άτομα που δεν ήταν ποτέ καπνιστές ή που είχαν αυτοάνοσο νόσημα το οποίο απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός 2 ετών από την αγωγή. Η θεραπεία των εγκεφαλικών μεταστάσεων επιτρεπόταν και οι ασθενείς μπορούσαν να ενταχθούν εάν είχαν υποβληθεί σε επαρκή θεραπεία και είχαν επανέλθει από νευρολογικής άποψης στην αρχική τιμή για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την τυχαίοποίηση. Δεν απαιτήθηκε ακτινολογική επιβεβαίωση της σταθερότητας της ανταπόκρισης.

Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε κατά ιστολογία (μη πλακώδες έναντι πλακώδους) και γεωγραφική περιοχή (Ευρώπη, Ασία ή Υπόλοιπος κόσμος). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) στη λήψη cemiplimab 350 mg ενδοφλεβίως (IV) κάθε 3 εβδομάδες για έως και 108 εβδομάδες ή θεραπεία της επιλογής του ερευνητή από τα ακόλουθα σχήματα χημειοθεραπείας δύο παραγόντων με βάση την πλατίνα για 4 έως 6 κύκλους: πακλιταξέλη + σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη, γεμισταβίνη + σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη ή πεμετρεξίδη + σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη ακολουθούμενη από προαιρετική συντήρηση με πεμετρεξίδη (το συγκεκριμένο σχήμα δεν συνιστάται για ασθενείς με πλακώδες NSCLC).

Η θεραπεία με cemiplimab συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου κατά RECIST 1.1, μη αποδεκτής τοξικότητας ή έως τις 108 εβδομάδες. Οι ασθενείς που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη θεραπεία με cemiplimab, σύμφωνα με την αξιολόγηση ανεξάρτητης επιτροπής εκτίμησης (IRC) κατά RECIST 1.1, είχαν τη δυνατότητα να συνεχίσουν τη θεραπεία με cemiplimab, με την προσθήκη 4 κύκλων ειδικής για τους ιστούς χημειοθεραπείας έως την παρατήρηση περαιτέρω εξέλιξης. Οι ασθενείς που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη χημειοθεραπεία, σύμφωνα με την αξιολόγηση IRC κατά RECIST 1.1, είχαν τη δυνατότητα να λάβουν θεραπεία με cemiplimab έως την εμφάνιση περαιτέρω εξέλιξης, μη αποδεκτής τοξικότητας ή έως τις 108 εβδομάδες. Από τους 203 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη χημειοθεραπείας και εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση IRC κατά RECIST 1.1, 150 (73,9%) ασθενείς μεταπήδησαν σε θεραπεία με cemiplimab. Η κατάσταση του όγκου αξιολογούταν κάθε 9 εβδομάδες. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), σύμφωνα με αξιολόγηση από τυφλοποιημένη IRC με χρήση των κριτηρίων RECIST 1.1. Ένα βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR).

Στους 710 ασθενείς, τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν: διάμεση ηλικία 63 ετών (45% ήταν 65 και άνω), 85% άνδρες, 86% λευκοί, λειτουργική ικανότητα κατά ECOG 0 και 1 σε 27% και 73% αντίστοιχα, και 12% με ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων. Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν τοπικά προχωρημένη (16%), μεταστατική (84%), πλακώδης (44%) και μη πλακώδης (56%).

Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS και την PFS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο cemiplimab, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5, στην Εικόνα 1 και στην Εικόνα 2.

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της μελέτης 1624 στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα**

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας <sup>a</sup>	Cemiplimab 350 mg κάθε 3 εβδομάδες N=356	Χημειοθεραπεία N=354
<b>Συνολική επιβίωση (OS)</b>		
Αριθμός θανάτων (%)	108 (30,3)	141 (39,8)
Διάμεσος σε μήνες (95% CI) <sup>b</sup>	22,1 (17,7, NE)	14,3 (11,7, 19,2)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) <sup>c</sup>	0,68 (0,53, 0,87)	
Τιμή p <sup>c</sup>	0,0022	
Ποσοστό OS στους 12 μήνες (95% CI) <sup>b</sup>	70% (64, 75)	56% (49, 62)
<b>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)</b>		
Αριθμός συμβάντων (%)	201 (56,5)	262 (74,0)
Διάμεσος σε μήνες (95% CI) <sup>b</sup>	6,2 (4,5, 8,3)	5,6 (4,5, 6,1)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) <sup>c</sup>	0,59 (0,49, 0,72)	
Ποσοστό PFS στους 12 μήνες (95% CI) <sup>b</sup>	38% (32,44)	7% (4,11)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (%)<sup>e</sup></b>		
ORR (95% CI)	36,5 (31,5, 41,8)	20,6 (16,5, 25,2)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR)	3,1	0,8
Ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR)	33,4	19,8
Διάρκεια ανταπόκρισης	N=130 ανταποκριθέντες	N=73 ανταποκριθέντες
Διάμεσος (μήνες) <sup>b</sup>	21,0	6,0
Εύρος (μήνες)	(1,9+, 23,3+)	6,0 (1,3+, 16,5+)

Ασθενείς με παρατηρηθείσα DOR $\geq$ 6 μήνες, %	69%	41%
---	-----	-----

+: Συνεχιζόμενη ανταπόκριση

a. Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: Cemiplimab: 13,1 μήνες, Χημειοθεραπεία: 13,1 μήνες

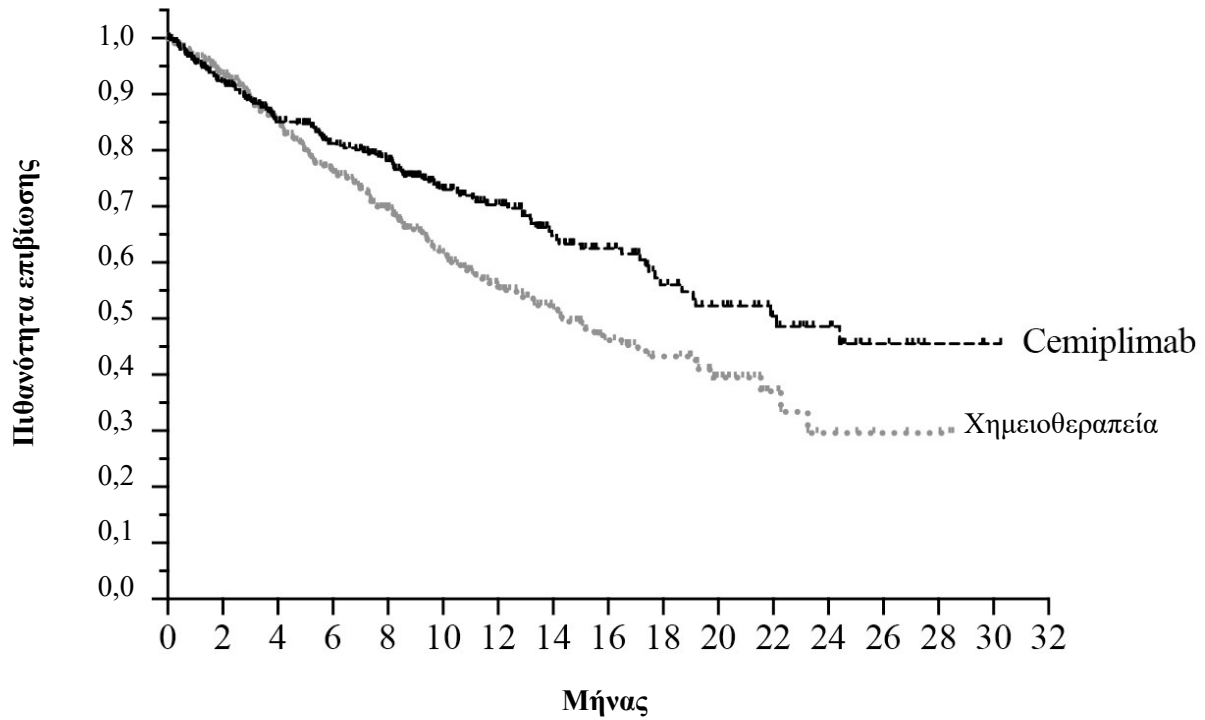
b. Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier

c. Βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου

d. Βάσει αμφίπλευρης τιμής p

e. Βάσει ακριβούς διαστήματος εμπιστοσύνης Clopper-Pearson

**Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για την OS**

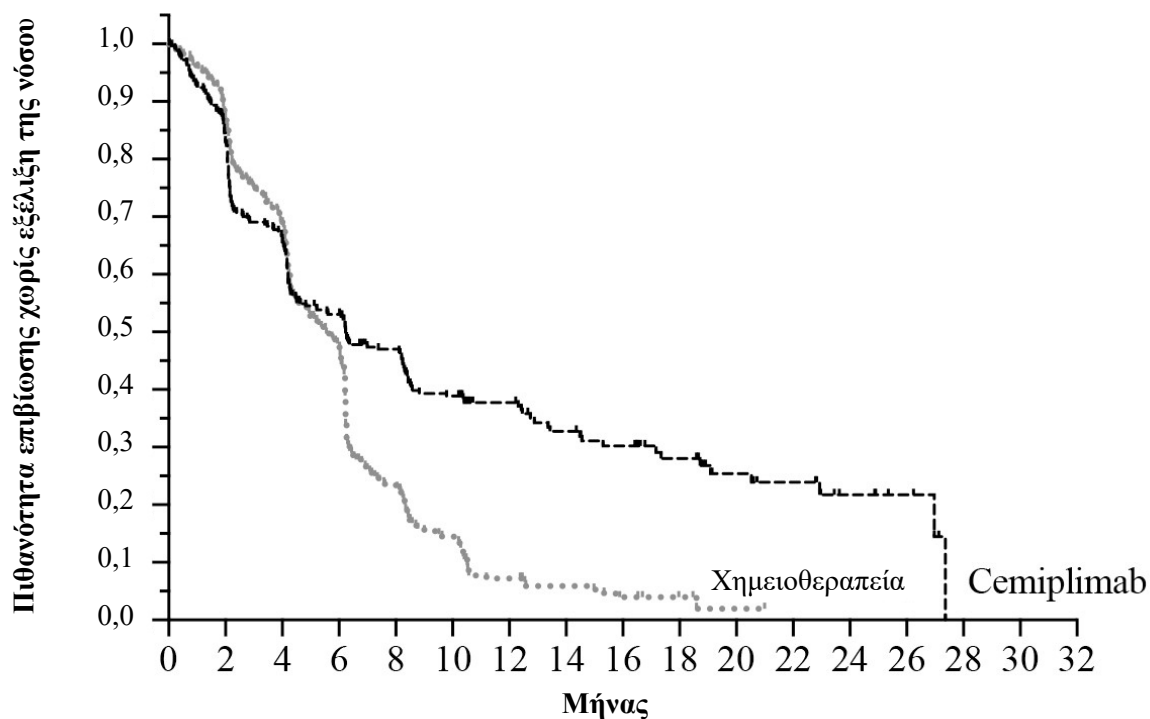


Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο

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



**Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS**



Αριθμός ατόμων σε κίνδυνο

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

#### Πληθυσμός ηλικιωμένων

Από τους 816 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με cemiplimab σε κλινικές μελέτες, 45,8% (374/816) ήταν κάτω των 65 ετών, 31,9% (260/816) ήταν 65 έως κάτω των 75 ετών και 22,3% (182/816) ήταν 75 ετών και άνω.

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών και των νεότερων ασθενών. Υπήρχε μια τάση για μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων στους ασθενείς 65 ετών και άνω σε σύγκριση με τους ασθενείς κάτω των 65 ετών.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το cemiplimab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αντιμετώπιση όλων των καταστάσεων που εμπίπτουν στην κατηγορία των κακοηθών νεοπλασμάτων, εκτός εκείνων του αιμοποιητικού και του λεμφικού ιστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

#### Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα δεδομένα συγκέντρωσης από 1.062 ασθενείς με διάφορους συμπαγείς όγκους, οι οποίοι έλαβαν cemiplimab συνδυάστηκαν σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

Στα 350 mg Q3W, η μέση συγκέντρωση του cemiplimab σε σταθεροποιημένη κατάσταση κυμαινόταν μεταξύ  $C_{trough}$  61 mg/l και συγκέντρωσης στο τέλος της έγχυσης ( $C_{max}$ ) 171 mg/l. Η έκθεση σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται έπειτα από 4 μήνες θεραπείας περίπου.

Σε ασθενείς με CSCC, η έκθεση στο cemiplimab σε σταθεροποιημένη κατάσταση στη δόση των 350 mg Q3W (N=53) και των 3 mg/kg Q2W (N=135) είναι παρόμοια.

### Απορρόφηση

Το cemiplimab χορηγείται μέσω της ενδοφλέβιας οδού και, ως εκ τούτου, είναι πλήρως βιοδιαθέσιμο.

### Κατανομή

Το cemiplimab κατανέμεται κυρίως στο αγγειακό σύστημα με όγκο κατανομής 5,3 l σε σταθεροποιημένη κατάσταση ( $V_{ss}$ ). Ο διάμεσος  $T_{max}$  επιτυγχάνεται στο τέλος της 30λεπτης έγχυσης.

### Βιομετασχηματισμός

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες μεταβολισμού, δεδομένου ότι το cemiplimab είναι μία πρωτεΐνη. Το cemiplimab αναμένεται να αποδομείται σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα.

### Αποβολή

Η κάθαρση του cemiplimab είναι γραμμική σε δόσεις 1 mg/kg έως 10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες. Η κάθαρση του cemiplimab μετά την πρώτη δόση είναι περίπου 0,29 l/ημέρα. Η συνολική κάθαρση φαίνεται ότι μειώνεται κατά 29% περίπου με την πάροδο του χρόνου, οδηγώντας σε τιμή κάθαρσης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ( $CL_{ss}$ ) 0,20 l/ημέρα. Η μείωση της CL δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Η ημίσεια ζωή σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο μεσοδιάστημα δόσεων είναι 20,3 ημέρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στα δοσολογικά σχήματα 1 mg/kg έως 10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες, η φαρμακοκινητική του cemiplimab είναι γραμμική και ανάλογη προς τη δόση, υποδηλώνοντας κορεσμό του συστηματικού μεσολαβούμενου από το στόχο μονοπατιού.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι οι ακόλουθοι παράγοντες δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο cemiplimab: ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος, φυλή, τύπος καρκίνου, επίπεδο λευκοματίνης, νεφρική δυσλειτουργία και ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στο cemiplimab αξιολογήθηκε με φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με ήπια ( $CL_{Cr}$  60 έως 89 ml/min, n= 396), μέτρια ( $CL_{Cr}$  30 έως 59 ml/min, n= 166) ή σοβαρή ( $CL_{Cr}$  15 έως 29 ml/min, n= 47) νεφρική δυσλειτουργία. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο cemiplimab μεταξύ των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία και των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το cemiplimab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με  $CL_{Cr} < 21$  ml/min (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην έκθεση στο cemiplimab αξιολογήθηκε με φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (n= 22) (ολική χολερυθρίνη [TB] πάνω από 1,0 έως 1,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN] και οποιαδήποτε τιμή ασπαρτικής αμινοτρανσφοράσης [AST]) και ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (n=3) (ολική χολερυθρίνη >1,5 φορές το ULN έως και 3,0 φορές το ULN) και οποιαδήποτε τιμή AST. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο cemiplimab έναντι των ασθενών που είχαν φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το cemiplimab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική

δυσλειτουργία. Τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι ανεπαρκή για δοσολογικές συστάσεις (βλέπε παράγραφο 4.2).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για να ελεγχθεί το δυναμικό καρκινογένεσης ή γονιδιοτοξικότητας του cemiplimab. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το cemiplimab (βλέπε παράγραφο 4.6). Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, το μονοπάτι σηματοδότησης μέσω των PD-1/PD-L1 διαδραματίζει ρόλο στη διατήρηση της κήσης συντηρώντας την ανοσολογική ανοχή και έχει καταδειχθεί σε μελέτες ότι η αναστολή των υποδοχέων της PD-1 έχει ως αποτέλεσμα τον πρόωρο τερματισμό της κήσης. Η αύξηση των αυτόματων αποβολών και/ή της απορρόφησης σε ζώα με περιορισμένη έκφραση του PD-L1 (knock-out ή μονοκλωνικά αντισώματα anti-PD-1/PD-L1) έχει καταδειχθεί σε ποντικούς και πηθήκους. Αυτά τα ζωικά είδη έχουν παρόμοια διασύνδεση μητέρας-εμβρύου με εκείνη του ανθρώπου.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη  
L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική  
Σακχαρόζη  
L-προλίνη  
Πολυσορβικό 80  
Ύδωρ για ενέσιμα

### 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

#### Μετά από το άνοιγμα

Μετά το άνοιγμα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να αραιώνεται και να εγχέεται αμέσως (βλέπε παράγραφο 6.6 για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση).

#### Μετά από την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

Όταν προετοιμαστεί, χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα αμέσως. Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χορηγηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί προσωρινά:

- σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C για όχι περισσότερο από 8 ώρες από τη στιγμή της προετοιμασίας του διαλύματος προς έγχυση έως το τέλος της έγχυσης.  
Ή
- σε ψυγείο στους 2°C - 8°C για όχι περισσότερο από 24 ώρες από τη στιγμή της προετοιμασίας του διαλύματος προς έγχυση έως το τέλος της έγχυσης. Μην καταψύχετε. Αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα ή την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το LIBTAYO παρέχεται σε διαφανές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου 1 των 10 ml, με γκρίζο πόμα χλωροβουτυλίου με επίστρωση FluroTec και αποσπώμενο καπάκι με σφράγιση και κουμπί flip-off.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

### Προετοιμασία και χορήγηση

- Επιθεωρείτε οπτικά το φαρμακευτικό προϊόν για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το LIBTAYO είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα, το οποίο μπορεί να περιέχει ίχνη διάφανων έως λευκών σωματιδίων.
- Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει εξωγενή σωματιδιακή ύλη εκτός των ελάχιστων διαφανών προς λευκών σωματιδίων.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αντλήστε 7 ml (350 mg) από το φιαλίδιο του LIBTAYO και μεταφέρετε σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Μην ανακινείτε το διάλυμα. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 1 mg/ml και 20 mg/ml.
- Το LIBTAYO χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών μέσω μίας ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης φίλτρο, ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο (μέγεθος πόρων 0,2 micron έως 5 micron).
- Μην συγχορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Το LIBTAYO προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1376/001

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Ιουνίου 2019

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 10 Μαΐου 2021

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.  
81 Columbia Turnpike  
Rensselaer, NY 12144  
Ηνωμένες Πολιτείες

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των  
παρτίδων

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Ιρλανδία

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του LIBTAYO σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το φάρμακο LIBTAYO, όλοι οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας και οι ασθενείς / φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το LIBTAYO έχουν πρόσβαση/τους παρέχεται το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Ένας οδηγός ασθενούς

- **Μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς**

- **Ο οδηγός ασθενούς** πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα
  - Περιγραφή των κυριότερων σημείων ή συμπτωμάτων των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (πνευμονίτιδα, κολίτιδα, ηπατίτιδα, ενδοκρινοπάθειες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, νεφρίτιδα και άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (irARs)) και αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και τη σημασία της άμεσης ενημέρωσης του θεράποντος ιατρού εάν εμφανιστούν συμπτώματα.
  - Τη σημασία να μην προσπαθήσουν αυτο-θεραπεία των συμπτωμάτων χωρίς πρώτα να συμβουλευτούν τον επαγγελματία υγείας τους.
  - Τη σημασία του να έχουν συνέχεια μαζί τους την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και να την επιδεικνύουν σε όλες τις ιατρικές επισκέψεις σε επαγγελματίες υγείας εκτός του γιατρού που το συνταγογραφεί (π.χ. επαγγελματίες υγείας επειγόντων).
  - Υπενθύμιση ότι όλες οι γνωστές ή πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) μπορούν επίσης να αναφέρονται στις τοπικές ρυθμιστικές αρχές.
- **Η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς** πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
  - Ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που αντιμετωπίζουν θεραπευτικά τον ασθενή ανά πάσα στιγμή, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με LIBTAYO.
  - Περιγραφή των κυριότερων σημείων ή συμπτωμάτων των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα (πνευμονίτιδα, κολίτιδα, ηπατίτιδα, ενδοκρινοπάθειες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, νεφρίτιδα και άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (irARs)) και αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και τη σημασία της άμεσης ενημέρωσης του θεράποντος ιατρού εάν εμφανιστούν συμπτώματα.
  - Τα στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που τους συνταγογραφεί το LIBTAYO.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**



Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PAES): προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab στο μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα, ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει την κύρια ανάλυση για το μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα και την τελική έκθεση μελέτης από την κλινική μελέτη 1620 που αξιολογούσε το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και τη διάρκεια ανταπόκρισης στο cemiplimab σε ασθενείς με μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog ή είχαν δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog.	
Κατάθεση τελικής έκθεσης κλινικής μελέτης	30 Ιουνίου 2024

#### **Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α(4) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μεταστατικού ή τοπικά προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος του δέρματος σε ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία, που έχουν στόχο την ίαση, ο ΚΑΚ πρέπει να παρέχει τα ενδιάμεσα δεδομένα μιας δοκιμής ενός σκέλους στον ίδιο πληθυσμό [μελέτη 1540 ομάδα 6]. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διερευνήσει βιοδείκτες προκειμένου να επιβεβαιώσει ότι η έκφραση του PD-L1 δεν είναι προβλεπτική της αποτελεσματικότητας. Η μελέτη πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με το συμφωνημένο πρωτόκολλο.	31 Μαρτίου 2023
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μεταστατικού ή τοπικά προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος του δέρματος σε ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία, που έχουν στόχο την ίαση, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει την τελική έκθεση της μελέτης για τις Ομάδες 1-3 της φάσης 2 της βασικής μελέτης 1540.	31 Οκτωβρίου 2022

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

LIBTAYO 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
cemiplimab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα ml περιέχει 50 mg cemiplimab.  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg cemiplimab σε 7 ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**Έκδοχα:** L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-προλίνη, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
350 mg/7 ml

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση  
Για μία χρήση μόνο.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.**

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1376/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΟΥΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

LIBTAYO 350 mg στείρο πυκνό διάλυμα  
cemiplimab  
IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

350 mg/7 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### LIBTAYO 350 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

cemiplimab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να έχετε πάντα μαζί σας την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το LIBTAYO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το LIBTAYO
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το LIBTAYO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το LIBTAYO
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το LIBTAYO και ποια είναι η χρήση του

Το LIBTAYO είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία cemiplimab, που είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα.

Το LIBTAYO χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- ενός τύπου καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος (CSCC).
- ενός τύπου καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC), για το οποίο έχετε λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα του μονοπατιού Hedgehog (HHI) και αυτή η θεραπεία δεν είχε αποτέλεσμα ή δεν ήταν καλά ανεκτή.
- ενός τύπου καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται προχωρημένος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC).

Το LIBTAYO δρα βοηθώντας το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το LIBTAYO

**Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το LIBTAYO:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο cemiplimab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)



- Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί ή εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στο γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το LIBTAYO

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το LIBTAYO εάν:

- έχετε κάποιο αυτοάνοσο νόσημα (μία κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός επιτίθεται στα δικά του κύτταρα)
- έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου, έχετε υποβληθεί ή σκοπεύετε να υποβληθείτε σε μεταμόσχευση μυελού των οστών χρησιμοποιώντας μυελό των οστών από άλλο άτομο (αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων)
- έχετε προβλήματα με τους πνεύμονες ή με την αναπνοή
- έχετε προβλήματα με το συκώτι
- έχετε προβλήματα με τα νεφρά
- έχετε διαβήτη
- έχετε οποιαδήποτε άλλη ιατρική κατάσταση.

Εάν οποιαδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ή εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το LIBTAYO.

### Επαγρυπνείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες

Το LIBTAYO μπορεί να προκαλέσει ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας. Αυτά τα προβλήματα μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή ακόμη και μετά το τέλος της θεραπείας σας. Μπορεί να εμφανίσετε περισσότερες από μία ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτόχρονα:

Σε αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται:

- Δερματικά προβλήματα
- Προβλήματα με τους πνεύμονες (πνευμονίτιδα)
- Προβλήματα με το έντερο (κολίτιδα)
- Προβλήματα με το συκώτι (ηπατίτιδα)
- Προβλήματα με τους αδένες που παράγουν ορμόνες – κυρίως με το θυρεοειδή, την υπόφυση, τα επινεφρίδια και το πάγκρεας
- Διαβήτη τύπου 1
- Προβλήματα με τους νεφρούς (νεφρίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια)
- Προβλήματα με το κεντρικό νευρικό σύστημα (όπως μηνιγγίτιδα)
- Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση
- Προβλήματα σε άλλα σημεία του σώματος (βλέπε «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- Μυϊκά προβλήματα (φλεγμονή των μυών που ονομάζεται μυοσίτιδα)

Επαγρυπνείτε για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ λαμβάνετε το LIBTAYO. Βλέπε παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες». Αν έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα για να σταματήσουν οι σοβαρότερες αντιδράσεις και να μειωθούν τα συμπτώματά σας. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να καθυστερήσει την επόμενη δόση του LIBTAYO ή να διακόψει τη θεραπεία σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το LIBTAYO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και LIBTAYO**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, ενημερώστε το γιατρό εάν παίρνετε ή έχετε πάρει ποτέ οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- ένα φάρμακο για τον καρκίνο που ονομάζεται idelalisib
- φάρμακα που εξασθενούν το ανοσοποιητικό σας σύστημα – π.χ., κορτικοστεροειδή, όπως η πρεδνιζόνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του LIBTAYO. Ωστόσο, μόλις ξεκινήσετε τη θεραπεία με το LIBTAYO, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει κορτικοστεροειδή για να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να έχετε με το LIBTAYO.

### **Κόηση**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

- Το LIBTAYO μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας.
- Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το LIBTAYO.
- Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος:
  - για όσο διάστημα παίρνετε το LIBTAYO, και
  - για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση
- Απευθυνθείτε στο γιατρό σας για τις μεθόδους αντισύλληψης που πρέπει να χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

### **Θηλασμός**

- Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.
- Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε το LIBTAYO και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.
- Δεν είναι γνωστό εάν το LIBTAYO περνά στο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το LIBTAYO δεν έχει καμία ή έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν αισθάνεστε κουρασμένοι, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα.

## **3. Πώς θα σας χορηγηθεί το LIBTAYO**

- Το LIBTAYO θα σας χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική – υπό την εποπτεία ενός γιατρού με εμπειρία στην αντικαρκινική θεραπεία.
- Το LIBTAYO χορηγείται ως ενστάλαξη μέσα σε μία φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση).
- Η έγχυση θα έχει διάρκεια περίπου 30 λεπτά.
- Το LIBTAYO χορηγείται συνήθως κάθε 3 εβδομάδες.

### **Πόση ποσότητα θα πάρετε**

Η συνιστώμενη δόση του LIBTAYO είναι 350 mg.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόση ποσότητα LIBTAYO θα πάρετε και πόσες θεραπείες θα χρειαστείτε.

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε εξέταση αίματος για ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

### **Εάν χάσετε ένα ραντεβού**

Τηλεφωνήστε στο γιατρό σας το συντομότερο δυνατό για να κλείσετε άλλο ραντεβού. Είναι πολύ σημαντικό να μην χάσετε καμία δόση αυτού του φαρμάκου.

## **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το LIBTAYO**

Μη διακόψετε τη θεραπεία με το LIBTAYO εκτός αν το έχετε συζητήσει με το γιατρό σας. Ο λόγος είναι ότι η διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου.

## **Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς**

Μπορείτε να βρείτε τις πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να φυλάξετε αυτήν την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και να τη δείξετε στον(στην) σύντροφό σας ή στους φροντιστές σας.

Εάν έχετε απορίες για τη θεραπεία σας, ρωτήστε το γιατρό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Το LIBTAYO δρα στο ανοσοποιητικό σύστημα και μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή σε σημεία του σώματός σας (βλέπε τις καταστάσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 2, «Επαγρυπνείτε για ανεπιθύμητες ενέργειες»). Η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο σώμα σας και μπορεί να χρειάζεται θεραπεία ή μπορεί να πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με LIBTAYO. Μερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις μπορεί επίσης να οδηγήσουν στο θάνατο.

**Αναζητήστε επείγουσα ιατρική φροντίδα** εάν έχετε κάποια από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα, ή εάν αυτά επιδεινωθούν:

- **Δερματικά προβλήματα** όπως εξάνθημα ή κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα ή έλκη στο στόμα ή σε άλλους βλεννογόνους.
- **Προβλήματα με τους πνεύμονες (πνευμονίτιδα)** όπως εμφάνιση ή επιδείνωση βήχα, λαχάνιασμα ή πόνος στο θώρακα.
- **Προβλήματα με το έντερο (κολίτιδα)** όπως συχνή διάρροια πολλές φορές με αίμα ή βλέννη, περισσότερη κινητικότητα εντέρου από το συνηθισμένο, μαύρα ή πισσώδη κόπρανα και έντονος πόνος ή ευαισθησία στο στομάχι (κοιλιακή χώρα).
- **Προβλήματα με το συκώτι (ηπατίτιδα)** όπως κιτρίνισμα του δέρματος ή του άσπρου τμήματος των ματιών, σοβαρή ναυτία ή σοβαρός έμετος, πόνος στη δεξιά πλευρά του στομαχιού σας (κοιλιακή χώρα), αίσθημα υπνηλίας, σκουρόχρωμα ούρα (στο χρώμα του τσαγιού), πιο εύκολη αιμορραγία ή μελάνιασμα από το κανονικό και μικρότερο αίσθημα πείνας από το συνηθισμένο.
- **Προβλήματα με αδένες που παράγουν ορμόνες** όπως κεφαλαλγία που δεν υποχωρεί ή ασυνήθιστοι πονοκέφαλοι, γρήγορος κτύπος της καρδιάς, αυξημένη εφίδρωση, μεγαλύτερη αίσθηση ψυχρού ή θερμού από το συνηθισμένο, υπερβολική κούραση, ζάλη ή τάση λιποθυμίας, αύξηση ή μείωση του σωματικού βάρους, μεγαλύτερο αίσθημα πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, τριχόπτωση, δυσκοιλιότητα, εάν η φωνή σας γίνει βαθύτερη, πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση, πιο συχνή ούρηση από το συνηθισμένο, ναυτία ή έμετος, πόνος στο στομάχι (κοιλιακή χώρα), αλλαγές στη διάθεση ή στη συμπεριφορά (όπως η μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, ευερεθιστότητα ή αφηρημάδα).
- **Συμπτώματα διαβήτη τύπου 1** όπως μεγαλύτερο αίσθημα πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, συχνότερη ανάγκη για ούρηση, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης.
- **Προβλήματα με τους νεφρούς (νεφρίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια)** όπως λιγότερο συχνή ούρηση από το συνηθισμένο, αίμα στα ούρα, πρησμένοι αστράγαλοι και μικρότερο αίσθημα πείνας από το συνηθισμένο.
- **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (μερικές φορές μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή)** όπως ρίγη, τρόμος ή πυρετός, κνησμός ή εξάνθημα, έξαψη ή

πρήξιμο στο πρόσωπο, λαχάνιασμα ή συριγμός, αίσθημα ζάλης ή τάση λιποθυμίας και πόνος στην πλάτη ή στον αυχένα, ναυτία, έμετος ή κοιλιακός πόνος.

- **Προβλήματα σε άλλα σημεία του σώματος** όπως:
  - **Προβλήματα στο νευρικό σύστημα** όπως πονοκέφαλος ή αυχενική δυσκαμψία, πυρετός, αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας, ρίγη, έμετος, σύγχυση, προβλήματα με τη μνήμη ή αίσθημα υπνηλίας, σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις), το να βλέπετε ή να ακούτε πράγματα που δεν υπάρχουν πραγματικά (ψευδαισθήσεις), σοβαρή μυϊκή αδυναμία, μυρμηκίαση, μούδιασμα, αδυναμία ή πόνος με αίσθημα καύσου στα χέρια ή στα πόδια, παράλυση των άκρων
  - **Προβλήματα στους μύες και τις αρθρώσεις** όπως πόνος ή πρήξιμο στις αρθρώσεις, μυϊκός πόνος, μυϊκή αδυναμία ή δυσκαμψία
  - **Οφθαλμολογικά προβλήματα** όπως αλλαγές στην όραση, πόνος ή κοκκίνισμα στα μάτια, ευαισθησία στο φως
  - **Προβλήματα στην καρδιά και στο κυκλοφορικό** όπως αλλαγές στον κτύπο της καρδιάς, η καρδιά κτυπά γρήγορα, φαίνεται ότι παραλείπει ένα κτύπο ή αίσθημα παλμών, πόνος στο θώρακα, λαχάνιασμα
  - **Άλλα:** ξηρότητα σε πολλά μέρη του σώματος από το στόμα έως τα μάτια, τη μύτη, τον λαιμό και τις ανώτερες στιβάδες του δέρματος, μελάνιασμα του δέρματος ή αιμορραγία.

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cemiplimab:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πόνος στους μύες ή στα οστά
- αίσθημα κόπωσης
- εξάνθημα
- διάρροια (χαλαρά κόπρανα)
- φαγούρα
- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων
- μειωμένο αίσθημα πείνας
- βήχας
- ναυτία
- δυσκοιλιότητα
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού.

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λαχάνιασμα
- πόνος στο στομάχι (πόνος στην κοιλιακή χώρα)
- πονοκέφαλος
- προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν (υπερθυρεοειδισμός και υποθυρεοειδισμός)
- εμετός
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- ουρολοίμωξη
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- βήχας, φλεγμονή των πνευμόνων
- αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση
- φλεγμονή του ήπατος

- φλεγμονή των εντέρων [διάρροια, περισσότερη κινητικότητα εντέρου από το συνηθισμένο, μαύρα ή πισσώδη κόπρανα, έντονος πόνος ή ευαισθησία στο στομάχι (κοιλιακή χώρα)]
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε ελέγχους της νεφρικής λειτουργίας
- φλεγμονή του στόματος
- φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μυρμήγκιασμα, μούδιασμα, αδυναμία ή αίσθημα καύσου στα χέρια ή στα πόδια
- φλεγμονή των νεφρών
- πόνος στις αρθρώσεις, πρήξιμο, πολυαρθρίτιδα και υγρό στις αρθρώσεις

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- φλεγμονή του καρδιακού μυός, που μπορεί να παρουσιαστεί ως λαχάνιασμα, ακανόνιστος καρδιακός κτύπος, αίσθημα κόπωσης ή πόνος στο θώρακα
- φλεγμονή του θυρεοειδούς
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια
- μυϊκή αδυναμία
- φλεγμονή του αδένου της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου
- φλεγμονή της επένδυσης της καρδιάς
- ξηρότητα σε πολλά μέρη του σώματος, από το στόμα έως τα μάτια, τη μύτη το λαιμό και τις ανώτερες στιβάδες του δέρματος
- φλεγμονή των μεμβρανών του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, η οποία μπορεί να προκαλείται από λοίμωξη
- διαβήτης τύπου 1 που μπορεί να περιλαμβάνει μεγαλύτερο αίσθημα πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, πιο συχνή ανάγκη για ούρηση, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης
- πόνος, ερεθισμός, φαγούρα ή κοκκίνισμα στα μάτια, δυσάρεστη ευαισθησία στο φως
- μυϊκός πόνος ή δυσκαμψία (ρευματική πολυμυαλγία)
- φλεγμονή των μυών, η οποία ενδέχεται να περιλαμβάνει μυϊκό πόνο ή μυϊκή αδυναμία (μυοσίτιδα)
- μελάνιασμα του δέρματος ή αιμορραγία
- προσωρινή φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί πόνο, αδυναμία και παράλυση στα άκρα
- μία κατάσταση κατά την οποία οι μύες εξασθενούν και κουράζονται εύκολα, μυϊκός πόνος

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί** (μη γνωστή συχνότητα):

- απόρριψη μεταμοσχευμένου οργάνου.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#).

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το LIBTAYO**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Από τη στιγμή της προετοιμασίας με αραιώση σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης, το LIBTAYO μπορεί να φυλαχθεί πριν από τη χρήση για όχι περισσότερες από 8 ώρες σε θερμοκρασίες έως 25°C και για όχι περισσότερο από 24 ώρες σε ψυγείο (2°C-8°C). Εάν φυλάσσονται σε ψυγείο, τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας έγχυσης πρέπει να αφεθούν για να επανέρθουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος προς έγχυση για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιείται και θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το LIBTAYO**

Η δραστική ουσία είναι το cemiplimab:

- Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 50 mg cemiplimab.
- Κάθε φιαλίδιο περιέχει 350 mg cemiplimab (σε 7 ml πυκνού διαλύματος).

Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-προλίνη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

### **Εμφάνιση του LIBTAYO και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το LIBTAYO πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) παρέχεται ως διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο στείρο διάλυμα, το οποίο μπορεί να περιέχει ίχνη διάφανων έως λευκών σωματιδίων.

Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο με 7 ml πυκνού διαλύματος.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

One Warrington Place,

Dublin 2, D02 HH27

Ιρλανδία

### **Παρασκευαστής**

Regeneron Ireland DAC

Raheen Business Park

Limerick

Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

### **Lietuva**

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"

Tel: +370 5 2755224

### **България**

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

**Nederland**  
Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

---



Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

## Οδηγίες χρήσης

### Προετοιμασία

- Επιθεωρείτε οπτικά το φαρμακευτικό προϊόν για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το LIBTAYO είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα, το οποίο μπορεί να περιέχει ίχνη διάφανων έως λευκών σωματιδίων.
- Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει εξωγενή σωματιδιακή ύλη εκτός των απειροελάχιστων ποσοτήτων διαφανών προς λευκών σωματιδίων.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αντλήστε 7 ml (350 mg) από το φιαλίδιο του LIBTAYO και μεταφέρετέ το σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα με απαλή αναστροφή. Μην ανακινείτε το διάλυμα. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 1 mg/ml και 20 mg/ml.
- Το LIBTAYO προορίζεται για μία χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### Φύλαξη του αραιωμένου διαλύματος

Το LIBTAYO δεν περιέχει συντηρητικό.

Όταν προετοιμαστεί, χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα αμέσως. Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χορηγηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί προσωρινά:

- σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C για όχι περισσότερο από 8 ώρες από τη στιγμή της προετοιμασίας του διαλύματος προς έγχυση έως το τέλος της έγχυσης.

Ή

- σε ψυγείο στους 2°C - 8°C για όχι περισσότερο από 24 ώρες από τη στιγμή της προετοιμασίας του διαλύματος προς έγχυση έως το τέλος της έγχυσης. Αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

Μην καταψύχετε.

### Χορήγηση

- Το LIBTAYO προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών μέσω μίας ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης φίλτρο, ενσωματωμένο στη γραμμή ή πρόσθετο (μέγεθος πόρων 0,2 micron έως 5 micron).
- Μην συγχωρηγείτε άλλα φάρμακα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV**

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΑΙΤΗΜΑ ΓΙΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ  
ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

## **Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:**

- **ενός έτους προστασία εμπορίας**

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας, λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις του άρθρου 14 παράγραφος 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και εκτιμά ότι η νέα θεραπευτική ένδειξη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος (laBCC ή mBCC) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου ή έχουν δυσανεξία σε αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog επιφέρει σημαντικό κλινικό όφελος συγκριτικά με τις υφιστάμενες θεραπείες, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.