

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIBTAYO 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu zawiera 50 mg cemiplimabu.

Każda fiolka zawiera 350 mg cemiplimabu w 7 ml.

Cemiplimab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w hodowli zawiesiny komórek jajnika chomika chińskiego (CHO - *Chinese Hamster Ovary*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 6,0 i osmolalności w zakresie od 300 do 360 mmol/kg. Roztwór może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek w fiolce jednorazowego użycia.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak koleczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem koleczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. mCSCC - *metastatic cutaneous squamous cell carcinoma* lub laCSCC - *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

Rak podstawnocomórkowy skóry

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry (ang. laBCC – *locally advanced basal cell carcinoma* lub mBCC – *metastatic basal cell carcinoma*), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI, ang. *hedgehog pathway inhibitor*).

Niedrobnocomórkowy rak płuca

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, abberacji ALK lub ROS1, u których występuje:

- miejscowo zaawansowany NSCLC i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
- przerzutowy NSCLC.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych.

Badanie PD-L1 w przypadku pacjentów z NSCLC

W przypadku leczenia cemiplimabem w monoterapii, pacjentów należy dobierać na podstawie ekspresji PD-L1 w obrębie guza z wykorzystaniem zwalidowanego testu (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie

Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut.

Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Modyfikacje dawkowania

Nie jest zalecana redukcja dawki. Może być konieczne opóźnienie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego LIBTAYO, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach. Zalecane modyfikacje w celu poradzenia sobie z działaniami niepożądanymi przedstawiono w Tabeli 1.

Szczegółowe zasady postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w Tabeli 1 (patrz także punkty 4.4 i 4.8).

| Tabela 1: Zalecane modyfikacje leczenia | | | |
|--|------------------------------|--|--|
| Działanie niepożądane^a | Nasilenie^b | Modyfikacja dawkowania | Dodatkowa interwencja |
| Działania niepożądane o podłożu immunologicznym | | | |
| Zapalenie płuc | Stopnia 2 | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |

| | | | |
|------------------------|--|---|--|
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia płuc i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku | |
| | Stopnia 3 lub 4 lub nawrotowe stopnia 2 | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 2 do 4 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| Zapalenie okrężnicy | Stopnia 2 lub 3 | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia okrężnicy lub biegunki i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku | |
| | Stopnia 4 lub nawrotowe stopnia 3 | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| Zapalenie wątroby | Stopnia 2 ze zwiększeniem AspAT lub AIAT >3 i $\leq 5 \times$ GGN lub bilirubina całkowita $>1,5$ i $\leq 3 \times$ GGN | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się nasilenia zapalenia wątroby i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jego nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku, lub wartości AspAT lub AIAT powrócą do poziomu wyjściowego po zakończeniu stopniowej redukcji dawki kortykosteroidu | | |
| | Stopnia ≥ 3 ze zwiększeniem AspAT lub AIAT $>5 \times$ GGN lub bilirubina całkowita $>3 \times$ GGN | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| Niedoczynność tarczycy | Stopnia 3 lub 4 | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Zastosowanie leczenia zastępczego hormonami tarczycy według wskazań klinicznych |

| | | | |
|------------------------------|-------------------|--|---|
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy niedoczynności tarczycy do stopnia 0 lub 1, lub jeśli niedoczynność tarczycy zostanie uznana za stabilną klinicznie | |
| Nadczynność tarczycy | Stopnia 3 lub 4 | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Zastosowanie leczenia objawowego |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy nadczynności tarczycy do stopnia 0 lub 1, lub jeśli nadczynność tarczycy zostanie uznana za stabilną klinicznie | |
| Zapalenie tarczycy | Stopnia 3 lub 4 | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Zastosowanie leczenia objawowego |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy zapalenia tarczycy do stopnia 0 lub 1 lub jeśli zapalenie tarczycy zostanie uznane za stabilne klinicznie | |
| Zapalenie przysadki mózgowej | Stopnia od 2 do 4 | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki, a ponadto zastosowanie zastępczego leczenia hormonalnego według wskazań klinicznych |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia przysadki mózgowej i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku lub jeśli zapalenie przysadki pozostanie stabilne klinicznie | |
| Niewydolność nadnerczy | Stopnia od 2 do 4 | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki i terapia hormonalna, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy niewydolności nadnerczy i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jej nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę lub równoważnej dawki innego leku, lub jeśli niewydolność nadnerczy zostanie uznana za stabilną klinicznie | |

| | | | |
|---|---|--|--|
| Cukrzyca typu 1 | Stopnia 3 lub 4 (hiperglikemia) | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Zastosowanie leczenia lekami hipoglikemizującymi według wskazań klinicznych |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy cukrzycy do stopnia 0 lub 1 lub jeśli zostanie uznana za stabilną klinicznie | |
| Skórne działania niepożądane | Stopnia 2, jeśli utrzymuje się przez więcej niż jeden tydzień, stopnia 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. <i>SJS-Stevens-Johnson syndrome</i>) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. <i>TEN-toxic epidermal necrolysis</i>) | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy reakcji skórnej i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jej nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu \leq 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku | |
| | Stopnia 4 lub potwierdzony SJS lub TEN | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| Reakcje skórne o podłożu immunologicznym lub inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, u pacjentów leczonych wcześniej idelalazybem | Stopnia 2 | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Natychmiastowe zastosowanie leczenia, co obejmuje początkowe podanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy reakcji skórnej lub innego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu \leq 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku | |
| | Stopnia 3 lub 4 (z wyłączeniem endokrynopatii) lub nawrotowe reakcje lub działania niepożądane stopnia 2 | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | Natychmiastowe zastosowanie leczenia, co obejmuje początkowe podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek | Stopnia 2 podwyższone stężenie kreatyniny | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki |

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| | | | innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki | |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia objawów zapalenia nerek i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku | | |
| | Stopnia 3 lub 4 podwyższone stężenie kreatyniny | Trwale odstawienie produktu leczniczego | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki | |
| Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (obejmujące między innymi paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśni, odrzucenie przeszczepu narządów mięsnych, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, zapalenie mózgu, miastenia, neuropatia obwodowa, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdza, immunologiczna płamica małopłytkowa, zapalenie naczyń, bóle stawów, zapalenie stawów, osłabienie mięśni, bóle mięśni, polimialgia reumatyczna, zespół Sjögrena, zapalenie rogówki, zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym i zapalenie jamy ustnej) | Stopnia 2 lub 3 w zależności od rodzaju reakcji | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Zastosowanie leczenia objawowego, co obejmuje początkowe podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a następnie stopniowa redukcja dawki | |
| | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy działania niepożądanego o podłożu immunologicznym i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jego nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤ 10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> – Stopnia 3 w zależności od rodzaju reakcji lub stopnia 4 (z wyjątkiem endokrynopatii) – Toksyczność neurologiczna stopnia 3 lub 4 – Zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdza stopnia 3 lub 4 – Nawrotowe działania niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 3 – Utrzymujące się działania niepożądane o podłożu | Trwale odstawienie produktu leczniczego | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a następnie stopniowa redukcja dawki | |

| | | | |
|---|--|--|----------------------------------|
| | immunologicznym stopnia 2 lub 3, trwające 12 tygodni lub dłużej (z wyjątkiem endokrynopatii) – Brak możliwości zmniejszenia dawki kortykosteroidu - prednizonu do 10 mg lub mniej, lub równoważnej dawki innego leku na dobę w ciągu 12 tygodni | | |
| Reakcje związane z wlewem dożylnym^a | | | |
| Reakcja związana z wlewem dożylnym | Stopnia 1 lub 2 | Przerwanie wlewu lub zwolnienie tempa jego podawania | Zastosowanie leczenia objawowego |
| | Stopnia 3 lub 4 | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | |

ALAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy.

^a. Patrz także punkty 4.4 i 4.8.

^b. Toksyczność należy oceniać w stopniach według aktualnej wersji wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute (NCI CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Karta Ostrzegawcza Pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy LIBTAYO powinni znać treść materiałów edukacyjnych i powinni poinformować pacjentów o „Karcie Ostrzegawczej Pacjenta” zawierającej informacje, co robić w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek objawu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z wlewem dożylnym. Lekarz ma obowiązek przekazania „Karty Ostrzegawczej Pacjenta” każdemu pacjentowi.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego LIBTAYO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Ekspozycja na cemiplimab jest zbliżona we wszystkich grupach wiekowych (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania cemiplimabu w monoterapii u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest zalecane dostosowanie dawki produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, CL_{cr} od 15 do 29 ml/min (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby można było opracować zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy LIBTAYO jest przeznaczony do podawania dożylnego. Jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylny lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów).

Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Po zastosowaniu cemiplimabu obserwowano ciężkie i prowadzące do zgonu działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.2 i punkt 4.8). Te reakcje o podłożu immunologicznym mogą dotyczyć różnych układów i narządów. Reakcje o podłożu immunologicznym mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia cemiplimabem; mogą również wystąpić po odstawieniu tego leku.

U pacjentów leczonych cemiplimabem lub innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące jednocześnie więcej niż jednego układu organizmu, takie jak zapalenie mięśni i zapalenie mięśnia sercowego lub miastenia.

Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym powinno obejmować modyfikacje leczenia cemiplimabem, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (w przypadku wskazań klinicznych) i stosowanie kortykosteroidów. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, należy poddać pacjentów ocenie w celu potwierdzenia tych działań i wykluczenia innych możliwych przyczyn, w tym zakażeń. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy przerwać stosowanie cemiplimabu lub lek ten należy trwale odstawić (patrz punkt 4.2).

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie płuc wymagające stosowania kortykosteroidów bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc oraz należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. Pacjentów z podejrzeniem zapalenia płuc należy poddać ocenie radiologicznej odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u tych pacjentów zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

Zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano biegunkę lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako przypadki wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych biegunki lub zapalenia okrężnicy i należy u tych pacjentów zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, leki przeciwbiegunkowe oraz kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie wątroby wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby przed leczeniem i okresowo w trakcie leczenia, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u tych pacjentów zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano endokrynopatie o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako endokrynopatie pojawiające się w trakcie leczenia, bez wyraźnej alternatywnej etiologii (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność tarczycy/nadczynność tarczycy/zapalenie tarczycy)

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zaburzenia czynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Zapalenie tarczycy może występować ze zmianami lub bez zmian w badaniach czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może nastąpić po nadczynności tarczycy. Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Pacjentów należy monitorować pod kątem zmian czynności tarczycy na początku leczenia i okresowo w trakcie leczenia, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej (patrz punkt 4.8). U pacjentów należy zastosować hormonalną terapię zastępczą (w przypadku wskazań klinicznych) i zmodyfikować leczenie cemiplimabem. Nadczynność tarczycy należy leczyć zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania terapeutycznego (patrz punkt 4.2).

Zapalenie przysadki mózgowej

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia przysadki mózgowej i należy u nich zastosować modyfikacje

leczenia cemiplimabem, kortykosteroidy i terapię hormonalną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nadnerczy

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano niewydolność nadnerczy (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności nadnerczy w trakcie leczenia i po jego zakończeniu i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem, kortykosteroidy i terapię hormonalną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2).

Cukrzyca typu 1

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano cukrzycę typu 1 o podłożu immunologicznym, w tym cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem hiperglikemii oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy, odpowiednio do wskazań wynikających z oceny klinicznej i należy u nich zastosować doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę oraz modyfikacje leczenia cemiplimabem (patrz punkt 4.2).

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

W związku z leczeniem cemiplimabem obserwowano występowanie skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, zdefiniowanych jako wymagające stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. SCARs – *severe cutaneous adverse reactions*), takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN) (w tym przypadki śmiertelne), a także innych reakcji skórnych, takich jak wysypka, rumień wielopostaciowy, pemfigoid (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować pod kątem podejrzenia wystąpienia objawów ciężkich reakcji skórnych i wykluczyć inne przyczyny takich reakcji. U pacjentów należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy (patrz punkt 4.2). W przypadku objawów podmiotowych lub przedmiotowych SJS lub TEN, pacjenta należy skierować pod specjalistyczną opiekę w celu oceny i leczenia oraz zastosować modyfikacje leczenia (patrz punkt 4.2).

Przypadki SJS, śmiertelnej TEN i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej występowały po 1 dawce cemiplimabu u pacjentów stosujących w przeszłości idelalizyb, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym oceniającym stosowanie cemiplimabu w leczeniu chłoniaka nieziarniczego (ang. NHL – *Non-Hodgkin Lymphoma*), a także u pacjentów stosujących w przeszłości antybiotyki sulfonamidowe (patrz punkt 4.8). U pacjentów należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie z powyższym opisem (patrz punkt 4.2).

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako zapalenie nerek wymagające stosowania kortykosteroidów, bez wyraźnej alternatywnej etiologii, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem zmian czynności nerek. U pacjentów należy zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących cemiplimab obserwowano inne prowadzące do zgonu i zagrażające życiu działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mięśni oraz zapalenie mięśnia sercowego (inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym omówiono w punkcie 4.8).

Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego zgłoszono także w przypadku innych inhibitorów PD-1/PD-L1.

Należy ocenić podejrzewane działania niepożądane o podłożu immunologicznym, aby wykluczyć inne przyczyny. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.2 i punkt 4.8).

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki odrzucenia przeszczepu narządów mięsnych u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1. Leczenie cemiplimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu narządów mięsnych u biorców przeszczepu. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia cemiplimabem w porównaniu z ryzykiem odrzucenia przeszczepu narządu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u pacjentów leczonych innymi inhibitorami PD-1/PD-L1 w połączeniu z allogenicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych.

Reakcje związane z wlewem dożylnym

Cemiplimab może spowodować ciężkie lub zagrażające życiu reakcje związane z wlewem dożylnym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem dożylnym i należy u nich zastosować modyfikacje leczenia cemiplimabem oraz kortykosteroidy. W razie wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać leczenie cemiplimabem lub zwolnić tempo wlewu. W razie wystąpienia ciężkich (stopnia 3) lub zagrażających życiu (stopnia 4) reakcji związanych z wlewem dożylnym należy przerwać wlew i odstawić trwale cemiplimab (patrz punkt 4.2).

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Pacjenci z czynnymi zakażeniami, z obniżoną odpornością, z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, PS ≥ 2 według ECOG oraz chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie nie zostali włączeni. Pełna lista pacjentów wykluczonych z udziału w badaniach klinicznych, patrz punkt 5.1.

Ze względu na brak odpowiednich danych, cemiplimab należy stosować ostrożnie u pacjentów z tych grup, po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych (PK) cemiplimabu z innymi lekami. Należy unikać stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia cemiplimabem, z wyjątkiem kortykosteroidów ogólnoustrojowych w fizjologicznych dawkach (≤ 10 mg/dobę prednizonu lub równoważnej dawki innego leku), z powodu ich potencjalnego niekorzystnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność cemiplimabu. Kortykosteroidy ogólnoustrojowe lub inne leki immunosupresyjne można jednak stosować po

rozpoczęciu leczenia cemiplimabem, w ramach leczenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia cemiplimabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach nad wpływem cemiplimabu na reprodukcję. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania cemiplimabu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano, że hamowanie szlaku PD-1/PD-L1 może prowadzić do zwiększenia ryzyka odrzucenia przez układ immunologiczny rozwijającego się płodu, powodując jego obumarcie (patrz punkt 5.3).

Wiadomo, że ludzkie przeciwciała klasy IgG4 przenikają przez barierę łożyskową, a cemiplimab jest przeciwciałem z tej klasy; z tego względu cemiplimab może być przekazywany z organizmu matki do organizmu rozwijającego się płodu. Nie zaleca się stosowania cemiplimabu w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cemiplimab przenika do mleka kobiecego. Wiadomo, że przeciwciała (w tym z klasy IgG4) przenikają do mleka matki; nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia karmionego piersią.

Jeżeli kobieta karmiąca piersią zdecyduje się na leczenie cemiplimabem, należy jej zalecić, aby nie karmiła piersią w trakcie leczenia cemiplimabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych na temat możliwego wpływu cemiplimabu na płodność. Nie zaobserwowano wpływu leku na parametry oceny płodności lub na męskie i żeńskie narządy rozrodcze w 3-miesięcznym badaniu oceniającym płodność po wielokrotnym zastosowaniu dawek leku u dojrzałych płciowo małp cynomolgus.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cemiplimab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Opisywano występowanie zmęczenia po leczeniu cemiplimabem (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej).

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu oceniano w grupie 1198 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów litych, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w 5 badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 27 tygodni (zakres: od 2 dni do 144 tygodni).

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 21% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5 (0,3%), stopnia 4 (0,6%), stopnia 3 (5,6%) i stopnia 2 (11,2%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,7% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (7,0%), nadczynność tarczycy (3,1%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (2,7%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (2,4%), zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym (2,1%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,8%) (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej, „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” w punkcie 4.4 oraz „Zalecane modyfikacje leczenia” w punkcie 4.2).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 31,2% pacjentów.

Działania niepożądane, które prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu, wystąpiły u 9,1% pacjentów.

W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych cemiplimabu stosowanego w monoterapii (N=1198) lub zgłaszane po wprowadzeniu cemiplimabu do obrotu wymieniono w tabeli 2. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i według częstości występowania. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii (N=1198)

| Klasyfikacja układów i narządów termin preferowany | Stopnia 1–5 (kategoria częstości) | Stopnia 1–5 % | Stopnia 3-5 % |
|--|-----------------------------------|---------------|---------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych ^a | Bardzo często | 10,3 | 0,3 |
| Zakażenie układu moczowego ^b | Często | 8,4 | 2,3 |

| | | | |
|---|----------------|-------|-------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | |
| Niedokrwistość | Bardzo często | 15,5 | 5,4 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | |
| Reakcja związana z wlewem dożylnym | Często | 3,0 | 0 |
| Zespół Sjögrena | Niezbyt często | 0,2 | 0 |
| Małopłytkowość immunologiczna | Rzadko | < 0,1 | 0 |
| Odrzucenie przeszczepu narządów miękkich ^c | Nieznana | -- | -- |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | | |
| Niedoczynność tarczycy ^d | Często | 7,0 | < 0,1 |
| Nadczynność tarczycy | Często | 3,1 | 0 |
| Zapalenie tarczycy ^e | Niezbyt często | 0,5 | 0 |
| Niewydolność nadnerczy | Niezbyt często | 0,3 | 0,3 |
| Zapalenie przysadki mózgowej ^f | Niezbyt często | 0,4 | 0,3 |
| Cukrzyca typu 1 ^g | Rzadko | < 0,1 | < 0,1 |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | |
| Ból głowy | Często | 7,7 | 0,3 |
| Neuropatia obwodowa ^h | Często | 1,4 | < 0,1 |
| Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ⁱ | Rzadko | < 0,1 | < 0,1 |
| Zapalenie mózgu | Rzadko | < 0,1 | < 0,1 |
| Paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego | Rzadko | < 0,1 | < 0,1 |
| Miastenia | Rzadko | < 0,1 | 0 |
| Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna | Rzadko | < 0,1 | 0 |
| Zaburzenia oka | | | |
| Zapalenie rogówki | Rzadko | < 0,1 | 0 |
| Zaburzenia serca | | | |
| Zapalenie mięśnia sercowego ^j | Niezbyt często | 0,4 | 0,3 |
| Zapalenie osierdzia ^k | Niezbyt często | 0,3 | 0,2 |
| Zaburzenia naczyńniowe | | | |
| Nadciśnienie tętnicze ^l | Często | 5,6 | 2,4 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | |
| Zmniejszone łaknienie | Bardzo często | 13,0 | 0,6 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | |
| Kaszel ^m | Bardzo często | 11,4 | 0,2 |
| Duszność ⁿ | Często | 9,6 | 1,3 |
| Zapalenie płuc ^o | Często | 3,4 | 1,1 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | |
| Biegunka | Bardzo często | 15,9 | 0,7 |
| Nudności | Bardzo często | 14,6 | 0,2 |
| Zaparcia | Bardzo często | 12,2 | 0,2 |
| Ból brzucha ^p | Bardzo często | 10,9 | 0,8 |

| | | | |
|--|-------------------|-------|-------|
| Wymioty | Często | 9,9 | 0,3 |
| Zapalenie okrężnicy ^d | Często | 2,1 | 0,8 |
| Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej | Często | 1,7 | < 0,1 |
| Zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym | Rzadko | < 0,1 | 0 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | |
| Zapalenie wątroby ^f | Często | 2,8 | 1,8 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | |
| Wysypka ^s | Bardzo często | 20,8 | 1,8 |
| Świąd ^t | Bardzo często | 12,5 | 0,2 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | |
| Bóle mięśniowo-szkieletowe ^u | Bardzo często | 27,9 | 1,7 |
| Zapalenie stawów ^v | Niezbyt często | 0,9 | 0,2 |
| Oslabienie mięśni | Niezbyt często | 0,3 | 0 |
| Zapalenie mięśni ^w | Niezbyt często | 0,2 | 0 |
| Polimialgia reumatyczna | Rzadko | < 0,1 | 0 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | |
| Zapalenie nerek ^x | Często | 1,3 | 0,2 |
| Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego | Częstość nieznana | -- | -- |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | |
| Zmęczenie ^y | Bardzo często | 29,0 | 2,6 |
| Gorączka ^z | Często | 8,7 | 0,3 |
| Badania diagnostyczne | | | |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej | Często | 4,4 | 0,6 |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | Często | 4,3 | 0,8 |
| Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi | Często | 2,0 | 0,3 |
| Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi | Często | 1,6 | 0 |
| Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi | Niezbyt często | 0,8 | 0 |
| Zwiększone stężenie transaminaz | Niezbyt często | 0,4 | < 0,1 |
| Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi | Niezbyt często | 0,3 | < 0,1 |
| Zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi | Rzadko | < 0,1 | 0 |

Stopień nasilenia toksyczności oceniano wg wersji 4.03 kryteriów NCI CTCAE.

- a. Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok, nieżyt nosa, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła oraz zakażenie dróg oddechowych.
- b. Zakażenie układu moczowego obejmuje zakażenie układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie nerek, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, bakteryjne zakażenie dróg moczowych oraz posocznice.
- c. Działanie niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.
- d. Niedoczynność tarczycy obejmuje niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.
- e. Zapalenie tarczycy obejmuje zapalenie tarczycy oraz autoimmunologiczne zapalenie tarczycy.
- f. Zapalenie przysadki obejmuje zapalenie przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki.
- g. Cukrzyca typu 1 obejmuje cukrzycową kwasicę ketonową i cukrzycę typu 1.
- h. Neuropatia obwodowa obejmuje neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciową, zapalenie nerwu, parestezje, obwodową neuropatię ruchową oraz polineuropatię.
- i. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obejmuje aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- j. Zapalenie mięśnia sercowego obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz zapalenie mięśnia sercowego.
- k. Zapalenie osierdzia obejmuje autoimmunologiczne zapalenie osierdzia i zapalenie osierdzia.
- l. Nadciśnienie tętnicze obejmuje nadciśnienie tętnicze i przełom nadciśnieniowy.
- m. Kaszel obejmuje kaszel, kaszel produktywny oraz zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych.
- n. Dusznosc obejmuje dusznosc oraz dusznosc wysiłkową.
- o. Zapalenie płuc obejmuje zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym oraz chorobę śródmiąższową płuc.
- p. Ból brzucha obejmuje ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej oraz ból żołądkowo-jelitowy.
- q. Zapalenie okrężnicy obejmuje zapalenie okrężnicy, autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy o podłożu immunologicznym.
- r. Zapalenie wątroby obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, niewydolność wątroby oraz uraz wątrobowokomórkowy.
- s. Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie skóry, rumień, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypkę rumieniową, wysypkę ze świadem, pemfigoid, łuszczycę, wysypkę plamistą, autoimmunologiczne zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, osutkę polekową, wysypkę grudkową, reakcję skórą, pokrzywkę, alergiczne zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, uogólnione złuszczające zapalenie skóry, wyprysk potnicowy, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, przyłuszczyce, oraz toksyczność skórą.
- t. Świąd obejmuje świąd i świąd alergiczny.
- u. Bóle mięśniowo-szkieletowe obejmują artralgię, bóle pleców, ból w obrębie kończyny, bóle mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból szyi, sztywność mięśniowo-szkieletową, bóle mięśniowo-szkieletowe w obrębie klatki piersiowej, ból kręgosłupa, ból kości oraz dyskomfort mięśniowo-szkieletowy.
- v. Zapalenie stawów obejmuje zapalenie stawów i zapalenie wielostawowe.
- w. Zapalenie mięśni obejmuje zapalenie mięśni oraz zapalenie skórno-mięśniowe.
- x. Zapalenie nerek obejmuje ostry uraz nerki, zapalenie nerek, toksyczną nefropatię oraz niewydolność nerek.
- y. Zmęczenie obejmuje zmęczenie, osłabienie oraz złe samopoczucie.
- z. Gorączka obejmuje gorączkę, hipertermię oraz hiperpyreksję.

Opis wybranych działań niepożądanych

Opisane poniżej wybrane działania niepożądane są wynikiem oceny bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu u 1198 pacjentów w badaniach klinicznych w monoterapii.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4)

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym występowało u 32 (2,7%) z 1198 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 4 (0,3%) pacjentów było stopnia 4, u 7 (0,6%) pacjentów było stopnia 3.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 16 (1,3%) z 1198 pacjentów. Wśród 32 pacjentów z immunologicznym zapaleniem płuc mediana czasu do

jego wystąpienia wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: od 7 dni do 22,2 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia płuc wynosiła 1,1 miesiąca (zakres: od 5 dni do 16,9 miesiąca). Dwudziestu siedmiu z 32 pacjentów (84,4%) otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 15 dni (zakres: od 1 dnia do 5,9 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie płuc ustąpiło u 20 (62,5%) z 32 pacjentów.

Zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym

Biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym wystąpiły u 25 (2,1%) z 1198 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 10 (0,8%) z nich były stopnia 3. Biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym doprowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 5 (0,4%) z 1198 pacjentów. Wśród 25 pacjentów z biegunką lub zapaleniem okrężnicy o podłożu immunologicznym mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 3,7 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 16,6 miesiąca), a mediana czasu trwania tych powikłań wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: od 4 dni do 26,8 miesiąca). Osiemnastu z 25 pacjentów (72,0%) z biegunką lub zapaleniem okrężnicy o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 22 dni (zakres: od 2 dni do 5,2 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych biegunka lub zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym ustąpiły u 14 (56,0%) z 25 pacjentów.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym występowało u 29 (2,4%) z 1198 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta było stopnia 5, u 4 (0,3%) pacjentów było stopnia 4 i u 20 (1,7%) pacjentów było stopnia 3. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 18 (1,5%) z 1198 pacjentów. Wśród 29 pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: od 7 dni do 22,5 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia wątroby wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: od 5 dni do 7,6 miesiąca). Dwudziestu pięciu (86,2%) z 29 pacjentów z zapaleniem wątroby o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 22 dni (zakres: od 2 dni do 3,1 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie wątroby ustąpiło u 10 (34,5%) z 29 pacjentów.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 84 (7,0%) z 1198 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (< 0,1%) pacjenta była stopnia 3. Trzech (0,3%) z 1198 pacjentów przerwało leczenie cemiplimabem z powodu niedoczynności tarczycy. Wśród 84 pacjentów z niedoczynnością tarczycy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: od 15 dni do 18,9 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 9,2 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 37,1 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych niedoczynność tarczycy ustąpiła u 5 (6,0%) z 84 pacjentów.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 37 (3,1%) z 1198 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 11 (0,9%) pacjentów była stopnia 2. Żaden pacjent nie przerwał leczenia cemiplimabem z powodu nadczynności tarczycy. Wśród 37 pacjentów z nadczynnością tarczycy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 20 dni do 23,8 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 9 dni do 32,7 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych nadczynność tarczycy ustąpiła u 20 (54,1%) z 37 pacjentów.

Zapalenie tarczycy wystąpiło u 6 (0,5%) z 1198 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 3 (0,3%) pacjentów było stopnia 2. Żaden pacjent nie przerwał leczenia cemiplimabem z powodu

zapalenia tarczycy. Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie tarczycy ustąpiło u 1 (16,7%) z 6 pacjentów.

Niewydolność nadnerczy wystąpiła u 4 (0,3%) z 1198 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 4 (0,3%) pacjentów była stopnia 3. Jeden (<0,1%) z 1198 pacjentów przerwał leczenie cemiplimabem z powodu niewydolności nadnerczy. Wśród 4 pacjentów z niewydolnością nadnerczy mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 9,2 miesiąca (zakres: od 4,2 miesiąca do 18,3 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 5,0 miesiąca (zakres: od 22 dni do 6,1 miesiąca). Jeden z 4 pacjentów (25,0%) otrzymywał kortykosteroidy w dużej dawce. Do zakończenia okresu zbierania danych niewydolność nadnerczy ustąpiła u 1 (25,0%) z 4 pacjentów.

Zapalenie przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiło u 5 (0,4%) z 1198 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 3 (0,3%) pacjentów było stopnia 3. Jeden (<0,1%) z 1198 pacjentów przerwał leczenie cemiplimabem z powodu zapalenia przysadki mózgowej. Wśród 5 pacjentów z zapaleniem przysadki mózgowej mediana czasu do jej wystąpienia wynosiła 7,4 miesiąca (zakres: od 2,6 miesiąca do 7,7 miesiąca), a mediana czasu trwania wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: od 9 dni do 24,1 miesiąca). Jeden z 5 pacjentów (20,0%) otrzymywał kortykosteroidy w dużej dawce. Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 1 (20,0%) z 5 pacjentów.

Cukrzyca typu 1 bez alternatywnej etiologii wystąpiła u 1 (<0,1%) z 1198 pacjentów (stopnia 4).

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 22 (1,8%) z 1198 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 11 (0,9%) pacjentów były to skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 3. Skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 3 (0,3%) z 1198 pacjentów. Wśród 22 pacjentów ze skórnymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: od 2 dni do 17,0 miesięcy), a mediana czasu ich trwania wynosiła 3,5 miesiąca (zakres: od 8 dni do 32,4 miesiąca). Szesnastu (72,7%) z 22 pacjentów ze skórnymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 8 dni (zakres: od 1 dnia do 2,6 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych skórne działania niepożądane ustąpiły u 14 (63,6%) z 22 pacjentów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 8 (0,7%) z 1198 pacjentów otrzymujących cemiplimab, przy czym u 1 (<0,1%) pacjenta było stopnia 5, a u 1 (<0,1%) pacjenta było stopnia 3. Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym prowadziło do trwałego odstawienia cemiplimabu u 2 (0,2%) z 1198 pacjentów. Wśród 8 pacjentów z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: od 14 dni do 5,6 miesiąca), a mediana czasu trwania zapalenia nerek wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: od 9 dni do 5,5 miesiąca). Sześciu (75,0%) z 8 pacjentów z zapaleniem nerek o podłożu immunologicznym otrzymywało kortykosteroidy w dużej dawce przez czas, którego mediana wynosiła 16 dni (zakres: od 3 dni do 1,3 miesiąca). Do zakończenia okresu zbierania danych zapalenie nerek ustąpiło u 6 (75,0%) z 8 pacjentów.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Wymienione poniżej istotne klinicznie działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały z częstością poniżej 1% wśród 1198 pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii. Zdarzenia te były stopnia 3 lub niższego, o ile nie podano inaczej:

Zaburzenia układu nerwowego: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (stopnia 5), przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, zapalenie mózgu, miastenia, neuropatia obwodowa^a

Zaburzenia serca: zapalenie mięśnia sercowego^b (stopnia 5), zapalenie osierdzia^c

Zaburzenia układu immunologicznego: immunologiczna małopłytkowość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów, zapalenie stawów^d, osłabienie mięśni, ból mięśni, zapalenie mięśni^e, polimialgia reumatyczna, zespół Sjögrena

Zaburzenia oka: zapalenie rogówki

Zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym

^{a.} w tym zapalenie nerwów, neuropatia obwodowa i polineuropatia

^{b.} w tym autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym i zapalenie mięśnia sercowego

^{c.} w tym autoimmunologiczne zapalenie osierdzia i zapalenie osierdzia

^{d.} w tym zapalenie stawów i zapalenie wielostawowe

^{e.} w tym zapalenie mięśni oraz zapalenie skórno-mięśniowe

Wymienione poniżej dodatkowe działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały w badaniach klinicznych u pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu: zapalenie naczyń krwionośnych, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie ośrodkowego układu nerwowego oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (stopnia 4), przy czym każde z nich występowało z rzadką częstością.

Reakcje związane z wlewem dożylnym

Reakcje związane z wlewem dożylnym występowały u 87 (7,3%) z 1198 pacjentów leczonych cemiplimabem, w tym u 1 (0,1%) pacjenta były stopnia 3. Reakcja związana z wlewem dożylnym prowadziła do trwałego odstawienia cemiplimabu u 1 pacjenta (0,1%). Najczęstszymi objawami reakcji związanych z wlewem dożylnym były nudności, gorączka i wymioty. U wszystkich pacjentów reakcja związana z wlewem dożylnym całkowicie ustąpiła.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, cemiplimab może cechować się immunogennością. W badaniach klinicznych z udziałem 1029 pacjentów leczonych cemiplimabem, u 2,1% pacjentów w trakcie leczenia pojawiły się przeciwciała, w tym u około 0,3% odpowiedź w postaci wytwarzania przeciwciał utrzymywała się. Nie obserwowano wytwarzania przeciwciał neutralizujących. Nie uzyskano danych wskazujących na zmianę profilu farmakokinetycznego lub profilu bezpieczeństwa związaną z pojawieniem się przeciwciał przeciwko cemiplimabowi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania powinno się poddać pacjenta ścisłej obserwacji pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i włączyć właściwe leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF06

Mechanizm działania

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodkowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry (CSCC)

Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu u pacjentów z mCSCC (z przerzutami do węzłów chłonnych lub odległymi) lub laCSCC, którzy nie kwalifikowali się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, były oceniane w badaniu klinicznym R2810-ONC-1540 (badanie 1540). Badanie 1540 jest wieloośrodkowym badaniem fazy 2, prowadzonym metodą otwartej próby, do którego włączono 193 pacjentów z mCSCC lub laCSCC w grupach od 1 do 3, przy czym mediana łącznego czasu obserwacji wynosiła 15,7 miesiąca. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 18,5 miesiąca w grupie pacjentów z mCSCC (grupa 1) otrzymujących dawkę 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (Q2W), 15,5 miesiąca w grupie pacjentów z laCSCC (grupa 2) otrzymujących dawkę 3 mg/kg mc. (Q2W), 17,3 miesiąca w grupie pacjentów z mCSCC (grupa 3) otrzymujących dawkę 350 mg co 3 tygodnie (Q3W). W dodatkowej kohorcie 82 pacjentów z zaawansowanym CSCC (mCSCC i laCSCC) otrzymujących dawkę 350 mg Q3W, mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 6,6 miesiąca (grupa 6).

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów z następujących powodów: choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnego lekami immunosupresyjnymi w okresie ostatnich 5 lat; w wywiadzie przeszczep litego narządu; zapalenie płuc w wywiadzie w okresie ostatnich 5 lat; wcześniejsze leczenie anty PD-1/PD-L1 lub innymi inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego; czynne zakażenie wymagające leczenia, w tym stwierdzone zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności lub zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; przewlekła białaczka limfocytowa (ang. CLL – *chronic lymphocytic leukemia*); przerzuty do mózgu lub ocena stanu sprawności (ang. PS - *performance score*) wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 .

W badaniu 1540 pacjenci otrzymywali cemiplimab dożylnie (*i.v.*) do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub ukończenia zaplanowanego leczenia (dawką 3 mg/kg mc. Q2W przez 96 tygodni lub 350 mg Q3W przez 54 tygodnie). Jeżeli u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nowotworem uzyskiwano wystarczającą odpowiedź na leczenie, zezwalano na wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego. Oceny odpowiedzi ze strony nowotworu były wykonywane co 8 lub 9 tygodni (odpowiednio u pacjentów otrzymujących dawkę 3 mg/kg mc. Q2W lub 350 mg Q3W). Pierwszorzędowym punktem końcowym w zakresie skuteczności badania 1540 był potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. ORR – *objective response rate*) oceniany w niezależnym centralnym przeglądzie (ang. ICR – *independent central review*). U pacjentów z mCSCC bez widocznych na zewnątrz zmian docelowych ORR ustalano na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w leczeniu guzów litych RECIST 1.1 (ang. RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). U pacjentów z widocznymi na zewnątrz zmianami docelowymi (laCSCC i mCSCC) ORR ustalano na podstawie złożonego punktu końcowego obejmującego ocenę w ICR danych radiologicznych (RECIST 1.1) i cyfrowych zdjęć medycznych (kryteria WHO). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym były czas trwania odpowiedzi (ang. DOR – *duration of response*) wg ICR. Inne drugorzędowe punkty końcowe zawierały ORR i DOR wg oceny badacza (ang. IA – *investigator assessment*), przeżycie bez progresji choroby (ang. PFS – *progression free survival*) wg ICR i IA, przeżycie całkowite (ang. OS – *overall survival*), odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. CR – *complete response rate*) wg ICR i zmiana wyników oceny punktów końcowych ocenianych przez pacjenta wg kwestionariusza jakości życia (EORTC QLQ-C30) Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. EORTC - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*).

W tabeli 3 przedstawiono wyniki dotyczące 193 pacjentów (grupy od 1 do 3) uczestniczących w badaniu 1540. Wśród tych 193 pacjentów u 115 występował mCSCC i u 78 – laCSCC. Mediana ich wieku wynosiła 72 lata (zakres: od 38 do 96 lat): siedemdziesięciu ośmiu pacjentów (40,4%) było w wieku 75 lub więcej lat, 66 pacjentów (34,2%) było w wieku od 65 do mniej niż 75 lat, a 49 pacjentów (25,4%) było w wieku mniej niż 65 lat. Ogółem 161 pacjentów (83,4%) było płci męskiej, a 187 pacjentów (96,9%) było rasy białej; ich PS wg ECOG wynosiła 0 (44,6%) i 1 (55,4%). Trzydzieści trzy i 7/10 procent (33,7%) pacjentów otrzymało przynajmniej 1 wcześniejszy kurs ogólnego leczenia przeciwnowotworowego, 90,2% pacjentów zostało wcześniej poddanych operacji związanej z nowotworem, a 67,9% pacjentów zostało wcześniej poddanych radioterapii. Wśród pacjentów z mCSCC u 76,5% występowały przerzuty odległe, a u 22,6% jedynie przerzuty do węzłów chłonnych.

| Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności – badanie 1540 – przerzutowy CSCC w podziale na grupy dawkowania, miejscowo zaawansowany CSCC | | | |
|--|---|--|--|
| Punkty końcowe w zakresie skuteczności | mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg mc. Q2W (grupa 1) (N = 59) ICR | laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg mc. Q2W (grupa 2) (N = 78) ICR | mCSCC cemiplimab: 350 mg Q3W (grupa 3) (N = 56) ICR |
| Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)^a | | | |
| ORR | 50,8% | 44,9% | 46,4% |

| | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 95% CI dla ORR | (37,5, 64,1) | (33,6, 56,6) | (33,0, 60,3) |
| Odpowiedź całkowita (ang. CR – complete response) ^b | 20,3% | 12,8% | 19,6% |
| Odpowiedź częściowa (ang. PR – partial response) | 30,5% | 32,1% | 26,8% |
| Stabilizacja choroby (ang. SD – stable disease) | 15,3% | 34,6% | 14,3% |
| Progresja choroby (ang. PD – progressive disease) | 16,9% | 12,8% | 25,0% |
| Czas trwania odpowiedzi (DOR) | | | |
| Mediana ^c (miesiące) (95% CI) | NR (20,7, NE) | NR (18,4, NE) | NR (NE, NE) |
| Zakres (miesiące) | 2,8-38,9+ | 1,9–39,4+ | 4,2-29,7+ |
| Pacjenci z DOR ≥ 6 miesięcy, % | 93,3% | 85,7% | 96,2% |
| Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) | | | |
| Mediana (miesiące) zakres (min.:maks.) | 1,9 (1,7: 21,8) | 2,1 (1,8: 8,8) | 2,1 (2,0: 22,8) |
| Przeżycie bez progresji choroby (PFS)^{a, c} | | | |
| 6 miesięcy (95% CI) | 65,8% (51,8, 76,7) | 72,4% (60,1, 81,5) | 60,0% (45,9, 71,5) |
| 12 miesięcy (95% CI) | 53,0% (39,0, 65,1) | 60,5% (47,5, 71,3) | 52,4% (38,4, 64,6) |
| Przeżycie całkowite (OS)^{a, c} | | | |
| 12 miesięcy (95% CI) | 81,3% (68,7, 89,2) | 91,8% (82,6, 96,2) | 72,5% (58,6, 82,5) |

Graniczną datą zbierania danych był 11 października 2020 r. w przypadku pacjentów z grup od 1 do 3.

CI: przedział ufności; ICR: niezależny przegląd centralny; NR: nie osiągnięto; NE: brak oceny; +: oznacza utrzymywanie się podczas ostatniej oceny; Q2W: co 2 tygodnie; Q3W: co 3 tygodnie

^a. W grupach 1, 2 i 3 mediany czasu trwania obserwacji wynosiły odpowiednio 18,5, 15,5 i 17,3 miesiąca.

^b. Obejmuje to wyłącznie pacjentów z całkowitym wygojeniem wcześniejszych zmian skórnych; u pacjentów z laCSCC w badaniu 1540 było wymagane wykonanie biopsji w celu potwierdzenia odpowiedzi całkowitej (CR).

^c. Na podstawie wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera.

Skuteczność i status PD-L1

Aktywność kliniczną obserwowano niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w obrębie guza.

BCC

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu u pacjentów z laBCC lub mBCC, w przypadku których nastąpiła progresja choroby w trakcie terapii HHI, którzy wykazali nietolerancję na wcześniejszą terapię HHI lub nie wykazywali lepszego SD niż 9 miesięcy w trakcie terapii HHI (z wyłączeniem przerw w leczeniu) oceniano w Badaniu 1620, nierandomizowanym wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby. Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego lekami immunosupresyjnymi w ciągu 5 lat; transplantacją narządu w wywiadzie; wcześniej leczonych z wykorzystaniem terapii anty-PD-1/PD-L1 oraz innej terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych; z zakażeniem HIV, wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C; lub wynikiem ECOG (PS) ≥ 2 .

Pacjenci otrzymywali cemiplimab dożylnie w dawce 350 mg co 3 tygodnie przez 5 cykli w okresie 9 tygodni, po których nastąpiły 4 cykle po 12 tygodni do maksymalnie 93 tygodni leczenia. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub ukończenia planowanego leczenia. Oceny nowotworu wykonywano co 9 tygodni w trakcie cykli od 1. do 5. oraz co 12 tygodni w trakcie cykli od 6. do 9. Pierwszorzędowe punkty końcowe w zakresie skuteczności to potwierdzone wskaźniki ORR oraz DOR według oceny ICR. Drugorzędowe wyniki dotyczące skuteczności obejmowały wskaźniki ORR oraz DOR według IA, wskaźniki PSF, OS, CR według ICR oraz czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie. U pacjentów z mCSCC bez widocznych na zewnątrz zmian docelowych ORR ustalano na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w leczeniu nowotworów litych RECIST 1.1 (ang. RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). U pacjentów z widocznymi na zewnątrz zmianami docelowymi (laBCC i mBCC) ORR ustalano na podstawie złożonego punktu końcowego obejmującego ocenę według ICR danych radiologicznych (RECIST 1.1) oraz cyfrowych zdjęć medycznych (kryteria WHO).

Ogółem 119 pacjentów z zaawansowanym BCC włączono do analizy skuteczności Badania 1620, w tym 84 pacjentów z laBCC oraz 35 pacjentów z mBCC.

W grupie pacjentów z laBCC mediana wieku wynosiła 70,0 lat (zakres: od 42 do 89 lat): 31 (37%) pacjentów było w wieku poniżej 65 lat, a 53 (63%) miało 65 lat i więcej. Ogółem 56 (67%) pacjentów stanowili mężczyźni, a 57 (68%) było rasy białej; PS wg ECOG wynosił 0 (61%) oraz 1 (39%). Osiemdziesiąt trzy procent (83%) pacjentów przeszło przynajmniej 1 wcześniejszy zabieg chirurgiczny w związku z nowotworem, a 35% pacjentów przeszło więcej niż 3 wcześniejsze zabiegi chirurgiczne w związku z nowotworem (mediana: 3,0 zabiegi, zakres: od 1 do 43); 50% pacjentów było poddawanych przynajmniej 1 wcześniejszej radioterapii (RT) przeciwnowotworowej (mediana: 1,0 RT, zakres: od 1 do 6).

W grupie pacjentów z mBCC mediana wieku wynosiła 65,0 lat (zakres: od 38 do 90 lat): 17 (49%) pacjentów było w wieku poniżej 65 lat, a 18 (51%) miało 65 lat i więcej. Ogółem 25 (71%) pacjentów stanowili mężczyźni, a 28 (80%) było rasy białej; PS wg ECOG wynosił 0 (57%) oraz 1 (43%). Osiemdziesiąt procent (80%) pacjentów przeszło przynajmniej 1 wcześniejszy zabieg chirurgiczny w związku z nowotworem, a 37% pacjentów przeszło więcej niż 3 wcześniejsze zabiegi chirurgiczne w związku z nowotworem (mediana: 3,0 zabiegi, zakres: od 1 do 7); 63% pacjentów było poddawanych przynajmniej 1 wcześniejszej radioterapii (RT) przeciwnowotworowej (mediana: 1,0 RT, zakres: od 1 do 4).

Wszystkich 119 pacjentów było poddawanych wcześniejszemu leczeniu HHI, a 11% (13/119) pacjentów było wcześniej leczonych wismodegibem oraz sonidegibem (jako oddzielnymi liniami terapeutycznymi).

Spośród 84 pacjentów z laBCC, 71% (60/84) pacjentów przerwało terapię HHI ze względu na progresję choroby, 38% (32/84) pacjentów przerwało terapię HHI ze względu na jej nietolerancję, a 2% (2/84) – wyłącznie ze względu na brak odpowiedzi na leczenie. Spośród 35 pacjentów z mBCC, 77% (27/35) pacjentów przerwało terapię HHI ze względu na progresję choroby, 31% (11/35) pacjentów przerwało terapię HHI ze względu na jej nietolerancję, a 9% (3/35) – wyłącznie ze względu na brak odpowiedzi na leczenie. Badacze mogli wybrać więcej niż jedną przyczynę wcześniejszego przerwania terapii HHI dla danego pacjenta.

Wyniki w zakresie skuteczności przedstawiono w tabeli 4.

| Tabela 4: Wyniki w zakresie skuteczności dla Badania 1620 | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Punkty końcowe w zakresie skuteczności | laBCC | mBCC |
| | cemiplimab 350 mg Q3W | cemiplimab 350 mg Q3W |
| | N=84 | N=35 |
| | ICR | IA |
| Najlepsza odpowiedź ogólna na leczenie (BOR)^{a, b, c} | | |
| Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR: CR+ PR) (95% CI) | 27 (32,1%) (22,4; 43,2) | 10 (28,6%) (14,6; 46,3) |
| Odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) ^d (95 % CI) | 6 (7,1%) (2,7; 14,9) | 1 (2,9%) (0,1; 14,9) |
| Odsetek odpowiedzi częściowych (PR) | 21 (25,0%) | 9 (25,7%) |
| Odsetek progresji choroby (PD) | 9 (10,7%) | 9 (25,7%) |
| Czas trwania odpowiedzi (DOR) | N=27 osób | N=10 osób |
| Mediana ^e (miesiące) (95% CI) | NR (15,5; NE) | NR (4,3, NE) |
| Zakres (obserwowany) (miesiące) | 1,9 – 25,8+ | 4,3 – 25,1+ |
| Pacjenci z DOR ≥ 6 miesięcy, % ^e (95% CI) | 91,7% (70,6; 97,8) | 90,0% (47,3; 98,5) |
| Czas do odpowiedzi (TTR) | N=27 osób | N=10 osób |
| Mediana (miesiące) (zakres) | 4,3 (2,1 – 21,4) | 4,1 (2,1 – 8,2) |

CI: przedział ufności; +: oznacza utrzymywanie się podczas ostatniej oceny; Q3W: co 3 tygodnie; ICR: niezależny przegląd centralny (ang. *Independent Central Review*); IA: w ocenie badacza (ang. *Investigator Assessed*); NR: nie osiągnięto (ang. *not reached*); NE: brak oceny (ang. *not evaluable*)

- Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła: laBCC – 15,9 miesiąca, mBCC – 8,5 miesiąca.
- Obejmuje 2 pacjentów z laBCC, którzy spełnili kryteria włączenia wyłącznie na podstawie „Nie lepsza niż stabilna choroba (SD) po 9 miesiącach terapii HHI”. Wyniki BOR (ang. *Best overall response*) według ICR to SD dla 1 pacjenta oraz NE dla 1 pacjenta.
- Obejmuje 3 pacjentów z mBCC, którzy spełnili kryteria włączenia wyłącznie na podstawie „Nie lepsza niż stabilna choroba (SD) po 9 miesiącach terapii HHI”. Wyniki BOR według IA to PR dla 1 pacjenta oraz PD dla 2 pacjentów.
- Pacjenci z miejscowo zaawansowanym BCC w Badaniu 1620 wymagali biopsji w celu potwierdzenia całkowitej odpowiedzi.
- Na podstawie wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera.

Skuteczność i status PD-L1

Aktywność kliniczną obserwowano niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w obrębie guza.

NSCLC

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu porównywano ze stosowaniem podwójnej chemioterapii opartej na platynie u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NSCLC, którzy nie kwalifikowali się do otrzymywania radykalnej chemioradioterapii lub u pacjentów z przerzutowym NSCLC, u których ekspresja PD-L1 w obrębie nowotworu wynosiła $\geq 50\%$ z wykorzystaniem oznaczenia PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, oceniano w Badaniu 1624, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby.

Ogółem do badania włączono 710 pacjentów.

Z badania wykluczono pacjentów z EGFR, aberracją genomiczną guza ALK lub ROS1, wynikiem ECOG (PS) ≥ 2 , schorzeniami, które wymagały podawania układowych leków immunosupresyjnych, niekontrolowanym zakażeniem z wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B) lub C (WZW C) lub z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), z chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie, którzy nigdy nie palili tytoniu lub którzy mieli chorobę autoimmunologiczną wymagającą podawania terapii układowej w ciągu 2 lat leczenia. Leczenie przerzutów do mózgu było dozwolone, a pacjentów można było włączyć do badania, jeśli byli odpowiednio leczeni lub w zakresie neurologicznym powrócili do punktu wyjściowego przez przynajmniej 2 tygodnie przed randomizacją. Nie było wymagane radiologiczne potwierdzenie stabilności lub uzyskanie odpowiedzi na leczenie.

Randomizacja była stratyfikowana na podstawie badania histologicznego (rak niekolczystokomórkowy w porównaniu z kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym)) oraz regionu geograficznego (Europa, Azja lub reszta świata). Pacjentów zrandomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej cemiplimab dożylnie (*i.v.*) w dawce 350 mg co 3 tygodnie przez maksymalnie 108 tygodni lub według wyboru badacza do grupy otrzymującej następujące schematy podwójnej chemioterapii opartej na platynie przez 4 do 6 cykli: paklitaxel + cisplatyna lub karboplatyna; gemcytabina + cisplatyna lub karboplatyna lub pemetreksed + cisplatyna lub karboplatyna, po których następowało opcjonalne leczenie podtrzymujące pemetreksedem (tego schematu nie zalecano w przypadku pacjentów z kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) NSCLC).

Leczenie cemiplimabem kontynuowano aż do wystąpienia progresji choroby zgodnie z RECIST 1.1 (ang. RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), nieakceptowalnej toksyczności lub do maksymalnie 108 tygodni. Pacjenci, u których w niezależnym centralnym przeglądzie (ang. ICR – *independent central review*) oraz zgodnie z RECIST 1.1 stwierdzono progresję choroby w trakcie terapii cemiplimabem, mogli kontynuować leczenie cemiplimabem przez dodatkowe 4 cykle chemioterapii ustalonej na podstawie histologii aż do czasu zaobserwowania dalszej progresji. Pacjenci, u których w niezależnym centralnym przeglądzie oraz zgodnie z RECIST 1.1 stwierdzono progresję choroby w trakcie terapii cemiplimabem, mogli kontynuować leczenie cemiplimabem do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub do maksymalnie 108 tygodni. Spośród 203 pacjentów zrandomizowanych do otrzymywania chemioterapii, u których progresję choroby stwierdzono w niezależnym centralnym przeglądzie oraz zgodnie z RECIST 1.1, 150 (73,9%) pacjentów zmieniło leczenie na cemiplimab. Ocenę stanu guza wykonywano co 9 tygodni. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w zakresie skuteczności były przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS) wg zaślepionej ICR z użyciem RECIST 1.1. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR).

Wśród 710 pacjentów charakterystyka w punkcie wyjściowym była następująca: mediana wieku wynosiła 63 lata (45% było w wieku 65 lat i starszych), 85% stanowili mężczyźni, 86% było rasy białej, wynik w

skali ECOG 0 oraz 1 u odpowiednio 27% i 73%, a 12% pacjentów miało przerzuty do mózgu w wywiadzie. Charakterystyka choroby: miejscowo zaawansowana (16%), z przerzutami (84%), rak koleczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) (44%) i niekoleczystokomórkowy (56%).

Badanie wykazało istotną klinicznie poprawę OS w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej cemiplimab w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię.

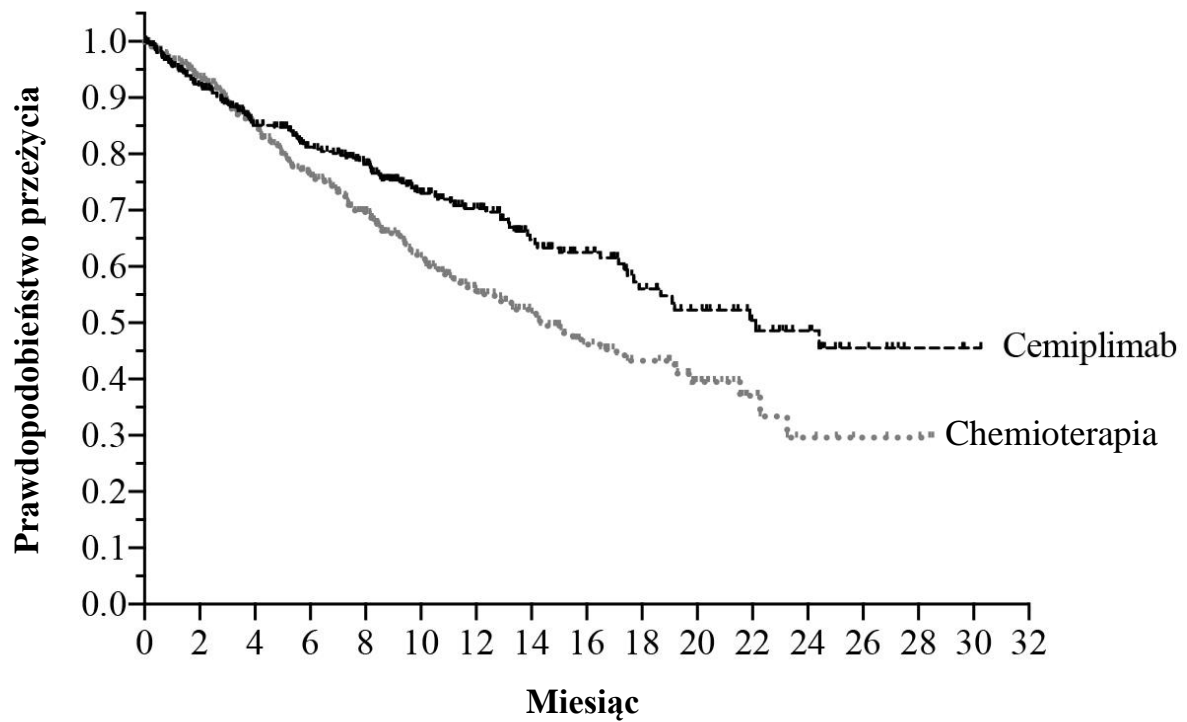
Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 5 oraz na rycinach 1 i 2.

| Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności z badania 1624 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca | | |
|--|--|--------------------------------|
| Punkty końcowe w zakresie skuteczności^a | Cemiplimab 350 mg co 3 tygodnie N=356 | Chemioterapia N=354 |
| Przeżycie całkowite (OS) | | |
| Liczba zgonów (%) | 108 (30,3) | 141 (39,8) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) ^b | 22,1 (17,7; NE) | 14,3 (11,7; 19,2) |
| Współczynnik hazardu (95% CI) ^c | 0,68 (0,53; 0,87) | |
| Wartość p^d | 0,0022 | |
| Odsetek OS po 12 miesiącach (95% CI) ^b | 70% (64, 75) | 56% (49, 62) |
| Przeżycie bez progresji choroby (PFS) | | |
| Liczba zdarzeń (%) | 201 (56,5) | 262 (74,0) |
| Mediana w miesiącach (95% CI) ^b | 6,2 (4,5; 8,3) | 5,6 (4,5; 6,1) |
| Współczynnik hazardu (95% CI) ^c | 0,59 (0,49; 0,72) | |
| Odsetek PFS po 12 miesiącach (95% CI) ^b | 38% (32, 44) | 7% (4, 11) |
| Odsetek odpowiedzi obiektywnych (%)^e | | |
| ORR (95% CI) | 36,5 (31,5; 41,8) | 20,6 (16,5; 25,2) |
| Odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) | 3,1 | 0,8 |
| Odsetek odpowiedzi częściowych (PR) | 33,4 | 19,8 |
| Czas trwania odpowiedzi | N=130 osób | N=73 osób |
| Mediana (miesiące) ^b | 21,0 | 6,0 |
| Zakres (miesiące) | (1,9 +; ;23,3+) | (1,3+; 16,5+) |
| Pacjenci z obserwowanym DOR \geq 6 miesięcy, % | 69% | 41% |

+: oznacza utrzymywanie się podczas ostatniej oceny

- Mediana czasu trwania obserwacji: cemiplimab: 13,1 miesiąca; chemioterapia 13,1 miesiąca
- Na podstawie wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera
- Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu
- Na podstawie dwustronnej wartości p
- Na podstawie dokładnego przedziału ufności Cloppera-Pearsona

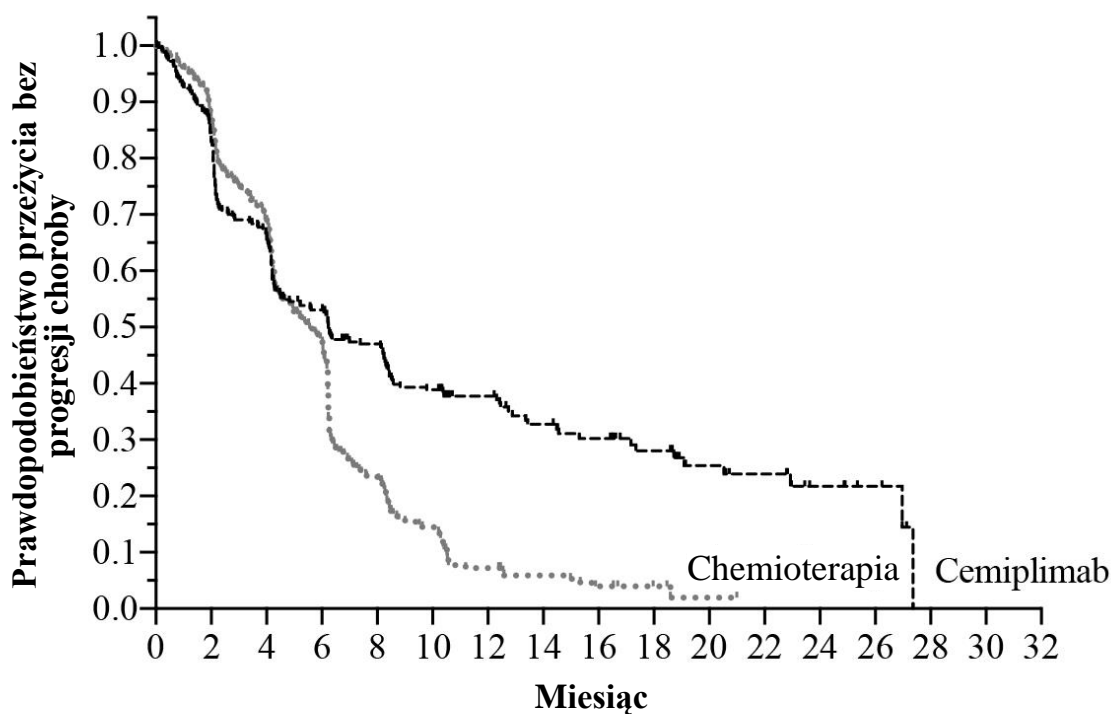
Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla OS



Liczba uczestników w grupie ryzyka

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

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS



Liczba uczestników w grupie ryzyka

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 1198 pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych 54,6% (654/1198) było w wieku poniżej 65 lat, 26% (312/1198) było w wieku od 65 do mniej niż 75 lat, a 19,4% (232/1198) – w wieku 75 lub więcej lat.

Nie zaobserwowano ogólnych różnic dotyczących skuteczności pomiędzy starszymi a młodszymi pacjentami. Istniała tendencja polegająca na wyższej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych oraz przerwania leczenia ze względu na działania niepożądane u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z pacjentami w wieku 65 lat i młodszymi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań cemiplimabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wszystkich rozpatrywanych stanów chorobowych, w tym z kategorii nowotworów złośliwych, z wyjątkiem nowotworów układu krwiotwórczego i tkanki limfoidalnej (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane dotyczące stężenia cemiplimabu uzyskane w grupie 1062 pacjentów z różnymi guzami litymi, którzy otrzymywali cemiplimab zostały połączone w analizie farmakokinetycznej populacji.

W przypadku podawania dawki 350 mg Q3W średnie stężenie cemiplimabu w stanie stacjonarnym mieściło się w zakresie od C_{\min} 61 mg/l do stężenia pod koniec infuzji (C_{\max}) 171 mg/l. Ekspozycję w stanie stacjonarnym osiąga się po około 4 miesiącach leczenia.

U pacjentów z CSCC ekspozycja na cemiplimab w stanie stacjonarnym przy 350 mg Q3W (N=53) i przy 3 mg/kg mc. Q2W (N=135) ma zbliżone wartości.

Wełnianie

Cemiplimab jest podawany drogą dożylną, stąd wykazuje całkowitą biodostępność.

Dystrybucja

Cemiplimab ulega dystrybucji przede wszystkim w układzie naczyniowym, przy czym jego objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 5,3 litra. Mediana T_{\max} występuje na koniec 30-minutowej infuzji.

Metabolizm

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących metabolizmu, ponieważ cemiplimab jest białkiem. Cemiplimab powinien ulegać rozkładowi na niewielkie peptydy i poszczególne aminokwasy.

Eliminacja

Klirens cemiplimabu ma charakter liniowy, jeśli lek jest podawany w dawkach od 1 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc. co dwa tygodnie. Klirens cemiplimabu po pierwszej dawce wynosi około 0,29 l/dobę. Wydaje się, że klirens całkowity zmniejsza się z czasem o około 29%, co prowadzi do klirensu w stanie stacjonarnym (CL_{ss}) wynoszącego 0,20 l/dobę; zmniejszenia CL nie uważa się za istotne klinicznie. Okres półtrwania w stanie stacjonarnym pomiędzy podaniem kolejnych dawek wynosi 20,3 dnia.

Liniowość/nieliniowość

W przypadku stosowania schematów dawkowania od 1 mg/kg mc. do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie parametry farmakokinetyczne cemiplimabu były liniowe i proporcjonalne do dawki, co wskazuje na wysycenie układowego szlaku zależnego od punktu uchwytu leku podczas odstępu pomiędzy podawaniem kolejnych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyczna populacji wskazuje na to, że następujące czynniki nie mają istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na cemiplimab: wiek, płeć, masa ciała, rasa, rodzaj nowotworu, stężenie albumin, zaburzenia czynności nerek i zaburzenia czynności wątroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na cemiplimab oceniano metodą analizy farmakokinetycznej populacji u pacjentów z łagodnymi (CL_{cr} od 60 do 89 ml/min; n=396), umiarkowanymi (CL_{cr} od 30 do 59 ml/min; n=166) lub ciężkimi (CL_{cr} od 15 do 29 ml/min; n=7) zaburzeniami czynności nerek. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic ekspozycji na cemiplimab

pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek, a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie badano stosowania cemiplimabu u pacjentów z CLCr <21 ml/min (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję na cemiplimab oceniano w analizie farmakokinetycznej populacji u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (n=22) [stężenie bilirubiny całkowitej (ang. TB – *total bilirubin*) przewyższające od 1,0 do 1,5 razy wartość górnej granicy normy (GGN) i dowolna wartość aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)] oraz u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (n=3) (bilirubina całkowita >1,5 krotności GGN do 3,0 krotności GGN) oraz dowolną wartością AST; nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic ekspozycji na cemiplimab w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano stosowania cemiplimabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby można było opracować zalecenia dotyczące dawki (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze lub genotoksyczne cemiplimabu. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach nad wpływem cemiplimabu na reprodukcję (patrz punkt 4.6). Jak podaje się w piśmiennictwie, szlak sygnalizacyjny PD-1/PD-L1 odgrywa rolę w podtrzymywaniu ciąży poprzez utrzymanie tolerancji immunologicznej. W badaniach wykazano, że blokada receptora PD-1 prowadzi do przedwczesnego przerwania ciąży. W badaniach na myszach i małpach wykazano zwiększenie częstości występowania poronień samoistnych i (lub) resorpcji ciąży u zwierząt z ograniczoną ekspresją PD-L1 (knock-out lub obecność przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1/PD-L1). U tych gatunków zwierząt oddziaływania pomiędzy matką a płodem są podobne do występujących u człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
L-prolina
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po otwarciu

Produkt leczniczy należy rozcieńczyć i podać we wlewie natychmiast po otwarciu opakowania (instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6).

Po przygotowaniu infuzji

Rozcieńczony roztwór należy podać natychmiast po przygotowaniu. Jeśli rozcieńczony roztwór nie został podany natychmiast po przygotowaniu, może być tymczasowo przechowywany albo

- w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż przez 8 godzin od momentu przygotowania infuzji do końca infuzji.
albo
- w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż przez 24 godziny od momentu przygotowania infuzji do końca infuzji. Nie zamrażać. Rozcieńczony roztwór należy doprowadzić przed podaniem do temperatury pokojowej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy LIBTAYO jest dostarczany w przezroczystej fiolce ze szkła typu 1, o pojemności 10 ml, z szarym korkiem chlorobutylovym z powłoką z tworzywa FluroTec i kapslem z krążkiem typu flip-off.

Każde pudełko tekturowe zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie i podawanie

- Produkt leczniczy należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych lub zmian barwy. Produkt leczniczy LIBTAYO ma postać przejrzystego lub lekko opalizującego roztworu, bezbarwnego do bladożółtego, który może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek.
- Należy wyrzucić fiolkę w przypadku zmętnienia lub zmiany barwy roztworu bądź też obecności w nim widocznych obcych cząstek stałych, innych niż kilka przezroczystych lub białych cząstek.
- Nie wstrząsać fiolki.

- Pobrać z fiolki 7 ml (350 mg) produktu leczniczego LIBTAYO i przenieść pobrany płyn do worka do infuzji dożylnych, zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Zmieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne obracanie workiem. Nie wstrząsać roztworu. Ostateczne stężenie rozcieńczonego roztworu powinno mieścić się w zakresie od 1 mg/ml do 20 mg/ml.
- Produkt leczniczy LIBTAYO jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylny lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów).
- Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.

Produkt leczniczy LIBTAYO jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1376/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 czerwca 2019 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 maja 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego LIBTAYO w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, warunki dystrybucji i wszelkie inne aspekty dotyczące programu.

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy LIBTAYO będzie wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy fachowego personelu medycznego i pacjenci/opiekunowie, którzy mają przepisywać ten produkt lub go używać będą mieli dostęp/otrzymają poniższy pakiet edukacyjny:

- Przewodnik dla pacjenta
- Kartę Ostrzegawczą Pacjenta

- **Przewodnik dla pacjenta** powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
 - Opis głównych objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, zapalenia wątroby, endokrynopatii, skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, zapalenia nerek i innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym) oraz reakcji związanych z infuzją, a także informację o konieczności natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego o wystąpieniu tych objawów.
 - Ostrzeżenie przed podjęciem próby samoleczenia jakichkolwiek objawów bez uprzedniej konsultacji z pracownikami fachowego personelu medycznego.
 - Informację o konieczności posiadania Karty Ostrzegawczej Pacjenta i okazywania jej podczas każdej wizyty lekarskiej pracownikom fachowego personelu medycznego innym niż osoba przepisująca lek (np. ratownikom medycznym).
 - Przypomnienie, że wszystkie znane lub podejrzewane działania niepożądane leku można również zgłaszać lokalnym organom regulacyjnym.
- **Karta Ostrzegawcza Pacjenta** powinna zawierać następujące kluczowe elementy:
 - Komunikat ostrzegawczy dla pracowników fachowego personelu medycznego, u których pacjent podejmuje leczenie, w tym w nagłych przypadkach, informujący, że pacjent jest w trakcie leczenia produktem leczniczym LIBTAYO.
 - Opis głównych objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, zapalenia wątroby, endokrynopatii, skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, zapalenia nerek i innych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym) oraz reakcji związanych z infuzją, a także informację o konieczności natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego o wystąpieniu tych objawów.
 - Dane kontaktowe osoby przepisującej produkt leczniczy LIBTAYO.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

| Opis | Termin |
|--|---------------------------|
| <p>Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu w leczeniu mBCC, podmiot odpowiedzialny przedłoży zasadniczą analizę pierwotną dla mBCC oraz końcowy raport z badania klinicznego 1620, oceniający stopień obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na cemiplimab u pacjentów z mBCC, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia inhibitorem szlaku Hedgehog lub u których to leczenie nie było tolerowane.</p> <p>Przedłożenie końcowego raportu z badania klinicznego</p> | <p>30 czerwca 2024 r.</p> |

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LIBTAYO 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
cemiplimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml zawiera 50 mg cemiplimabu.
Każda fiolka zawiera 350 mg cemiplimabu w 7 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-prolina, polisorbat 80, sacharoza i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
350 mg/7 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1376/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

LIBTAYO 350 mg jałowy koncentrat
cemiplimab
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

350 mg/7 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

LIBTAYO 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

cemiplimab

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest, aby pacjent zachował „Kartę Ostrzegawczą Pacjenta” na czas leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek LIBTAYO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku LIBTAYO
3. Jak przyjmować lek LIBTAYO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek LIBTAYO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek LIBTAYO i w jakim celu się go stosuje

LIBTAYO jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną cemiplimab, która jest przeciwciałem monoklonalnym.

Lek LIBTAYO jest stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu:

- raka skóry określanego jako zaawansowany rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry, czyli CSCC (ang. CSCC – *cutaneous squamous cell carcinoma*);
- raka skóry określanego jako zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry (ang. BCC – *basal cell carcinoma*), którzy byli poddawani leczeniu inhibitorem szlaku Hedgehog (ang. *hedgehog pathway inhibitor*, HHI) i leczenie to okazało się nieskuteczne lub nie było dobrze tolerowane.
- raka płuca określanego jako zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC).

Lek LIBTAYO działa poprzez wspomaganie układu immunologicznego w zwalczaniu nowotworu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku LIBTAYO

Kiedy nie przyjmować leku LIBTAYO:

- jeśli pacjent ma uczulenie na cemiplimab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjent myśli, że może być uczulony lub ma wątpliwości, powinien powiedzieć o tym lekarzowi przed otrzymaniem leku LIBTAYO.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku LIBTAYO należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma chorobę autoimmunologiczną (stan, gdy organizm atakuje swoje własne komórki)
- jeśli u pacjenta wykonano przeszczep narządu lub pacjent otrzymał lub planuje otrzymać przeszczep szpiku kostnego od innej osoby (allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych)
- jeśli pacjent ma chorobę płuc lub trudności z oddychaniem
- jeśli pacjent ma zaburzenia wątroby
- jeśli pacjent ma zaburzenia nerek
- jeśli pacjent ma cukrzycę
- jeśli pacjent ma jakiegokolwiek inne zaburzenia zdrowia.

Przed podaniem leku LIBTAYO należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta lub w przypadku wątpliwości.

Należy zwracać uwagę na działania niepożądane

Lek LIBTAYO może spowodować pewne ciężkie działania niepożądane, o których należy natychmiast powiedzieć lekarzowi. Te zaburzenia mogą wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia lub nawet po zakończeniu leczenia. W tym samym czasie może wystąpić więcej niż jedno działanie niepożądane.

Do tych ciężkich działań niepożądanych należą:

- zaburzenia skóry
- zaburzenia płuc (zapalenie płuc)
- zaburzenia jelit (zapalenie okrężnicy)
- zaburzenia wątroby (zapalenie wątroby)
- zaburzenia gruczołów wydzielających hormony – zwłaszcza dotyczące tarczycy, przysadki mózgowej, nadnerczy i trzustki
- cukrzyca typu 1, w tym kwasica ketonowa (obecność ketonów we krwi prowadząca do stanu określanego jako kwasica metaboliczna)
- zaburzenia nerek (zapalenie i niewydolność nerek)
- zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (takie jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- reakcje związane z wlewem dożylnym
- zaburzenia mięśni (zapalenie mięśni)
- zapalenie mięśnia sercowego
- zaburzenia w innych częściach ciała (patrz „Możliwe działania niepożądane”)

Należy zwracać uwagę na te działania niepożądane podczas przyjmowania leku LIBTAYO. Patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z tych zaburzeń, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Lekarz może podać pacjentowi inne leki, aby nie dopuścić do wystąpienia innych ciężkich reakcji i złagodzić objawy. Lekarz może również odsunąć w czasie podanie następnej dawki leku LIBTAYO lub zaprzestać leczenia.

Dzieci i młodzież

Leku LIBTAYO nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek LIBTAYO a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje lub kiedykolwiek przyjmował jakikolwiek z następujących leków:

- lek przeciwnowotworowy o nazwie idelalizyb
- leki osłabiające układ immunologiczny – do przykładów należą kortykosteroidy, takie jak prednizon. Leki te mogą zaburzać działanie leku. Jednak gdy leczenie lekiem LIBTAYO zostanie już rozpoczęte, lekarz może podać pacjentowi kortykosteroidy, aby złagodzić działania niepożądane leku LIBTAYO, które mogą wystąpić u pacjenta.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- Lek LIBTAYO może być szkodliwy dla płodu.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku LIBTAYO, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby uniknąć zajścia w ciążę:
 - w trakcie stosowania leku LIBTAYO oraz
 - przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.
- Należy zwrócić się do lekarza w sprawie metod antykoncepcji, które muszą być stosowane w tym okresie.

Karmienie piersią

- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Nie karmić piersią w trakcie leczenia lekiem LIBTAYO i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.
- Nie wiadomo, czy lek LIBTAYO przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek LIBTAYO nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent poczuje się zmęczony, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn dopóki nie poczuje się lepiej.

3. Jak przyjmować lek LIBTAYO

- Lek LIBTAYO będzie podawany pacjentowi w szpitalu lub przychodni – pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów.
- Lek LIBTAYO podaje się w kroplówce do żyły (we wlewie dożylnym).
- Podawanie wlewu będzie trwało około 30 minut.

- Lek LIBTAYO podaje się zazwyczaj co 3 tygodnie.

Jaką ilość leku otrzyma pacjent

Zalecana dawka leku LIBTAYO wynosi 350 mg.

Lekarz zdecyduje o tym, jakie dawki leku LIBTAYO otrzyma pacjent i jak długo będzie trwało leczenie.

Lekarz będzie wykonywał badania krwi w celu wykrycia określonych działań niepożądanych w trakcie leczenia.

Jeżeli pacjent nie zgłosi się na wizytę

Należy jak najszybciej zadzwonić do lekarza, aby umówić się na następną wizytę. To bardzo ważne, aby nie pominąć żadnej dawki tego leku.

Przerwanie przyjmowania leku LIBTAYO

Nie należy przerywać leczenia lekiem LIBTAYO bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie leczenia może zatrzymać działanie leku.

Karta Ostrzegawcza Pacjenta

Informacje znajdujące się w niniejszej ulotce dla pacjenta można znaleźć też w „Karcie Ostrzegawczej Pacjenta”, którą pacjent otrzyma od lekarza. Ważne jest, aby pacjent zachował „Kartę Ostrzegawczą Pacjenta” i pokazał ją swojemu partnerowi, swojej partnerce lub swoim opiekunom.

Z wszelkimi pytaniami na temat leczenia należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz omówi je z pacjentem i wyjaśni, jakie zagrożenia i korzyści są związane z leczeniem.

Lek LIBTAYO działa na układ immunologiczny i może powodować reakcje zapalne w niektórych częściach ciała (opis poszczególnych stanów przedstawiono w punkcie 2, w części „Należy zwracać uwagę na działania niepożądane”). Proces zapalny może spowodować poważne szkody w organizmie i może wymagać leczenia bądź zaprzestania stosowania leku LIBTAYO. Niektóre stany zapalne mogą też prowadzić do zgonu.

Należy pilnie uzyskać pomoc medyczną w razie wystąpienia u pacjenta lub pogorszenia dowolnych z następujących oznak lub objawów:

- **zaburzenia skórne**, takie jak wysypka lub swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze lub owrzodzeń w jamie ustnej lub na innych błonach śluzowych
- **zaburzenia płuc (zapalenie płuc)**, takie jak pojawienie się lub pogorszenie kaszlu, uczucie braku tchu lub ból w klatce piersiowej
- **zaburzenia jelit (zapalenie okrężnicy)**, takie jak częsta biegunka, często z zawartością krwi lub śluzu, większa niż zwykle liczba wypróżnień, czarny lub smolisty stolec i ostre bóle brzucha lub bolesność dotykowa brzucha
- **zaburzenia wątroby (zapalenie wątroby)**, takie jak zażółcenie skóry lub oczu, nasilone nudności lub wymioty, ból po prawej stronie brzucha, uczucie senności, ciemny mocz

(koloru herbaty), łatwiejsze niż zwykle krwawienia lub powstawanie siniaków oraz uczucie mniejszego głodu niż zwykle

- **zaburzenia gruczołów wydzielających hormony**, takie jak bóle głowy, które nie ustępują lub są nietypowe, przyspieszone bicie serca, nadmierna potliwość, uczucie zimna lub gorąca bardziej niż zwykle, uczucie dużego zmęczenia, zawroty głowy lub omdlenie, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, uczucie większego niż zwykle głodu lub pragnienia, wypadanie włosów, zaparcia, obniżenie tonu głosu, bardzo niskie ciśnienie tętnicze, częstsze niż zwykle oddawanie moczu, nudności lub wymioty, ból brzucha, zmiany nastroju lub zachowania (takie jak obniżony popęd płciowy, drażliwość lub roztargnienie)
- **objawy cukrzycy typu 1 lub kwasicy ketonowej**, takie jak uczucie większego niż zwykle głodu lub pragnienia, konieczność częstszego niż zwykle oddawania moczu, zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia lub nudności, ból brzucha, szybki i głęboki oddech, splątanie, wzmożona senność, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach, nietypowy zapach moczu lub potu.
- **zaburzenia nerek (zapalenie i niewydolność nerek)**, takie jak rzadsze niż zwykle oddawanie moczu, obecność krwi w moczu, obrzęki w kostkach i uczucie mniejszego niż zwykle głodu
- **reakcje związane z wlewem dożylnym (mogą być niekiedy ciężkie lub zagrażające życiu)**, takie jak dreszcze, drżenia lub gorączka, swędzenie lub wysypka, nagłe zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, uczucie braku tchu lub świszczący oddech, uczucie zawrotów głowy lub zbliżającego się omdlenia oraz ból pleców lub szyi, nudności, wymioty lub ból brzucha
- **zaburzenia w innych częściach ciała**, takie jak:
 - **zaburzenia układu nerwowego**, takie jak bóle głowy lub sztywność karku, gorączka, uczucie zmęczenia lub osłabienia, dreszcze, wymioty, dezorientacja, zaburzenia pamięci lub uczucie senności, napady drgawkowe, widzenie lub słyszenie czegoś, co nie istnieje (omamy), silne osłabienie mięśni, mrowienie, drętwienie, osłabienie lub pieczenie w obrębie kończyn górnych i dolnych, porażenie kończyn
 - **zaburzenia mięśni i stawów**, takie jak ból lub obrzęk stawów, ból mięśni, osłabienie lub sztywność
 - **zaburzenia oczu**, takie jak zmiany widzenia, ból lub zaczerwienienie oczu, nadwrażliwość na światło
 - **zaburzenia serca i krążenia**, takie jak zmiany bicia serca, np. przyspieszenie bicia serca lub wrażenie wypadania pojedynczych skurczów serca, lub uczucie kołatania serca, ból w klatce piersiowej, duszność
 - **inne**: suchość w wielu częściach ciała, od jamy ustnej do oczu, nosa, gardła i górnych warstw skóry, powstawanie siniaków na skórze lub krwawienia.

Następujące działania niepożądane opisywano w trakcie badań klinicznych u pacjentów leczonych cemiplimabem:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- uczucie zmęczenia
- ból mięśni lub kości
- wysypka
- biegunka (luźne stolce)
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych
- nudności
- zmniejszone łaknienie
- świąd

- zaparcia
- kaszel
- ból brzucha
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- wymioty
- duszność
- gorączka
- zakażenie układu moczowego
- ból głowy
- zaburzenia tarczycy (nadczynność i niedoczynność tarczycy)
- wysokie ciśnienie krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- kaszel, zapalenie płuc
- reakcje związane z wlewem
- zapalenie wątroby
- zapalenie jelit (biegunka, zwiększona czynność jelit niż zazwyczaj, czarne lub smołowate stolce, ciężki ból brzucha lub tkliwość)
- zapalenie w jamie ustnej
- nieprawidłowe wyniki badań oceniających czynność nerek
- zapalenie nerwów powodujące mrowienie, drętwienie, osłabienie lub pieczenie w obrębie kończyn górnych i dolnych
- zapalenie nerek.

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób):

- bóle stawów, obrzęk, zapalenie wielostawowe i wysięk w stawach
- zapalenie tarczycy
- zapalenie mięśnia sercowego, które może objawiać się dusznością, nieregularnym biciem serca, uczuciem zmęczenia lub bólu w klatce piersiowej
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez gruczoły nadnerczowe
- osłabienie mięśni
- zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu znajdującego się u podstawy mózgu
- zapalenie błony pokrywającej serce
- suchość w wielu częściach ciała, od jamy ustnej do oczu, nosa, gardła i górnych warstw skóry
- zapalenie mięśni, które może obejmować ból lub osłabienie mięśni (zapalenie mięśni) i może być związane z wysypką (zapalenie skórno-mięśniowe).

Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób):

- zapalenie błon powlekających mózg i rdzeń kręgowy, zazwyczaj spowodowane przez zakażenie
- cukrzyca typu 1, której objawy mogą obejmować uczucie większego niż zwykle głodu lub pragnienia, konieczność częstszego niż zwykle oddawania moczu, zmniejszenie masy ciała i uczucie zmęczenia lub kwasica ketonowa
- ból oka, podrażnienie, swędzenie lub zaczerwienienie; dyskomfort związany z nadwrażliwością na światło

- ból mięśni lub sztywność (polimialgia reumatyczna)
- tendencja do tworzenia się siniaków na skórze lub krwawienia
- przemijające zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i porażenie kończyn
- stan, w którym mięśnie stają się słabe i łatwo się męczą, ból mięśni
- zapalenie błony śluzowej żołądka.

Inne zgłaszane działania niepożądane (częstość nieznana):

- odrzucenie przeszczepu narządu
- zapalenie pęcherza moczowego. Objawy mogą obejmować częste i/lub bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek LIBTAYO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Od czasu przygotowania leku poprzez jego rozcieńczenie w worku infuzyjnym, lek LIBTAYO można przechowywać przed użyciem nie dłużej niż przez 8 godzin w temperaturze do 25°C i nie dłużej niż przez 24 godziny w lodówce (od 2°C do 8°C). W przypadku przechowywania fiolek i (lub) worków z roztworem do infuzji dożylnych w lodówce, przed użyciem należy je doprowadzić do temperatury pokojowej.

Nie przechowywać pozostałości niewykorzystanego roztworu do wlewu dożylnego w celu jego ponownego użycia. Nie należy używać ponownie pozostałości niewykorzystanego roztworu do wlewu dożylnego i należy go usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek LIBTAYO

Substancją czynną leku jest cemiplimab:

- 1 ml koncentratu zawiera 50 mg cemiplimabu.
- Każda fiolka zawiera 350 mg cemiplimabu w 7 ml koncentratu.

Pozostałe składniki to L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-prolina, sacharoza, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek LIBTAYO i co zawiera opakowanie

Lek LIBTAYO, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), to jałowy, przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór, który może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek.

Każde opakowanie zawiera 1 szklaną fiolkę zawierającą 7 ml koncentratu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

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

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

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: +44 (0) 800 035 2525

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia

Przygotowanie

- Produkt leczniczy należy sprawdzić wzrokowo przed podaniem pod kątem obecności cząstek stałych lub zmian barwy. Produkt leczniczy LIBTAYO ma postać przejrzystego lub lekko opalizującego roztworu, bezbarwnego do bladożółtego, który może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek.
- Należy wyrzucić fiolkę w przypadku zmętnienia lub zmiany barwy roztworu, bądź też obecności w nim widocznych obcych cząstek stałych innych niż śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek.
- Nie wstrząsać fiolki.
- Pobrać z fiolki 7 ml (350 mg) produktu leczniczego LIBTAYO i przenieść pobrany płyn do worka do infuzji dożylnych zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Zmieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne obracanie workiem. Nie wstrząsać roztworu. Ostateczne stężenie rozcieńczonego roztworu powinno mieścić się w zakresie od 1 mg/ml do 20 mg/ml.
- Produkt leczniczy LIBTAYO jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przechowywanie rozcieńczonego roztworu

Produkt leczniczy LIBTAYO nie zawiera środków konserwujących.

Rozcieńczony roztwór należy podać natychmiast po przygotowaniu. Jeśli rozcieńczony roztwór nie został podany natychmiast po przygotowaniu, może być tymczasowo przechowywany albo

- w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż przez 8 godzin od momentu przygotowania infuzji do końca infuzji. albo
- w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż przez 24 godziny od momentu przygotowania infuzji do końca infuzji. Rozcieńczony roztwór należy doprowadzić przed podaniem do temperatury pokojowej.

Nie zamrażać.

Podawanie

- Produkt leczniczy LIBTAYO jest przeznaczony do podawania dożylnego. Jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylny lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów).
- Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.